

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

LAVÍNIA REBECA VIANA CABRAL

**REAÇÕES ADVERSAS ÀS VACINAS CONTRA COVID-19 NOTIFICADAS NO  
SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DO BRASIL**

MOSSORÓ-RN  
2022

LAVÍNIA REBECA VIANA CABRAL

**REAÇÕES ADVERSAS ÀS VACINAS CONTRA COVID-19 NOTIFICADAS NO  
SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DO BRASIL**

Monografia apresentada no Curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró como exigência para obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Esp. Patrícia Araújo Pedrosa do Vale

MOSSORÓ-RN  
2022

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN. Catalogação da  
Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

C117r Cabral, Lavínia Rebeca Viana.

Reações adversas às vacinas contra Covid-19  
notificadas no sistema de farmacovigilância do Brasil /  
Lavínia Rebeca Viana Cabral. – Mossoró, 2022.  
55 f. : il.

Orientadora: Profa. Esp. Patrícia Araújo Pedrosa doVale.  
Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de  
Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. SARS-CoV-2. 2. Imunoterapia ativa. 3. Vacinas contra  
Covid-19. 4. Segurança do paciente. I. Vale, Patrícia Araújo  
Pedrosa do. II. Título.

CDU 615.371:616.2

LAVÍNIA REBECA VIANA CABRAL

**REAÇÕES ADVERSAS ÀS VACINAS CONTRA COVID-19 NOTIFICADAS NO  
SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DO BRASIL**

Monografia apresentada à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN – como requisito obrigatório para obtenção do título/do grau de bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 02/06/2022.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>ª</sup>. Esp. Patrícia Araújo Pedrosa do Vale  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança De Mossoró

---

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Luanne Eugênia Nunes  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança De Mossoró

---

Prof. Me. Ítalo Diego Rebouças de Araújo  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança De Mossoró

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu grande Deus pelo seu infinito amor e cuidado por mim, por não ter me deixado sozinha em nenhum momento e por ter me guiado durante todo o caminho para realização deste sonho.

Aos meus pais que desde cedo me ensinaram o quão longe posso chegar e o que posso conquistar através do estudo, nunca soltaram a minha mão e me fizeram dar passos firmes em direção aos meus objetivos. Foram e são minha base, meu abrigo, sonharam junto comigo e são o motivo de toda minha dedicação e orgulho.

A minha irmã por ter sido um grande exemplo de pessoa e discente, sempre me incentivando para que eu desse meu máximo e fosse minha melhor versão.

Ao meu namorado pelos momentos de companheirismo, por sempre me dar confiança e força para seguir em frente. Foi parceiro durante toda jornada.

A minha orientadora que foi além de sua função e esteve presente em todos os momentos em que precisei, sou imensamente grata por ter embarcado junto comigo e pela dedicação, compreensão e ajuda.

As amigas que a faculdade me apresentou, foram essenciais para dividir as tarefas e tornar esses quatro anos mais leves e felizes

Aos professores e mestres que tive a oportunidade de conviver durante as disciplinas ao longo do curso em sala de aula, sem dúvida compartilharam além do conteúdo teórico, ensinaram também por meio do exemplo de como ser uma boa profissional.

## RESUMO

Com a chegada da pandemia da Covid-19, uma doença com alta transmissibilidade e responsável pela morte de inúmeros indivíduos mundialmente, a qual não existia tratamento específico, o desenvolvimento de imunizantes na forma de vacina tornou-se a melhor estratégia para a prevenção e combate. Após o empenho de estudiosos nos mais diversos países, foi possível iniciar a vacinação no Brasil em janeiro de 2021, marcando o mais rápido processo de desenvolvimento de imunizantes da história. Nesse cenário, surge a necessidade de acompanhar a utilização das vacinas quanto à segurança e eficácia na população. Dessa forma, este estudo tem por objetivo analisar as notificações de suspeitas de reações adversas das vacinas da Covid-19 no sistema de farmacovigilância do Brasil, e relacionar os grupos de indivíduos mais acometidos, bem como, identificar e categorizar o perfil das vacinas, pacientes e reações. Trata-se de um estudo do tipo ecológico, baseado em dados secundários que pertencem a sites de domínio público em saúde, VigiMed, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com investigação temporal de dados de janeiro de 2021 a fevereiro de 2022, através de abordagem descritiva e quantitativa. Nesse contexto, o estudo evidenciou 17.528 notificações de eventos adversos pós vacinação (EAPV) causados pelas vacinas contra a Covid-19. Quanto ao perfil das notificações, indivíduos da faixa etária entre 18 e 44 anos apresentaram mais EAPV (53%) e em relação ao sexo, o gênero feminino foi o mais acometido (61,3%). As notificações, em sua maioria foram do estado de São Paulo e a vacina que mais causou eventos adversos foi a Astrazeneca. Conclui-se, portanto, que as reações adversas não foram graves, fato esse que corrobora com o uso das vacinas como excelente forma de imunização e prevenção de doenças, reforçando ainda a importância das ações de farmacovigilância para a segurança da população em casos que os eventos adversos causados sejam graves e necessite de melhorias nos imunizantes, destaca-se também a construção de um folder informativo ressaltando a importância das doses de reforço como continuidade no controle das doenças e possibilitando a erradicação destas.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Imunoterapia Ativa; Vacinas contra COVID-19; Segurança do Paciente.

## ABSTRACT

With the arrival of the Covid-19 pandemic, a disease with high transmissibility and responsible for the death of countless individuals worldwide, for which there was no specific treatment, the development of immunizations in the form of a vaccine has become the best strategy for prevention and combat. After the efforts of scholars in the most diverse countries, it became possible to start vaccination in Brazil in January 2021, marking the fastest process of developing immunization agents in history. In this scenario, there is a need to monitor the use of vaccines in terms of safety and efficacy in the population. Thus, this study aims to analyze reports of suspected adverse reactions of Covid-19 vaccines in pharmacovigilance systems, and relate the groups of individuals most affected, as well as identify and categorize the profile of vaccines, patients and reactions. This is an ecological study, based on secondary data that belong to public domain health websites, VigiMed, from the National Health Surveillance Agency (ANVISA) with temporal investigation of data from January 2021 to February 2022, through a descriptive and quantitative approach. In this context, the study showed 17,528 reports of post-vaccination adverse events (AEFI) caused by vaccines against Covid-19. As for the profile of notifications, individuals aged between 18 and 44 years had more AEFI (53%), in relation to sex, the female gender was the most affected (61.3%). The notifications were mostly from the state of São Paulo and the vaccine that caused the most adverse events was Astrazeneca. It is concluded that the adverse reactions were not serious, a fact that corroborates the use of vaccines as an excellent form of immunization and disease prevention, reinforcing the importance of pharmacovigilance actions for the safety of the population in cases where the adverse events caused are serious and need improvements in immunizations, the construction of an information folder is also highlighted, emphasizing the importance of booster doses as a continuity in disease control and enabling their eradication.

**Keywords:** SARS-CoV-2; Immunotherapy Active; COVID-19 Vaccines; Patient Safet.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Estruturas que compõem a partícula viral do SARS-CoV-2 .....	18
<b>Figura 2-</b> Acoplamento chave-fechadura da proteína viral com a proteína da célula hospedeira. .....	19
<b>Figura 3 -</b> Fases de ensaios clínicos para desenvolvimento de medicamentos e vacinas.....	27
<b>Figura 4-</b> Classificação quanto à gravidade do Evento Adverso pós Vacinação. ....	31



## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1-</b> Medicamentos mais utilizados de forma off label no tratamento da Covid-19, seguido da finalidade terapêutica para qual foi criado e a finalidade no uso <i>off label</i> .....	23
<b>Quadro 2-</b> Descrição das vacinas e candidatas a vacina contra Covid-19 por tipo de tecnologia utilizada em cada uma. ....	28
<b>Quadro 3-</b> Sistemas eletrônicos para notificações de Reações Adversas a Medicamentos, bem como de Eventos Adversos Pós Vacinação, tipo de notificação feita em cada um, seguido do endereço eletrônico.....	32

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1-</b> Covid-19 no Brasil (óbitos, casos registrados, indivíduos recuperados e em tratamento) até 31 de outubro de 2021. ....	17
<b>Gráfico 2-</b> Quantitativo de notificações por mês de janeiro/2021 a fevereiro/2022.....	35
<b>Gráfico 3-</b> Prevalência de eventos adversos pós vacinação contra Covid-19 por faixa etária. ....	36
<b>Gráfico 4-</b> Quantitativo de eventos adversos pós vacinação por tipo de vacina contra Covid-19 .....	38

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Perfil das notificações do site de Agência Nacional de Vigilância Sanitária na aba do VigiMed por estado de origem de notificação.....	37
<b>Tabela 2-</b> Perfil das notificações do site de Agência Nacional de Vigilância Sanitária na aba do VigiMed por tipo de entrada no VigiMed e notificações por tipo de notificador .....	37
<b>Tabela 3-</b> Cinco EAPV mais notificados de tipo de vacina.....	39
<b>Tabela 4-</b> Eventos adversos pós vacinação notificados seguidos das classificações por gravidade, por critério de gravidade e desfecho do EA.....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ACIP	Comitê Consultivo em Práticas de Imunização
ALT	Alanina Aminotransferase
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato aminotransferase
BCG	Bacilo de Calmette e Guêrin
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CK	Creatina Quinase
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CONEP	Comissão Nacional de Ética e Pesquisa
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DTP	Tríplice Bacteriana (Difteria, tétano e coqueluche)
EAPV	Evento Adverso pós Vacinação
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
HPV	Papiloma Vírus Humano
IgA	Imunoglobulinas A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-6	Interleucina 6
LDH	Lactato Desidrogenase
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
P & D	Pesquisa e Desenvolvimento
PCR	Proteína C Reativa
PF4	Fator Plaquetário 4
PIMM	Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos
PT	Tempo de Protrombina
PT	Termo Preferência
QT	Queixas Técnicas

RAM	Reação Adversa a Medicamento
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em Tempo Real
SAA	Proteína Amilóide Sérica
SOC	Sistema Órgão Classe
TLR	Testes Laboratoriais Remotos
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VITT	Trombocitopenia trombótica induzida por vacina
VSH	Sedimentação de Eritrócitos

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>16</b>
2.1 COVID-19 .....	16
2.2 SARS-CoV-2 .....	17
2.3 CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DO SARS-CoV-2.....	18
2.4 PATOGÊNESE DA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2.....	19
2.5 ALTERAÇÕES EM MARCADORES LABORATORIAIS .....	20
2.6 DIAGNÓSTICO .....	21
2.7 TRATAMENTO.....	22
2.8 VACINAS.....	25
2.9 FARMACOVIGILÂNCIA .....	29
<b>3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS.....</b>	<b>33</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>35</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>47</b>
<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>54</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Considerando a relação custo, efetividade e segurança, a imunização da população através de vacinas, dentre os recursos para a minimização de problemas de saúde pública, ocupa um lugar de destaque. Campanhas de vacinação ao longo da história alcançaram elevados índices de eficiência no que se refere a prevenção de doenças e conseqüentemente, diminuição do número de óbitos, podendo citar a campanha contra poliomielite criada em 1980 com objetivo de imunizar a população infantil brasileira, vale destacar que após essa campanha não foram registrados casos da doença em 22 anos (PORTO, 2003).

Outro caso que merece destaque é o do sarampo, que em 1968 se tornou uma doença de notificação compulsória nacional e devido ser uma das principais causas de morbidade e morte, principalmente em crianças menores de um ano, apresentando sua maior epidemia no ano de 1986 com 129.942 casos, a vacina se tornou uma ferramenta de grande importância para que pudesse frear essas perdas. Por isso, em 1991 foi criado o Programa Nacional do Controle do Sarampo, o qual tinha por objetivo a vacinação em massa da população e após 25 anos de trabalho o Ministério da Saúde obteve o certificado de eliminação da doença entregue pela Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) nos Estados Unidos (DOMINGUES *et al.*, 1997).

São inegáveis as vantagens que a vacinação propicia, visto que doenças como a rubéola, que teve seu controle iniciado em 1992 com a campanha de vacinação infantil em São Paulo, assim como a caxumba, a qual a vacina foi criada em 1967 e também alcançou o objetivo de controle da doença, porém, registros da história mostram que houve perdas e, inicialmente, a reação da população referente a lei proposta por Oswaldo Cruz da vacinação obrigatória não foi favorável, inaugurando assim a revolta da vacina no Rio de Janeiro no ano 1904, movimento da população contra a vacinação da varíola (PORTO, 2003; DOMINGUES *et al.*, 1997).

Nesse contexto, em dezembro de 2019 é identificada em Wuhan, na China, uma nova doença causada pelo SARS-CoV-2, um novo coronavírus. A velocidade com que essa doença foi disseminada pelo mundo, bem como a quantidade de óbitos causados pelo novo vírus, foi motivo para em março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarar situação de pandemia. Dados relatam 21.500.000 casos confirmados e 771.500 indivíduos que tiveram suas vidas ceifadas pelo SARS-CoV-2 até agosto de 2020 em todo o mundo, visto isso, a descoberta da vacina para a Covid-19 tornou-se meta (DA SILVA, 2020).

Após inúmeras pesquisas e testes feitos por cerca de 170 equipes de pesquisadores espalhados pelo mundo inteiro, no início de janeiro de 2021, começou a campanha de vacinação contra a Covid-19 no Brasil, utilizando a tecnologia do vírus inativado (CoronaVac), da parceria

Sinovac Biotech Ltd, empresa farmacêutica chinesa e Instituto Butantan, localizado em São Paulo, principal produtor de imunobiológicos do Brasil. Seguido das vacinas com uso do vetor viral (adenovírus- AAV) enfraquecido, da parceria AstraZeneca (universidade de Oxford) e fundação Oswaldo Cruz e por fim, as vacinas fundamentadas no RNA mensageiro: Pfizer/BioNTech e Moderna (SARINHO, 2021).

No Brasil, para que uma vacina seja produzida em larga escala é necessária a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), esse registro é disponibilizado após o imunizante passar por todos os testes clínicos cabíveis. Depois da aprovação, distribuição e aplicação nos indivíduos, é dado início a farmacovigilância, visando a monitoração dos eventos adversos, analisando esses a curto e longo prazo, possuindo como objetivo a segurança dos indivíduos, monitoração e prevenção das reações adversas (LIMA, 2021).

Assim, após início da vacinação contra Covid-19, dos eventos adversos mais relatados podem ser citados a dor no local da aplicação, cefaleia, calafrios, dor nas articulações, febre e dor muscular e, diante do cenário da exposição a uma doença desconhecida e da existência dos eventos adversos as vacinas, grupos de indivíduos considerados de risco como as gestantes e lactantes, por exemplo, necessitam de mais estudos para que a segurança para esse grupo seja comprovada, visto que a ferramenta pode beneficiar a mãe e o feto, em contrapartida a não segurança para esse grupo pode prejudicar ambos (RODRIGUES, 2021).

Vacinas são ferramentas eficazes no que diz respeito a sua ação como profilaxia, controle e prevenção de doenças, tanto é que inúmeras doenças foram erradicadas graças a elas que agem estimulando o sistema imune a produzir resposta adaptativa para gerar memória imunológica, sem estimular o sistema imune inato, o que está atrelado às reações adversas. Quanto a Covid-19, por ser uma nova doença, conseqüentemente, novas vacinas foram criadas, sendo as reações adversas desconhecidas (STEVANIM, 2020).

Sabendo que cada organismo pode reagir de uma forma diferente, a partir de características individuais como: sexo, faixa etária e comorbidades, a farmacovigilância possui um papel fundamental, visto que contribui de forma positiva para que reações adversas desconhecidas sejam identificadas e prevenidas (MELO, 2021). Assim, questiona-se qual o perfil das notificações de suspeitas de reações adversas das vacinas utilizadas para a prevenção da Covid-19 no Brasil.

Dessa forma, justifica-se a relevância deste estudo, tomando por base de que as vacinas contra Covid-19, embora acabe o período de pandemia, continuarão sendo importantes para o controle da doença no cenário mundial, pelo motivo citado é importante que as reações adversas por elas causadas sejam estudadas a curto e longo prazo. Corresponde a farmacovigilância essa



função, sendo essa de grande relevância visando uma monitorização, prevenção e, se necessário, melhoria dos imunizantes, promovendo cada vez mais segurança aos indivíduos (STEVANIM, 2020).

Nesse contexto, este estudo é norteado pelas seguintes hipóteses: H0: O perfil das notificações de reações adversas pode impactar de forma significativa a segurança da população relacionado ao uso de vacinas contra a Covid-19 e consequentemente definir estratégias para os programas de imunização nacional e, H1: O perfil das notificações de reações adversas não impacta de forma significativa a segurança da população relacionado ao uso de vacinas contra a Covid-19 e consequentemente não define estratégias para os programas de imunização nacional.

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo realizar análises acerca das notificações suspeitas de reações adversas das vacinas da Covid-19 à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os objetivos específicos são: categorizar as vacinais quanto a prevalência de apresentarem reações adversas e as principais reações identificadas; verificar o perfil (sexo, faixa etária e tipo de notificador) das notificações; discutir qual mecanismo da vacina contra o SARS-CoV-2 mais causou reações adversas na população vacinada e construir um fôlder explicativo sobre as vacinas aplicadas no território nacional, as reações adversas predominantes e a importância da adesão as doses de reforço das vacinas contra Covid-19 e das outras doenças preveníveis conforme consta no calendário vacinal.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 COVID-19

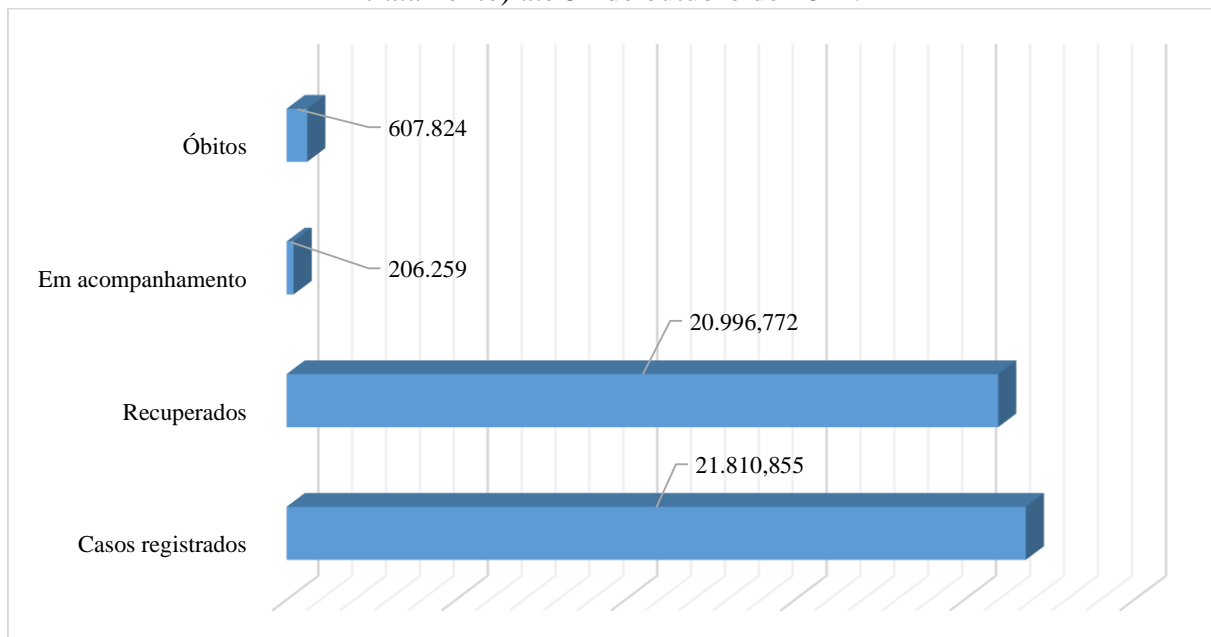
Em Wuhan, na China, no início de dezembro do ano de 2019, pacientes passaram a dar entrada em unidades de saúde apresentando sintomas de uma pneumonia cuja origem até o momento era desconhecida. A partir de então iniciaram estudos a respeito e indicaram que se tratava de uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-CoV-2, a qual foi denominada de Covid-19. Doença causada por um vírus, cuja nomenclatura está baseada na junção do “co” de corona, “vi” de vírus, “d” de doença e 19 indicando o ano do surgimento da patologia (WU, 2020).

Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declara situação de pandemia mundial, apelando pelo isolamento social, lavagem corretas das mãos e uso de máscaras, visando frear a contaminação em massa da população e principalmente, a quantidade óbitos alarmante, uma vez que, até o dia 13 de abril do mesmo ano a infecção já havia sido causa de 50.325 mortes de indivíduos no mundo (NETTO, 2020).

Doença com grande letalidade, principalmente em pessoas com mais de 60 anos de idade, portadores de doenças cardíacas graves, arritmias, ASMA, imunodeprimidos, diabéticos, doentes renais crônicos, assim como gestantes de alto risco. A alta taxa de transmissibilidade e letalidade da Covid-19 pôde ser observada através de boletins epidemiológicos brasileiros cujo apresentaram, em 14 dias (entre 03 a 26 de abril de 2020), 1.968,353 casos de indivíduos contaminados com o vírus e 153.497 novos óbitos, demonstrando a contaminação comunitária e a necessidade de ferramentas para controlar esse grande problema de saúde pública (SILVA, 2020).

Nesse contexto, o levantamento de dados epidemiológicos é de suma importância para que ocorra monitoração dos fatos, tendo em vista um melhor planejamento e tomada de decisão no que se refere à prevenção e combate de doenças, em casos de pandemia como a da Covid-19, por exemplo, vê-se a necessidade de que os países enviem a OMS dados como tipos de risco, resultados laboratoriais, casos confirmados, números de recuperados e de óbitos, bem como fatores que favorecem a propagação da doença, contribuindo para que a situação seja resolvida (CAVALCANTE, 2020). Dessa forma, o gráfico 1 apresenta um panorama da situação geral de Covid-19 no Brasil até 31 de outubro de 2021.

**Gráfico 1-** Covid-19 no Brasil (óbitos, casos registrados, indivíduos recuperados e em tratamento) até 31 de outubro de 2021.



Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde (2021).

## 2.2 SARS-CoV-2

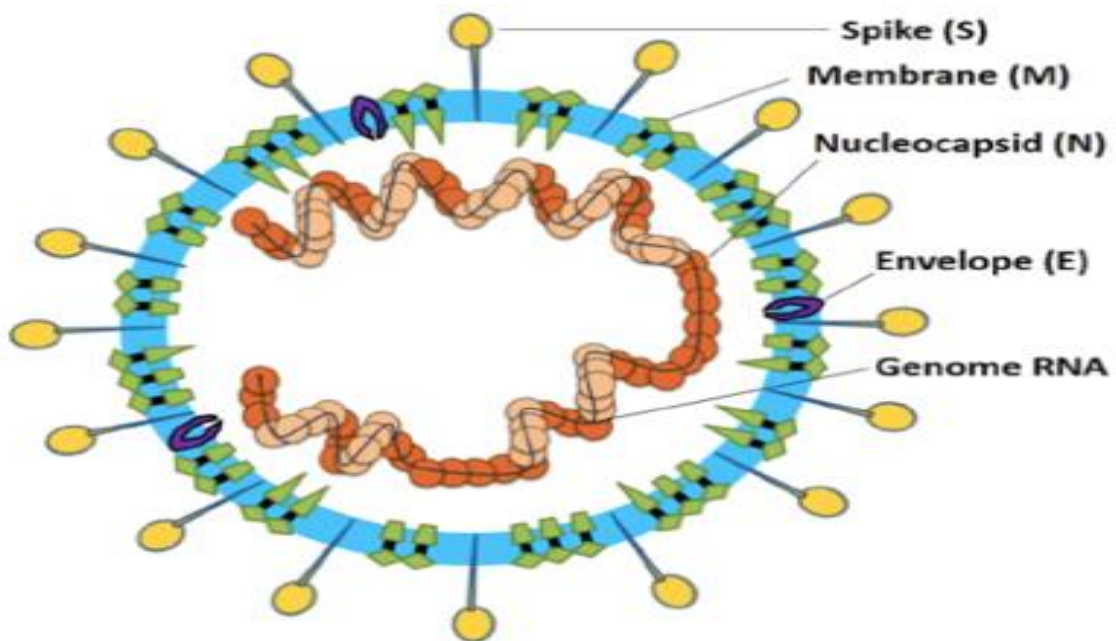
O SARS-CoV-2 pertence a uma família de vírus de RNA com envelope, chamada de coronavírus, esses são capazes de causar doenças agudas e crônicas tanto em humanos quanto em animais. Nesse contexto, atualmente, existem seis espécies de coronavírus que causam doenças em humanos, sendo quatro delas geralmente causadoras de resfriados comuns e duas delas capazes de serem causa de doença respiratória fatal, a MERS (sigla que no inglês corresponde a *Middle East respiratory syndrome*) responsável pela síndrome respiratória no Oriente médio, e o SARS-CoV que deu origem a uma epidemia global nos anos de 2002 e 2003, afetando mais de 8 mil pacientes e sendo causa de 774 óbitos em 26 países distintos (KIM, 2020; PEDERSEN, 2020).

Existem algumas semelhanças entre o SARS-CoV e SARS-CoV-2, visto que ambos utilizam o mesmo receptor celular, que é a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2), sugerindo o tropismo e a rota de entrada semelhante. Outros aspectos são a alta taxa de transmissão entre os humanos e o indivíduo ser capaz de passar a doença para outro mesmo antes da apresentação dos sintomas, fato esse que contribuiu para o crescente número de infectados pelo vírus, tanto que em abril de 2020 já havia um total de 962.977 casos confirmados de Covid-19 e 49.180 óbitos notificados em cerca de 180 países, o que deu início ao cenário pandêmico da Covid-19 (PEDERSEN, 2020).

### 2.3 CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DO SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um dos membros da Família Coronaviridae e gênero *BetaCoronavírus*, o vírus possui invólucro com genoma de RNA (+) de cadeia simples, o qual o RNA possui cerca de 30.000 pares de bases e codifica para 13 proteínas. Estão relacionados a grande densidade de proteínas existentes no invólucro viral, sendo três proteínas localizadas na bicamada lipídica, que são a glicoproteína S (spike), proteína E (envelope) e proteína M (membrane). Dessas, a mais numerosa é a glicoproteína S, responsável pela ligação do vírus à célula e pelo ciclo reprodutivo desse agente infeccioso, visto que através dela é iniciado o processo de fusão do invólucro viral com a membrana celular (PEREIRA, 2020). A estrutura do vírus é demonstrada na Figura 1.

**Figura 1-** Estruturas que compõem a partícula viral do SARS-CoV-2



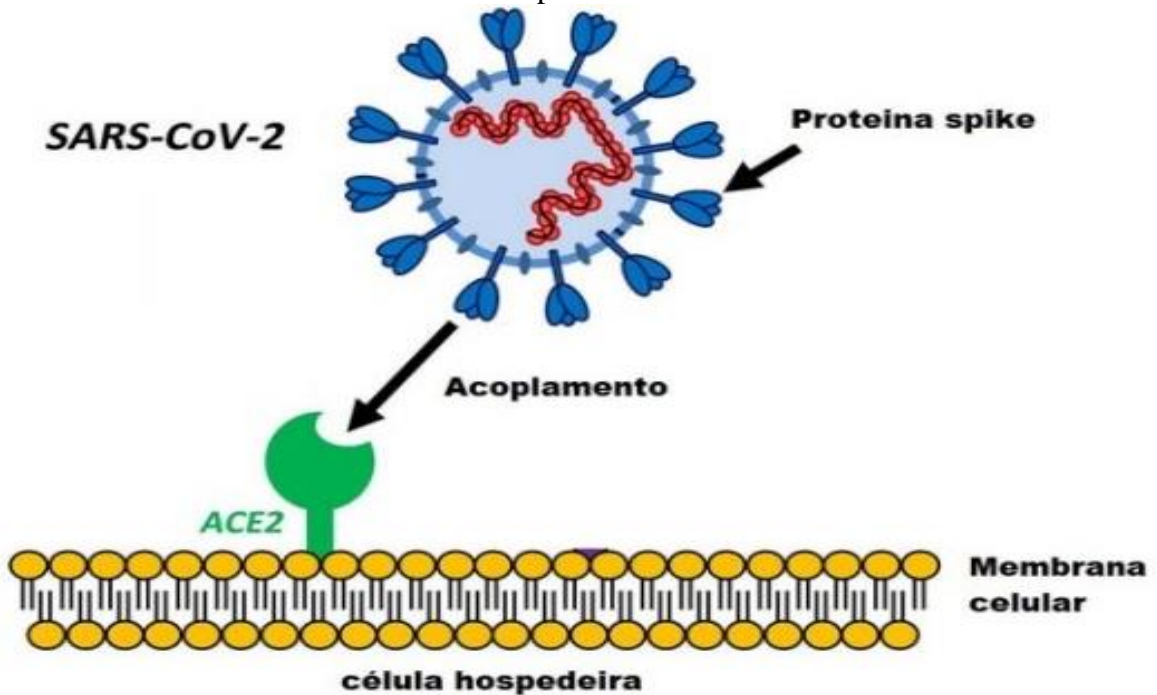
Fonte: Li G *et al.* (2020).

Quanto a estrutura, apresenta-se com ampla dimensão do genoma, com quase 30 kilobases, fato esse que marca os coronavírus como uma exceção aos vírus de RNA (dificilmente ultrapassam 10-15 kilobases), essa característica confere aos coronavírus o mecanismo de correção de erros de RNA, garantindo a capacidade de haver mutações contribuindo com a evolução e adaptação do vírus (DE SOUZA, 2021).

## 2.4 PATOGÊNESE DA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2

A infecção por SARS-CoV-2 em um novo indivíduo se dá através da entrada do vírus pela garganta ou nariz, contexto esse que pode acontecer por meio do contato de objetos contaminados e mãos sendo levados à boca, nariz ou olhos, ou mediante a inalação gotículas vindas de indivíduos infectados. Uma vez contaminado, o período de incubação varia em média 4-5 dias, nesse curto espaço de tempo, o vírus se replica nas mucosas do nariz e garganta, expressando no receptor de ACE2 (conforme mostra a Figura 2) e Protease Transmembranar Serina 2 (TMPRSS2) (PEREIRA, 2020).

**Figura 2-** Acoplamento chave-fechadura da proteína viral com a proteína da célula hospedeira.



Fonte: LARANJEIRA *et al* (2020)

Antes de apresentar qualquer tipo de sintoma, o indivíduo infectado já é potencialmente disseminador da doença, o que explica a rapidez e facilidade com que a Covid-19 se alastrou pelo mundo, atrelado a isso, o fato do vírus ficar concentrado nas mucosas nasais e garganta favorece ainda mais a transmissão, sendo mais um grande diferenciador das outras infecções em que os vírus ficam mais concentrados no trato respiratório inferior (brônquios e pulmões) (LIANG, 2020).

Os sintomas da Covid-19 variam desde formas brandas e assintomáticas (89% dos casos) como tosse seca, garganta inflamada, mialgia, febre, cefaléia e perda de olfato e paladar,

a casos graves. A resposta imunológica consegue, por muitas vezes combater a infecção seguindo para a fase de cura, contudo, em alguns casos o sistema imunológico não consegue combater na fase inicial da doença, seguindo para o estágio em que há infecção nas células alveolares e é causado pneumonia, sendo esses considerados casos moderados a graves da Covid-19, os quais podem causar dificuldade respiratória e também efeitos a nível de sistema cardiovascular, como embolias e trombozes (VIEIRA, 2020; MAGNO, 2020).

A replicação viral causa a destruição de células epiteliais infectadas, aciona macrófagos, monócitos e células dendríticas, o que desencadeia grande quantidade de mediadores pró-inflamatórios, chamados de Interleucina-6 sérica (IL-6), ampliando a resposta imunológica e dando início a “tempestade de citocinas”, caracterizando os casos graves de Covid-19, devido à enorme resposta inflamatória induzida. Essa resposta exagerada é sentida em vários órgãos, desde a nível pulmonar, dificultando as trocas gasosas nos alvéolos pulmonares, sendo causa da dispneia e síndrome de dificuldade respiratória, como em outros sistemas (PEREIRA, 2020).

Além dos danos citados causados pela exacerbada liberação de citocinas, o vírus possui outra proteína estrutural que tem a capacidade de deslocar o ferro na hemoglobina, dificultando assim a capacidade de respiração, causando a baixa na saturação de alguns pacientes. Assim como nos dois sistemas citados, a tempestade de citocinas pode provocar efeitos nocivos em outros sistemas como cérebro, rins, fígado e intestino, sendo responsável pela falência multi órgãos em casos graves da doença (NASCIMENTO, 2020; VIEIRA, 2020).

## 2.5 ALTERAÇÕES EM MARCADORES LABORATORIAIS

Achados laboratoriais que indicam infecção pelo SARS-CoV-2 foram a leucocitose ou leucopenia com linfopenia acentuada em estágios iniciais da doença e, presença de neutrofilia em casos que o prognóstico era desfavorável. Outras alterações laboratoriais comuns em pacientes com Covid-19 são: aumento da Proteína C Reativa (PCR) em 75-93% dos casos, redução da albumina sérica (50-98%), linfopenia (35-75%), aumento na sedimentação de eritrócitos (VHS) (15-85%), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) (8-37%) e lactato desidrogenase (LDH) em cerca de 12% (XAVIER, 2020).

Biomarcadores relacionados à infecção como PCR, VHS e procalcitonina (PCT) aumentam conforme o quadro clínico piora, bem como o D-dímero, creatina quinase (CK), fração MB da creatina quinase (CK-MB), LHD, ALT, AST, uréia, creatinina, troponina cardíaca e proteína amilóide sérica A (SAA) (PEREIRA, 2020).

Em razão de fazer parte da cascata da resposta inflamatória a IL-6 também aumenta de acordo com o desenvolvimento da infecção por SARS-CoV-2. Vale destacar que em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), achados laboratoriais comuns são altos níveis de plasmáticos de citocinas como IL-2, IL-7, IL-10) bem como linfopenia associada à depleção de linfócitos CD4 e CD8, tempo prolongado de protrombina (PT), LDH, D-dímero, PCR, transaminases e aumento de citocinas (PEREIRA, 2020).

## 2.6 DIAGNÓSTICO

Entre os testes para diagnóstico, destacam-se reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR), exame molecular caracterizado como “padrão ouro” para detecção de Covid-19 na fase aguda da doença, apresenta especificidade próxima a 100% e sensibilidade varia entre 63-92% a depender da amostra coletada e da quantidade de dias em que o paciente apresentou o primeiro sintoma, sendo indicado a coleta através de swab nasal/orofaríngeo, do terceiro ao nono dia após início dos sintomas, período no qual uma maior carga viral pode ser encontrada (XAVIER, 2020).

Baseada no protocolo do Hospital Charité de Berlim e recomendada pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS/OMS), através da técnica do RT-PCR é possível identificar o RNA viral, os genes que podem ser considerados para a identificação do SARS-CoV-2 são N, E, S e RdPR, uma vez que um dos marcadores genéticos citados é identificado, o teste é considerado positivo, o Ministério da Saúde brasileiro recomenda que o gene E seja o alvo, visto que possui uma maior sensibilidade. Estudos apontam que a partir do sétimo dia de sintomas, a positividade do RT-PCR passa a reduzir, podendo chegar após 15 e 39 dias a 45% (VIEIRA, 2020; XAVIER, 2020).

Outros tipos de exames bastante utilizados para o diagnóstico da Covid-19 são os sorológicos, assim como os outros vírus, na presença do SARS-CoV-2 o organismo é induzido a produzir anticorpos, e através da técnica de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) é possível detectar anticorpos da classe das imunoglobulinas A (IgA), imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG), diferentemente da técnica do RT-PCR, para haver produção de anticorpos e estes serem detectados nos exames sorológicos, é necessário uma maior quantidade de dias após o primeiro sintoma, sendo indicado a coleta para o teste de 7 a 10 dias depois, nela a quantificação de anticorpos é feita em laboratório por meio de uma amostra de sangue, soro ou plasma do indivíduo (DIAS, 2020; VIEIRA, 2020).

Nos testes sorológicos é possível detectar anticorpos a partir do 7º dia de sintomas, porém pode apresentar resultado positivo com a presença de outros vírus ou vacinação contra influenza, por exemplo. O IgA se mostrou mais sensível do que o IgG em casos de Covid-19, visto que apresentou 92,7% de positivos, enquanto o IgG apresentou 85,4% de positividade. Teste rápido chinês imunocromatográfico detectou anticorpos IgM e IgG com especificidade de 91% e sensibilidade de 87% (LIMA, 2020; VIEIRA, 2020).

Vale destacar que existem testes rápidos imunocromatográficos, que são denominados de testes laboratoriais remotos (TLR), nos quais são feitos a pesquisa de anticorpos em sangue total através de métodos manuais em dispositivos individuais, os resultados podem ser apresentados em média de 10 a 30 minutos, porém, existem relatos de deficiência em diagnósticos feitos pelos testes rápidos, tanto que em Abril de 2020 a OMS recomendou que os testes rápidos fossem utilizados apenas para fins epidemiológicos, sendo alternativa para casos em que o teste de RT-PCR se mostrou não reativo, mas permaneceu a suspeita de Covid-19, contraindicado o uso para diagnóstico (LIMA, 2020).

## 2.7 TRATAMENTO

A alta taxa de transmissibilidade e mortalidade que o SARS-CoV-2 causou no mundo inteiro, se tornando motivo de grave problema de saúde pública e também socioeconômico, acendeu uma alerta para a busca por tratamento eficaz visando a cura dos indivíduos infectados e, conseqüentemente, reduziu a quantidade de óbitos provocados pela Covid-19, tendo em vista o panorama global da doença (FERREIRA, 2020).

Apesar dos esforços dos pesquisadores na busca por uma molécula que pudesse combater o SARS-CoV-2, até o momento nenhum tratamento específico foi aprovado, porém, tendo em vista os alertas feitos pela OMS de que a Covid-19 estará presente por longas décadas na humanidade, fica comprovada ainda a necessidade de busca por um antiviral específico para tratar a infecção (MITJÀ, 2020).

Porém, devido às demandas urgentes para que a quantidade de óbitos e pacientes com o quadro grave da doença pudessem diminuir e tendo em vista a demora e recursos necessários para a criação de um novo fármaco, o fato de não haver nenhuma comprovação de terapia eficaz, a alternativa foi estudar mecanismos de ação dos fármacos já existentes que pudessem causar efeito favorável no tratamento da doença, se tornando esse o desafio dos pesquisadores e prescritores (TRITANY, 2020).



Sendo assim, medicamentos já existentes e com finalidades bem definidas passam a ser utilizados de forma *off label* no tratamento da Covid-19 (Quadro 1). Em consequência da pressa em encontrar terapia eficaz para atenuar o impacto da pandemia causado no mundo, pesquisas já apontam mais de 30 agentes farmacológicos que possuem possível potencial de tratamento para o SARS-CoV-2, incluindo medicamentos orientais e produtos naturais da China, além destes, pesquisas baseadas em cerca de 2 mil estudos clínicos mostram que as classes mais usadas de forma *off label* para a Covid-19 são anticâncer, anti-hipertensivo, antiparasitários, antivirais, imunossupressores e anti-inflamatórios (BARRETO, 2021).

Entre os medicamentos que se destacaram pelo uso *off label*, um deles foi a ivermectina, tendo a vista a possibilidade desse fármaco diminuir *in vitro* a replicação do RNA viral do SARS-CoV-2, além de um estudo feito com cerca de 700 pacientes internados em hospitais da Europa, América do Norte e Ásia, a taxa de mortalidade em pacientes que usaram a ivermectina como tratamento foi reduzida, porém, esse estudo não é suficiente para comprovar a eficácia do medicamento frente à pandemia, valendo salientar também que atividade *in vitro* não é garantia de que o fármaco é eficaz e seguro para os humanos, sendo necessário portanto, mais estudos a respeito (CABRAL *et al.*, 2020).

**Quadro 1-** Medicamentos mais utilizados de forma *off label* no tratamento da Covid-19, seguido da finalidade terapêutica para qual foi criado e a finalidade no uso *off label*.

Classe farmacológica	Fármaco/Princípio ativo	Finalidade terapêutica	Finalidade no uso <i>off label</i>
Antiparasitários	Ivermectina	Agente antiparasitário de amplo espectro, com ação vermífuga bastante indicado para tratamento de oncocercose, estrogiloidíase, filariose, ascaridíase, escabiose e pediculose.	Se mostrou eficaz em pesquisas <i>in vitro</i> nas infecções por SARS-CoV-2, possivelmente age impossibilitando o transporte nuclear das proteínas do vírus e consequentemente replicação viral. Outro mecanismo que a ivermectina se mostra promissora frente ao SARS-CoV-2 se trata do carregamento de íons que atravessam a membrana viral causando um desbalanço iônico que tem capacidade de causar lise osmótica e, assim, neutralizando o vírus.
	Nitazoxanida	Antiparasitário de amplo espectro indicado para o combate dos helmintos.	Pode atuar suprimindo as citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 e inibindo a proteína N do vírus.

<b>Corticoides</b>	Dexametasona	Corticóide com potente ação inflamatória, bastante utilizado no tratamento de alguns tipos de alergias, ou inflamações no corpo, como artrite reumatóide, asma e outras.	Em pacientes que receberam ventilação mecânica por estarem em estado grave, o uso correto deste medicamento se mostrou eficaz na recuperação dos pacientes, devido a ação de inibição das citocinas inflamatórias, porém o uso da Dexametasona não é indicado para pacientes que não precisam de oxigênio ou suporte ventilatório.
<b>Anticoagulantes</b>	Heparina	Anticoagulante de uso injetável indicado para tratamento e prevenção de formação de coágulos que possam obstruir vasos sanguíneos, bem como trombose venosa, ou derrame cerebral.	O fato da infecção por SARS-CoV-2 causar coagulopatia e aumento do D-dímero é uma das causas da alta taxa de mortalidade, visto isso, a ação anticoagulante, anti-inflamatória, imunomoduladora e protetora do glicocálix da heparina se mostrou útil em pacientes com Covid-19. O aumento dos níveis de antitrombina III, neutraliza a trombina e reduz eventos de hipercoagulação, além disso, outra atividade da heparina é a capacidade de possuir natureza polianiônica, se liga em várias proteínas e reduz a adesão viral.
<b>Antibióticos</b>	Eritromicina (azitromicina e claritromicina)	Muito utilizados para tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas geralmente no trato respiratório.	Estudos mostram a eficácia destes fármacos nos pulmões, pois reduzem a produção de citocinas inflamatórias, além disso, in vitro foi possível observar que a azitromicina reduziu os níveis de liberação de um mediador pró-fibrótico que está relacionado com o aumento da gravidade do SARS-CoV-2.
	Tetraciclina (amoxicilina, doxiciclina)	Antibiótico de amplo espectro indicado para tratamento de infecções urinárias, respiratórias, amigdalite causadas por bactérias.	Ação antiviral e anti-inflamatória, tendo em vista que a Doxiciclina se mostrou capaz de inibir a metaloproteinases (MMPs) que são essenciais para a entrada do vírus no hospedeiro e também da interleucina 6, regulando a “tempestade de citocinas” comum em casos graves da doença.
<b>Antiviral</b>	Remdesivir	Antiviral de amplo espectro que age contra vírus de RNA, foi desenvolvido em 2017 para ser usado no tratamento do MERS-CoV e SARS-CoV.	Alguns estudos foram realizados in vitro e in vivo e demonstraram a eficácia do Remdesivir na melhoria da função dos pulmões e diminuição da carga viral em pacientes afetados pelo SARS-CoV-2.
<b>Antimaláricos</b>	Cloroquina e Hidroxicloroquina	Usados principalmente no tratamento da malária e de doenças reumáticas.	Estudos feitos por Zhou <i>et al</i> (2020) mostram a hipótese de que esses fármacos atenuem a progressão da Covid-19, uma vez que inibem a ativação em excesso do sistema imunológico que causa a tempestade de citocinas, porém a maior partes dos estudos são feitos in vitro, o que não garante a segurança do fármaco que pode causar efeitos colaterais graves e ser causa do agravamento até óbitos dos doentes.

Fonte: Adaptado de Barreto (2021); Dias, (2020); Imoto, (2020).

Assim, o aumento exagerado das vendas desses fármacos no período pandêmico indica um cenário preocupante quanto ao uso irracional, além disso, aumenta-se também a preocupação com relação aos perigos da automedicação, bem como resistência bacteriana e reações adversas graves que podem ser causadas (PATRÍ, 2020; MELO, 2021; IMOTO, 2020).

## 2.8 VACINAS

Fato é que ao falar sobre melhoria na saúde pública e bem-estar social, as vacinas certamente merecem destaque, visto que, desde sua criação no final do século XVIII, tem aumentado a expectativa de vida dos indivíduos. A história da vacina está diretamente ligada à luta contra a varíola, já que o pontapé inicial para a descoberta da imunização foi realizado em meados do ano de 1796 pelo médico inglês Edward Jenner, ao imunizar um menino de 8 anos contra a varíola; contudo, a reação da população frente a lei proposta por Oswaldo Cruz referente a vacinação obrigatória não foi favorável no primeiro momento, inaugurando assim em 1994 no Rio de Janeiro a Revolta da Vacina (VOGT, 2014; PORTO, 2003).

A vacinação hoje é uma das melhores estratégias para a prevenção e combate de doenças infecciosas e, a cada dia, acompanhado do avanço científico, novas vacinas são desenvolvidas, sendo cada vez mais eficazes e seguras. No Brasil, a vacinação se mostrou eficiente na erradicação de doenças, a exemplo da varíola, bem como redução de sarampo, tuberculose fatal, coqueluche e difteria. É possível ver dados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) fornecidos pelo Ministério da Saúde do quanto a vacinação tem salvado vida de crianças (menores de um ano de idade), por exemplo, no ano de 2001 quando a vacinação nesse grupo foi de 79,85%, a mortalidade infantil atingiu cerca de 61 mil casos no país, em contrapartida, no ano de 2010 a cobertura da vacina se deu em 84,31% e a mortalidade diminuiu em 25 mil casos (SOUZA, 2021; TEIXEIRA, 2002).

A resposta imunológica é o processo pelo qual a proteção que as vacinas garantem é desenvolvida, consistindo na união dos mecanismos que o organismo humano reconhece a substância como estranha e posteriormente metabolizará, neutralizar e eliminar. O antígeno (substância estranha que pode ser vírus ou bactérias), ao infectar o corpo humano pela porta de entrada, seja pela pele ou mucosas, chega na circulação sanguínea e linfática, sendo processado e sofrendo processos de fragmentação que, posteriormente, é apresentado aos linfócitos presentes na fase efetora da resposta imunológica (VILANOVA, 2020).

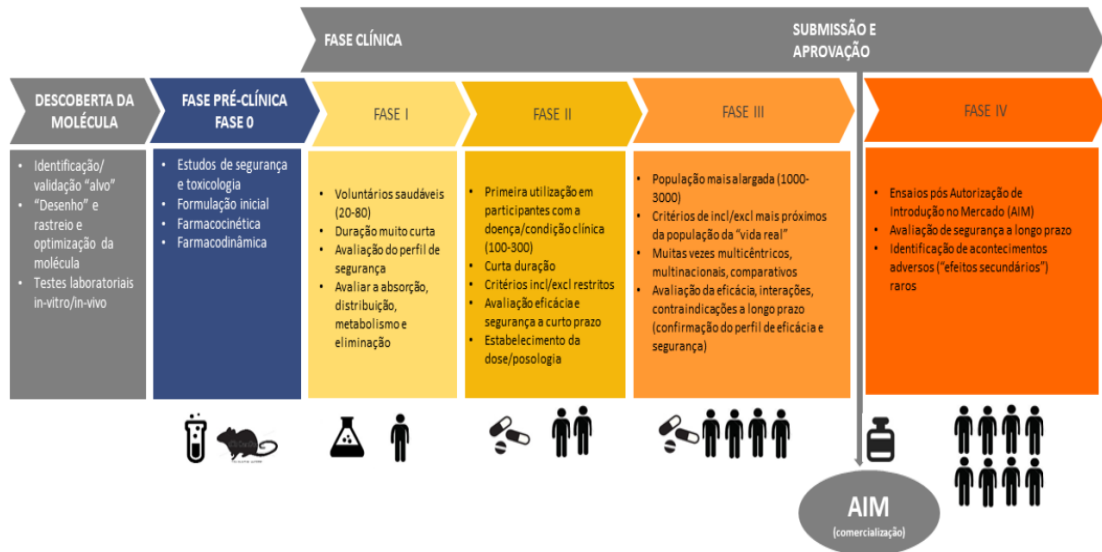
Nesse contexto, a sequência genética do vírus da Covid-19 foi divulgada em 11 de janeiro de 2020, e no mesmo momento deu início a corrida pela busca da vacina, a qual cerca de 200 equipes de pesquisadores distribuídas no mundo, com altos investimentos e utilizando de tecnologias avançadas para que a vacina contra a doença fosse desenvolvida de maneira rápida. Foi possível iniciar a aplicação das vacinas contra Covid-19 de maneira emergencial no Brasil em 17 de janeiro de 2021, marcando o mais rápido programa de desenvolvimento de vacinas, já que esse processo levava cerca de 10 anos para acontecer e até outubro de 2021, 246.835,990 brasileiros já haviam recebido pelo menos a primeira dose da vacina, para isso, foram necessárias adaptações nas fases de desenvolvimento (LIMA, 2021).

Pesquisadores dos mais diversos países passaram a não medir esforços para alcançar a descoberta de tratamento farmacológico e imunológicos eficazes na tentativa de frear os casos e mortes causados Covid-19. Contudo, para o desenvolvimento de um novo medicamento ou vacina, até a fase de aprovação, são necessárias longas etapas no processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P & D), nas quais tempo, investimento e riscos estão envolvidos, sendo objetivo principal da P & D a garantia de dois aspectos primordiais em fármacos e em imunizantes, a segurança e eficácia (INCA, 2021; HOLANDA, 2020).

O processo de P & D de um novo imunizante na forma de vacina é composto por etapas básicas, dentre elas a primeira corresponde à fase de descoberta, na qual são identificadas novas propostas de vacinas, na segunda são realizados os testes pré-clínicos *in vitro* e/ou *in vivo*, objetivando principalmente a demonstração a segurança e o potencial imunogênico da vacina, por último, na terceira etapa ocorrem os ensaios clínicos, sendo a fase que exige mais tempo e investimento, os estudos clínicos são divididos em quatro fases (LOPES, 2020). As fases do processo de P & D de fármacos e vacinas estão descritas na Figura 3.

Após as fases e todos os testes necessários, é responsabilidade das agências reguladoras revisarem todos os dados de triagem clínica para aprovação do imunizante, que no Brasil, fica sob responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Após a aprovação pela agência reguladora e distribuição em larga escala da vacina, a fase clínica IV também chamada de Farmacovigilância é iniciada, nela são monitoradas as reações adversas a curto e longo prazo, assim como o impacto positivo da vacina causado na saúde da população (FERREIRA, 2020).

**Figura 3** - Fases de ensaios clínicos para desenvolvimento de medicamentos e vacinas.



Fonte: Conferência Uma Visão Holística sobre as Demências (2018), Sessão Plenária III: Ensaios Clínicos: Por Um Maior Envolvimento do Cidadão

Cada etapa do processo de desenvolvimento de vacinas tem duração de vários meses a anos e, pela primeira vez, foi possível reduzir esse processo a 12-18 meses. Dentre as vacinas produzidas para a prevenção da Covid-19 tecnologias distintas são utilizadas, conforme consta no Quadro 2, entre elas as que fazem uso dos vetores virais, que são desenvolvidas com adenovírus não replicantes, podendo ser humanos (Ad5 e Ad26) ou de Chimpanzés (ChAd), as vacinas genéticas utilizam o RNA mensageiro, as virais e as proteicas, cada tipo com particularidades mas que todas se mostraram excelentes imunizantes em estudos realizados até o momento (Novembro/2021) (CREECH, 2021; GUIMARÃES, 2020; KRAMMER, 2021).

**Quadro 2-** Descrição das vacinas e candidatas a vacina contra Covid-19 por tipo de tecnologia utilizada em cada uma.

Vacina	Tecnologia utilizada	Laboratório	País desenvolvedor	Doses	Intervalo entre as doses	Eficácia	Armazenamento	Status das vacinas
<b>CORONA VAC</b>	Vírus Inativado	Sinovac Biotech/ Instituto Butantan	China/Brasil	2 doses	Igual ou superior a 21 dias	62,3% de eficácia	2-8 °C	Aprovada para uso emergencial
<b>BNT162B2</b>	RNA mensageiro	Pfizer/ BioNTech	Alemanha	2 doses	12 semanas de diferença entre as doses	95% contra a infecção sintomática do SARS-CoV-2	-80°C e -60° C, porém durante até 5 dias pode ser armazenada entre 2-8 °C	Aprovada com registro definitivo
<b>Ad26.CoV.S</b>	Vetor viral (Adenovírus humano tipo 26- Ad26)	Janssen/ Johnson & Johnson	Estados Unidos	1 dose	-	92,4% em 42 dias ou mais após ter tomado a dose	-20°C, entre 2°C e 8°C por 3 meses	Aprovada para uso emergencial
<b>CHAdOx1</b>	Vetor viral (Adenovírus de Chimpanzé- ChAd)	AstraZeneca/ Oxford	Reino Unido	2 doses	Diferença de 8 a 12 semanas entre as doses	63,9% contra a infecção sintomática do SARS-CoV-2	2-8°C	Aprovada com registro definitivo
<b>mRNA-1273</b>	RNA mensageiro	Moderna	Estados Unidos	2 doses	Diferença de 28 dias entre as duas doses	100% 14 após a segunda dose	-25°C e -15°C; podendo ficar de 2-8°C por 30 dias	-
<b>NVX-CoV2373</b>	Baseada em proteína	Novavax	Estados Unidos	2 doses	Intervalo de 21 dias	89,3% de eficácia	2-8°C por 6 meses	-
<b>CVnCoV</b>	RNA mensageiros	CureVac/ GlaxoSmithKline	Alemanha	2 doses	28 dias de diferença entre as doses	Desconhecida	2-8°C por 3 meses	-
<b>GAM-COVID-VAC (SPUTNIK V)</b>	Vetor viral (Adenovírus humano tipo 5 e 26- Ad5 e Ad26)	Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology	Rússia	2 doses	21 dias de diferença entre as duas doses	100% 21 dias após a primeira dose	-18°C; 2-8°C por 6 meses	Em análise pela Anvisa
<b>BBIBP-CorV</b>	Vírus inativado	Sinopharm 1/2	China	2 doses	Intervalo de 21 dias entre as doses	Desconhecida	2-8°C	-
<b>BBV152- COVAXIN</b>	Vírus inativado	Bharat/ Biotech	Índia	2 doses	Intervalo de 28 dias entre as doses	79,3%	2-8°C	Em análise pela Anvisa

Fonte: Adaptado de Creech CB, Walker SC, Samuels RJ (2020); Brasil (2021); Lima (2021).

## 2.9 FARMACOVIGILÂNCIA

O uso de medicamentos e vacinas geram impactos marcantes e distintos na população, visto que por um lado estão os efeitos benéficos sociais e econômicos, aumento na expectativa de vida e a erradicação de doenças, contudo, por outro estão os casos de reações adversas graves causadas, podendo ser fatais, bem como aumento nos custos da atenção à saúde se utilizados de forma inadequada. Reação Adversa a Medicamento (RAM) é caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como sendo qualquer efeito nocivo e não intencional que pode ocorrer durante o uso de um medicamento seja com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas (FERREIRA, 2009).

Eventos adversos a medicamentos, são qualquer resposta desfavorável apresentada durante um tratamento terapêutico podendo ser causados por desvio de qualidade, uso *off label*, interações medicamentosas, inefetividade terapêutica e/ou intoxicações. Se tratando de vacinas, de acordo a OMS é possível ocorrer Evento Adverso pós Vacinação (EAPV) que pode ser definido como qualquer ocorrência médica indesejável que ocorre após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com a utilização de uma vacina ou imunobiológico (soros heterólogos ou imunoglobulinas), um EAPV pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou um achado laboratorial anormal (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2021).

A farmacovigilância recebeu da OMS a definição de “ciência e atividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou qualquer outro problema de segurança relacionada a medicamentos”, visto que apesar de passar por várias fases de estudos antes de serem lançados no mercado e produzidos em larga escala para a população, é possível encontrar na história casos como o da talidomida nos anos 60, medicamento que provocou milhares casos de focomelia em crianças devido ao uso do medicamento (pílula tranquilizante chamada talidomida) pelas mães grávidas, esse caso foi o ponto de partida para que, mundialmente, fosse vista a necessidade de participação efetiva na farmacovigilância (SILVA, 2021).

Visando a expansão das ações de farmacovigilância, foi criado em maio de 2001 o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado pela Anvisa, o CNMM representa o Brasil no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (PIMM) da Organização Mundial da Saúde, cada país (membro) do programa internacional possui um sistema para notificações de reações adversas a medicamentos e vacinas, sendo estes reunidos em uma base de dados internacional que é coordenada pelo Centro de Monitoramento de

Uppsala (Uppsala monitoring centre), o centro de monitoramento da Organização mundial da Saúde (OMS) que é localizado na Suécia, uma fonte importante de informações para as agências reguladoras, visto que contém monitoramento de segurança dos medicamentos a nível mundial (BRASIL, 2005).

A importância da farmacovigilância pode ser descrita pelos inúmeros exemplos de fármacos que foram desenvolvidos e posteriormente retirados do mercado devido efeitos tóxicos e maléficos não detectados durante as fases de estudos clínicos, uma vez que, durante os ensaios o tempo é curto, grupos participantes dos estudos é restrito e, muitos dos efeitos adversos causados pelos medicamentos são raros, sendo necessário um maior intervalo de tempo para serem detectados, bem como sua toxicidade. Visto os fatos mencionados, o principal objetivo do monitoramento de RAM é identificar de maneira mais rápida possível a capacidade do medicamento de causar efeitos indesejáveis (PFAFFENBACH, 2002).

Além dos fármacos que tiveram sua indicação restrita, desde o ano de 1937 nos Estados Unidos ocorre a retirada de medicamentos do mercado devido à insegurança demonstrada, sendo o primeiro caso marcado pela morte de 100 pessoas em consequência do uso do xarope de sulfanilamida que possuía como veículo o dietilenoglicol, desde então a quantidade de fármacos com insucesso nas terapêuticas pelas quais foram desenvolvidos só aumentou, podendo ser citado o ticrinafeno, um medicamento diurético mas bastante hepatotóxico, bem como o levometadil, opióide que causou eventos adversos severos (FERREIRA, 2009; CARDOSO,2013).

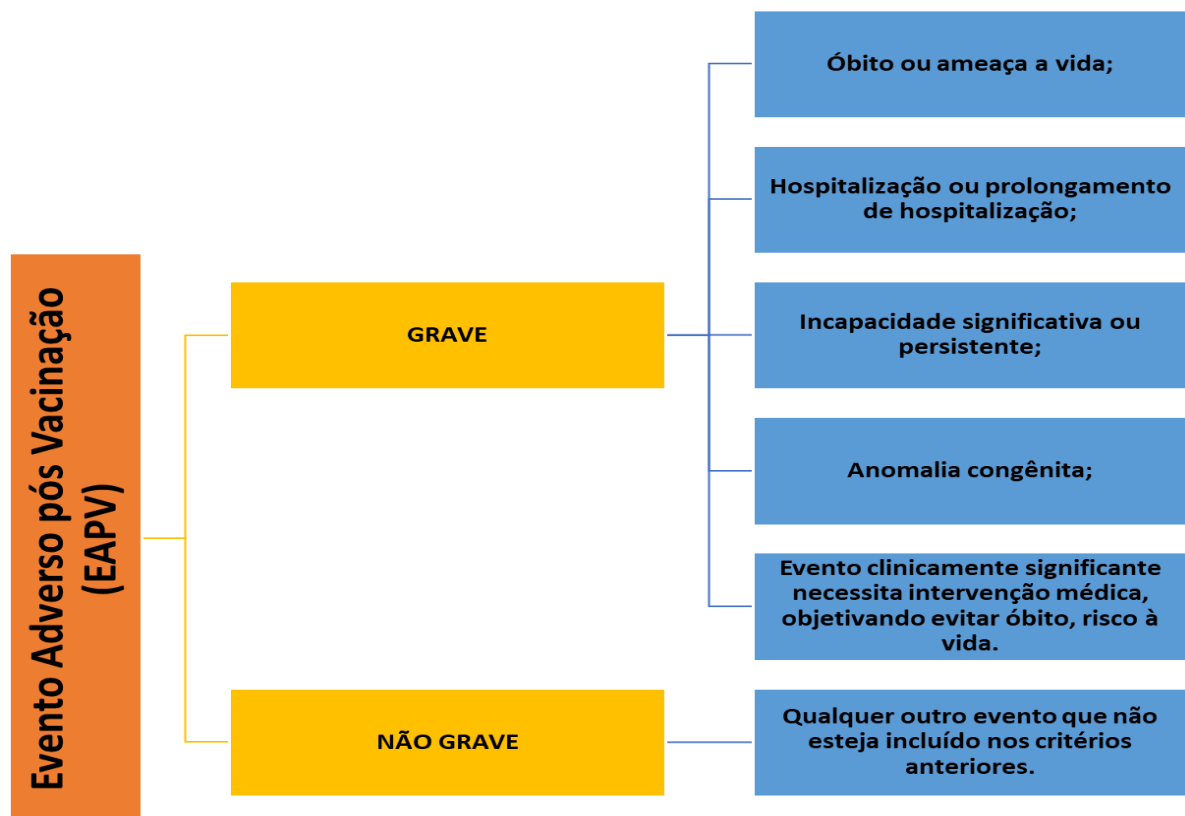
Assim como nos outros casos e por ser situação atual e inédita, a realização farmacovigilância das vacinas contra o vírus SARS-CoV-2 merecem atenção e devida importância, já que a partir da análise das notificações de eventos adversos pós vacinação (EAPV) podem ser retiradas conclusões acerca da segurança das vacinas, bem como se torna possível identificar, investigar e agir em casos de eventuais problemas relacionados a qualidade dos imunizantes através das notificações de Queixas Técnicas (QT) (BRASIL, 2020).

Identificar erros de aplicação de vacina diferente na segunda dose, avaliar questões de qualidade, realizar diagnóstico diferencial (descartar e/ou confirmar casos), promover confiança na população e dos profissionais de saúde, diminuir riscos (bem como definir novos fatores de risco, interações e contraindicações) e contribuir com informações adicionais relacionados ao uso seguro e eficaz em grupos não incluídos nos ensaios mas que podem utilizar a vacina, são apenas alguns dos benefícios que a realização da farmacovigilância das vacinas contra Covid-19 propiciam (OLIVEIRA, 2020).



Para que se possa obter os benefícios advindos da farmacovigilância se faz necessária a participação dos grupos de pessoas nos sistemas de notificações, podendo essas serem feitas por profissionais de saúde, pacientes, laboratórios farmacêuticos, autoridade regulatória nacional, bem como outras instituições de saúde e, de acordo com o Plano de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária da Gerência de Farmacovigilância/ANVISA, podem ser notificados reações adversas graves associadas a produtos farmacêuticos usados para tratamento ou prevenção da infecção pelo vírus responsável pela pandemia, reações adversas graves associadas a outros produtos e inesperadas. Os EAPVs são classificados em graves e não graves, conforme figura 4 (TAKEY, 2021).

**Figura 4-** Classificação quanto à gravidade do Evento Adverso pós Vacinação.



Fonte: Adaptado de BRASIL (2020).

Nesse contexto, o Programa Nacional de Imunizações possui sistemas de farmacovigilância (Quadro 3) para a notificação de eventos adversos pós vacinação, incluindo desde os eventos adversos pós vacina com ou sem relação causal, como também erros de imunização. Pode ser citado o e-SUS Notifica, um sistema eletrônico para notificação de EAPV que pode ser utilizado tanto para vacinas que possuem registro sanitário, quanto vacinas com autorização temporária como em casos de uso emergencial; o Notivisa, o qual pode ser utilizado

para notificação de queixas técnicas de vacinas autorizadas para uso emergencial temporário e, o VigiMed, que também é sistema para notificações, nesse, em casos em que o usuário não consiga ter acesso ao sistema, é necessário realizar contato com as coordenações de imunização e vigilância epidemiológica local (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2021; BRASIL, 2021).

**Quadro 3-** Sistemas eletrônicos para notificações de Reações Adversas a Medicamentos, bem como de Eventos Adversos Pós Vacinação, tipo de notificação feita em cada um, seguido do endereço eletrônico.

Sistema eletrônico	Tipo de notificação	Endereço eletrônico
<b>e-SUS Notifica</b>	EAPV de vacinas com registro sanitário, quanto referente às vacinas com autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental.	<a href="https://notifica.saude.gov.br/">https://notifica.saude.gov.br/</a>
<b>VigiMed (Instituições cadastradas)</b>	Na impossibilidade de acesso ao sistema, os notificadores deverão contatar primeiramente à (s) coordenação (ões) de imunização ou a vigilância epidemiológica local, ou ainda utilizar o VigiMed.	Serviços de saúde e vigilâncias sanitárias: <a href="https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed">https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed</a>
<b>e-reporting (Instituições não cadastradas)</b>	Na impossibilidade de acesso ao sistema, os notificadores deverão acessar o e-reporting	Para instituições não cadastradas, cidadãos e profissionais liberais o link é: <a href="https://primaryreporting.who-ums.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=BR">https://primaryreporting.who-ums.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=BR</a>
<b>Notivisa</b>	A notificação de queixas técnicas das vacinas Covid-19 autorizadas para uso emergencial temporário, em caráter experimental, deve ser realizada no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária	<a href="https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlugin.asp">https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlugin.asp</a>

Fonte: BRASIL, 2020.

Diante dos fatos vê-se que as notificações de reações adversas possuem importância vital, uma vez que somente com os sistemas de farmacovigilância ativos se torna possível estar por dentro dos riscos-benefícios de vacinas e por meio das informações obtidas as avaliações são feitas, possibilitando que as vacinas sejam eficazes e seguras para a população. Estar ciente acerca de quais reações mais foram causadas pelas vacinas contra o SARS-CoV-2, bem como quais vacinas mais causaram reações adversas e quais grupos mais foram afetadas por estas, é de suma importância tanto para pesquisadores quanto para a população (COÊLHO, 1998; LIMA, 2021).

### 3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

Foi realizado um estudo do tipo ecológico, baseado em dados secundários pertencentes a sites de domínio público em saúde com investigação temporal de dados. Em estudos do tipo ecológico são realizadas comparações entre a ocorrência de uma determinada doença/condição de saúde e a exposição de grupos de indivíduos (podendo ser grupo, município, região, país, por exemplo) a elas, possibilitando a análise de possível relação entre os fatores (COSTA, 2003).

Com relação à abordagem, foi classificada em uma análise descritiva, uma vez que descreveu características de um fenômeno, determinando a distribuição de doenças ou condições de saúde levando em consideração o tempo, lugar e/ou características dos indivíduos, do tipo quantitativa, visto que foi buscada uma hipótese estatisticamente fundamentada em coleta de dados concretos.

A pesquisa foi feita baseada em dados secundários, levantados do site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), precisamente na aba do VigiMed, que consiste no sistema destinado para as notificações suspeitas de reações adversas de medicamentos e vacinas. A população a ser pesquisada abrangeu a população brasileira vacinada contra a Covid-19, e a amostra desta pesquisa foi composta por todas as notificações de suspeitas de reações adversas às vacinas contra a Covid-19 registradas nos dados disponibilizados pela Anvisa a nível nacional, no período posterior ao início da vacinação em janeiro do ano de 2021 a fevereiro de 2022.

Fez parte da coleta dos dados um instrumento próprio, contudo, o site da Anvisa já disponibiliza o *Microsoft Power BI* que armazena dados online e expõe em formas de gráficos interativos com quantitativos e porcentagens.

Para a coleta de dados foi utilizado o site oficial da Anvisa, na aba do VigiMed buscando o acesso à informação de dados abertos, posteriormente direcionando as informações analíticas e notificações de farmacovigilância, aba que contém informações relevantes acerca do sistema de notificações e, no canto inferior um botão com “Ok, entendi”, clicando nele, a página era direcionada para a visão geral dos dados. Na parte superior da aba do VigiMed, continham filtros como data da notificação no sistema, nome do medicamento (ou vacina, como no caso da presente pesquisa), princípio ativo e eventos adversos que foram notificados para que o pesquisador/usuário ajustasse conforme fosse seu interesse, uma vez os filtros ajustados, eram expostos o quantitativo de notificações por estado, bem como por sexo e faixa etária, notificação

por tipo de entrada no VigiMed, assim como por tipo de notificador e o total de notificações por ano, estas dispostas em gráficos dinâmicos.

Para a análise dos dados foi utilizado o *Software Microsoft Excel 2016*, nele os dados foram tabulados e a partir disso se tornou possível ver a prevalência de cada reação adversa às vacinas contra Covid-19 em cada grupo de indivíduo, a partir disso foram construídos gráficos e tabelas.

Por se tratar de uma pesquisa realizada em base de dados secundários de domínio público, exigências éticas e científicas dispostas nas Resoluções nº 466 de 12 de dezembro de 2012 e nº 510 de 07 de abril de 2016 foram atendidas, estas que dispõem acerca do respeito pela dignidade humana bem como a devida proteção aos participantes das pesquisas científicas que envolve seres humanos, além de que deve ser realizada de modo que previna e evite possíveis danos aos pacientes.

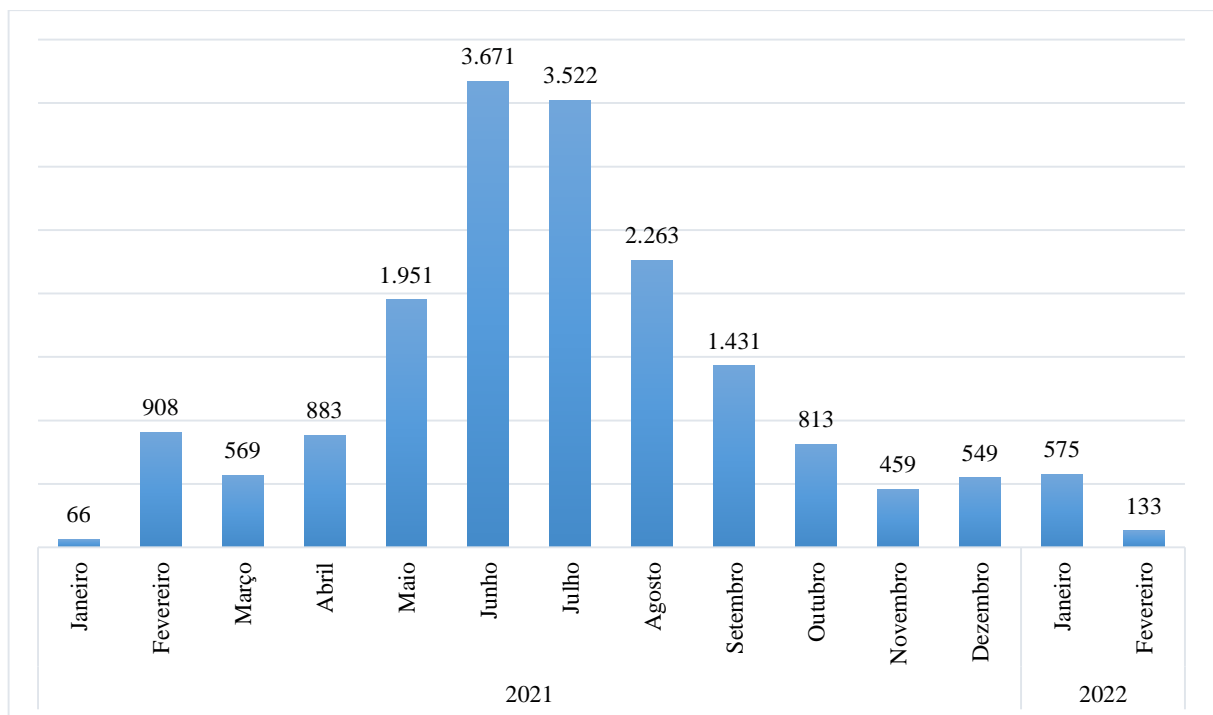
Atrelado as resoluções citadas, a pesquisa atendeu também a critérios dispostos na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011 que dispõe acerca de procedimentos a serem avaliados pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios com objetivo de assegurar o acesso à informação conforme consta no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal, o que dispensa o registro e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e sistema de Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP).

Neste tipo de estudo, por se tratar de pesquisa em bases de dados secundários de domínio público e a coleta de dados ter sido realizada através de sites oficiais da *internet*, não oferece riscos à população. Já as vantagens são muitas, visto que por meio das informações obtidas na presente pesquisa serão destacados os benefícios com o uso seguro e racional das vacinas.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com a análise realizada nas notificações de farmacovigilância no VigiMed, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) se tornou possível identificar 17.528 notificações suspeitas de eventos adversos causados pelas vacinas contra a Covid-19 utilizadas no Brasil (Coronavac, Astrazeneca, Janssen, Pfizer), essas no período entre 21 de janeiro de 2021 a 13 de fevereiro de 2022 expostas no Gráfico 2.

**Gráfico 2-** Quantitativo de notificações por mês de janeiro/2021 a fevereiro/2022



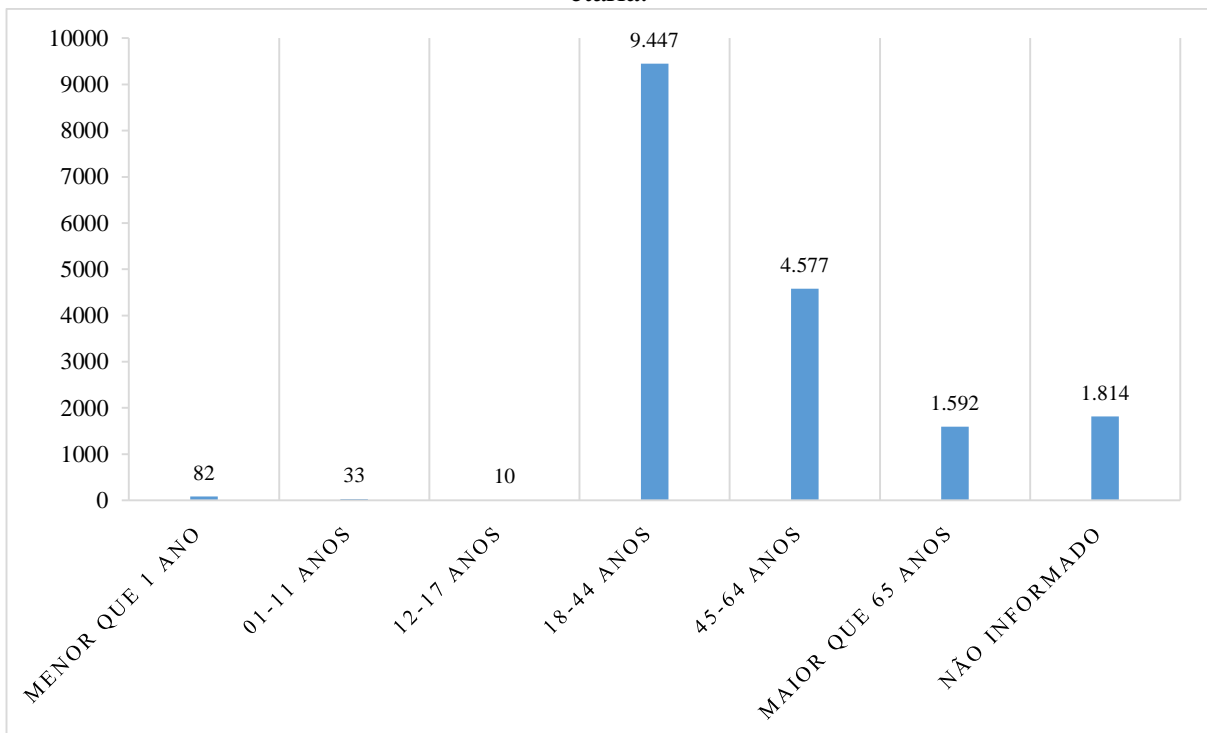
Fonte: Adaptado de BRASIL, 2022

Dentre as notificações relatadas no sistema de farmacovigilância do país, o sexo mais acometido por essas foi o feminino, com 61,38% (10.759) das suspeitas de eventos adversos pós vacinação; esse fato pode levantar hipóteses como: mulheres ao serem vacinadas produzem mais anticorpos que os homens e com isso aumenta-se a chance de apresentarem mais EAPV, além dos hormônios que também podem interferir nesta questão. De forma semelhante ao fato do sexo feminino ser o que mais apresentou eventos adversos, Balduino *et al.*, 2021 afirma também em seu estudo realizado através de questionários online em Uberaba/MG que, dos 391 participantes relacionados aos eventos adversos pós vacina contra Covid-19, 87,7% pertenciam ao sexo feminino (BALDUINO *et al.*, 2021).

A prevalência dos eventos adversos predominaram em indivíduos com faixa etária entre 18 e 44 anos (53,90%), correspondendo a 9.447 das notificações, conforme exposto no Gráfico

3, e de forma semelhante foi visto em um estudo feito somente no estado de Minas Gerais, que entre 20 de janeiro de 2021 a 5 de março do mesmo ano, contabilizou um total de 7.305 casos de EAPV causados pela vacina contra Covid-19, sendo destes, 43,6% indivíduos com idade entre 18 a 35 anos e acometendo também em sua maioria o sexo feminino (83,4%) (SILVA, 2021).

**Gráfico 3-** Prevalência de eventos adversos pós vacinação contra Covid-19 por faixa etária.



Fonte: Adaptado de BRASIL, 2022

A vacinação contra o SARS-CoV-2 iniciou em janeiro/2021, para isso, grupos prioritários foram definidos pelo Plano Nacional de Operacionalização da Vacina contra a Covid-19, estabelecido pelo Ministério da Saúde, inicialmente foram vacinados os profissionais da saúde que estavam na linha de frente, posteriormente os indivíduos com 75 anos ou mais, levando em consideração também a presença ou não de comorbidade, seguindo em ordem decrescente de idade. Com o avanço da vacinação, conseqüentemente as notificações de EAPV eram feitas e, os meses de maio/2021 a setembro/2021 pode-se dizer que houve o aumento das notificações, atrelando a esse fato a questão de que, embora tenha divergido entre os municípios do país, nesse período, ocorreu a vacinação do público que mais apresentou eventos adversos (44 a 18 anos) (LANA, 2021; BRASIL, 2022, PAGNO, 2021).

Com relação aos estados informados de onde originaram as notificações, São Paulo apresentou o maior predomínio, visto que registrou 24,55% dos casos (4.304), seguido de Minas Gerais 1,60% (281), Rio de Janeiro 0,50% (88) e outros conforme descritos na tabela 1, vale salientar, portanto, que 72,29% do total, que corresponde a 12.671 notificações, no campo “estado” consta como “Não informado”. (BRASIL, 2022).

**Tabela 1-** Perfil das notificações do site de Agência Nacional de Vigilância Sanitária na aba do VigiMed por estado de origem de notificação

<i>Estado de origem da notificação</i>	<i>Total</i>	<i>% do total</i>
<i>Não informado</i>	12.671	72,29%
<i>São Paulo</i>	4.304	24,55%
<i>Minas gerais</i>	281	1,60%
<i>Rio de Janeiro</i>	88	0,50%
<i>Não identificado</i>	66	0,38%
<i>Ceará</i>	42	0,24%
<i>Goiás</i>	21	0,12%
<i>Bahia</i>	19	0,11%
<i>Mato Grosso do Sul</i>	19	0,11%
<i>Rio Grande do Sul</i>	6	0,03%
<i>Santa Catarina</i>	4	0,02%
<i>Paraná</i>	3	0,02%
<i>Maranhão</i>	2	0,01%
<i>Distrito Federal</i>	1	0,01%
<i>Rio Grande do Norte</i>	1	0,01%
<b>Total</b>	<b>17.528</b>	<b>100%</b>

Fonte: BRASIL, 2022

Muito se sabe acerca da importância das ações de farmacovigilância, sendo algumas das vantagens o aumento da segurança do uso de produtos de saúde como medicamentos e vacinas, melhoria na assistência ao usuário e contribuição em programas de saúde levando informação, além de tornar possível estabelecer a avaliação risco e benefício de fármacos e imunizantes. Contudo, para que a farmacovigilância possa atuar, é preciso que as notificações sejam feitas e, no VigiMed, as notificações suspeitas de EAPV contra a Covid-19, foram feitas em sua maioria pelos pacientes e profissionais de saúde (48,40%). Os consumidores ou outros profissionais da saúde foram quem mais notificaram (57,03%) (Tabela 2) (LOPES, 2021; BRASIL, 2022). Sugiro separar em duas ou mais frases, ficou difícil compreender a ideia

**Tabela 2-** Perfil das notificações do site de Agência Nacional de Vigilância Sanitária na aba do VigiMed por tipo de entrada no VigiMed e notificações por tipo de notificador

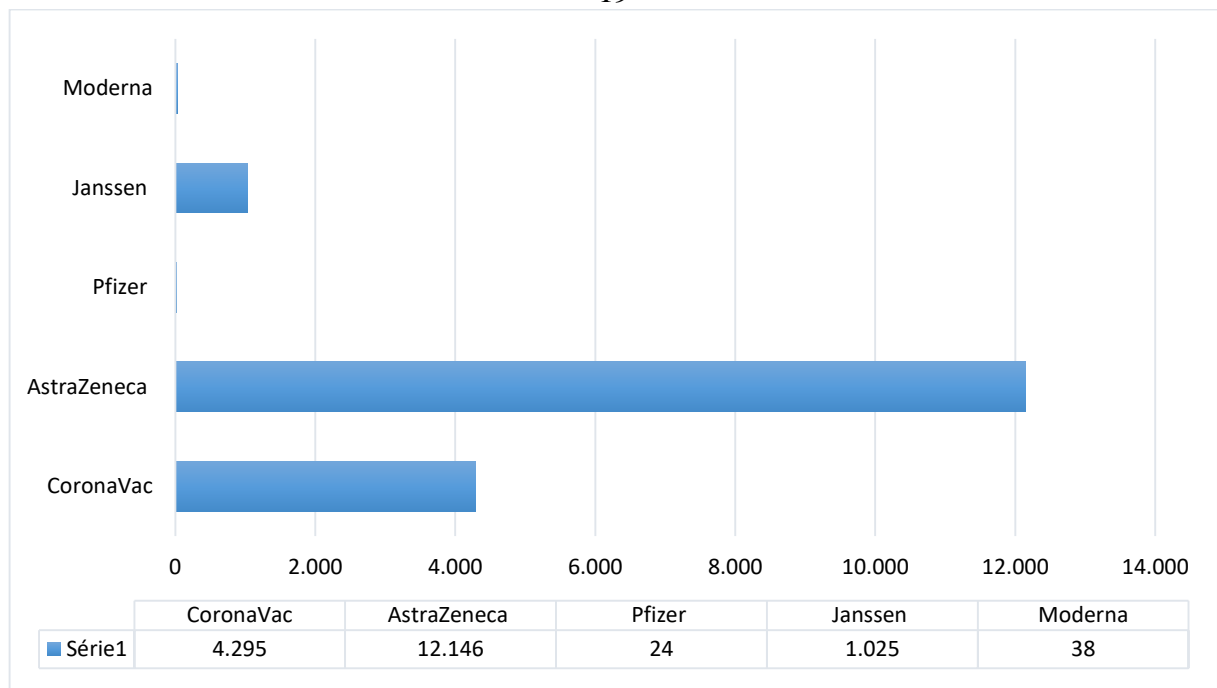
<i>Notificação por tipo de entrada no VigiMed</i>		
<i>Pacientes e profissionais da saúde</i>	8.483	48,40%
<i>Serviços de vacinação</i>	4.535	25,87%

<i>Empresas farmacêuticas</i>	4.129	23,56%
<i>Serviços de saúde</i>	349	1,99%
<i>Outros</i>	32	0,19%
<b>Total</b>	<b>17.528</b>	<b>100%</b>
<b>Notificação por tipo de notificador</b>		
<i>Consumidor ou outro profissional da saúde</i>	9.988	57,03%
<i>Outro profissional da saúde</i>	4.761	27,16%
<i>Farmacêutico</i>	1.682	9,60%
<i>Médico</i>	917	5,23%
<i>Advogado</i>	180	1,03%
<b>Total</b>	<b>17.528</b>	<b>100%</b>

Fonte: BRASIL, 2022

Das 17.528 notificações suspeitas de eventos adversos pós vacinação, a que mais apresentou EAPV foi a AstraZeneca com 12.146 casos, tanto a nível de Brasil quanto em um estudo feito separadamente por SILVA *et al*, 2021 no estado de Minas Gerais, cujo 69% também dos EAPV foram devidos a Astrazeneca, no país, a segunda mais notificada foi a CoronaVac com 4.295, Janssen com 1.025, Pfizer 24 e Moderna com 38, conforme mostra Gráfico 4.

**Gráfico 4-** Quantitativo de eventos adversos pós vacinação por tipo de vacina contra Covid-19



Fonte: Adaptado de BRASIL, 2022

Entre os eventos adversos mais notificados, pode se afirmar a cefaleia, pirexia e mialgia em comum em todas as vacinas (Tabela 3) e, na AstraZeneca em específico, destaca-se além



dos citados, a ocorrência de trombose (295 casos), embolia (96) e trombose venosa profunda (90), e de forma semelhante com relação aos eventos adversos pós vacinação mais citados ocorreu também em Portugal, demonstrado em um estudo realizado por SILVA *et al*, 2022 no país em questão concluiu que dores musculares e articulares, cefaleia, febre, astenia e náuseas foram os mais notificados (ANVISA, 2021).

**Tabela 3-** Cinco EAPV mais notificados de tipo de vacina

<i>Coronavac</i>		<b>Total</b>	<b>% do total</b>
	<i>Cefaleia</i>	1.178	27,42 %
	<i>Pirexia</i>	694	16,15 %
	<i>Mialgia</i>	588	13,69 %
	<i>Fadiga</i>	353	8,21 %
	<i>Dor no local da aplicação</i>	335	7,79 %
	<i>Outros</i>	1.147	26,67 %
	<b>Total</b>	<b>4.295</b>	<b>100 %</b>
<i>Astrazeneca</i>			
	<i>Cefaleia</i>	3.853	31,72 %
	<i>Pirexia</i>	3.537	29,12 %
	<i>Calafrios</i>	1.760	14,49 %
	<i>Mialgia</i>	1.702	14,01 %
	<i>Dor</i>	584	4,80 %
	<i>Outros</i>	710	5,86%
	<b>Total</b>	<b>12.146</b>	<b>100 %</b>
<i>Pfizer</i>			
	<i>Pirexia</i>	10	41,66 %
	<i>Dor no local da aplicação</i>	7	29,16 %
	<i>Calafrios</i>	1	4,16 %
	<i>Dor</i>	1	4,16 %
	<i>Astenia</i>	1	4,16 %
	<i>Outros</i>	4	16,66
	<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100 %</b>
<i>Janssen</i>			
	<i>Cefaleia</i>	419	40,87 %
	<i>Pirexia</i>	184	17,95 %
	<i>Mialgia</i>	123	12 %
	<i>Dor</i>	99	9,65 %
	<i>Calafrios</i>	94	9,17 %
	<i>Outros</i>	106	10,34 %
	<b>Total</b>	<b>1.025</b>	<b>100 %</b>
<i>Moderna</i>			
	<i>Dor</i>	20	52,63 %
	<i>Cefaleia</i>	1	2,63 %
	<i>Dispneia</i>	1	2,63 %
	<i>Distúrbio mental</i>	1	2,63 %
	<i>Erupção macular precoce</i>	1	2,63 %
	<i>Outros</i>	14	36,84 %
	<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100 %</b>

Fonte: adaptado de BRASIL, 2022

A vacina de Oxford/Astrazeneca foi desenvolvida utilizando a tecnologia do vetor viral não replicante, cujo vetor comumente utilizado é o adenovírus e, a vacina em questão possui o adenovírus ChAdOx1. Quanto ao mecanismo de ação, uma parte do material genético do SARS-CoV-2 produz a proteína *Spike*, uma vez adentrando a célula, o adenovírus deixa seu DNA dentro no núcleo da célula, podendo esse ser lido ou transcrito em molécula de RNAm. Quando transcrito, o RNAm contém a informação para ordem de síntese da proteína *Spike*, saindo do núcleo da célula e transportado pelo ribossomo para o citoplasma, assim o RNAm é traduzido na proteína *Spike*, posteriormente a proteína migra para a membrana da célula, acionando assim o sistema imune a reconhecer e atacar de forma rápida qualquer partícula que contenha essa proteína *Spike* (FREIRE, 2020; SAMPAIO, 2020).

Tendo em vista os fatos mencionados acima, o fato da Astrazeneca apresentar mais eventos adversos pós vacinação, pode estar relacionado também devido ao fato de que a própria presença do adenovírus na célula causa um sinal de alerta e ativa o sistema imune, resultando em reações mais forte das células do sistema imunológico contra a proteína *Spike* (BALDUÍNO *et al.*, 2021).

Acerca dos eventos adversos da vacina AstraZeneca, Mesquista *et al.*, 2021 afirma também a existência de reações tromboembólicas, visto que dados da European Medical Association identificaram 5,5 milhões de vacinados e 202 casos de eventos tromboembólicos. No Reino Unido duas mulheres e um homem apresentaram reações graves como trombose extensa 10 dias após a primeira dose da vacina ChAdOx1 nCov-19. E na Alemanha foi possível notar o desenvolvimento de trombose venosa cerebral em mulheres em média 15 dias após a vacinação.

VITT corresponde a Trombocitopenia trombótica induzida por vacina, consiste em uma síndrome comumente relatada entre o 5º ao 28º dia posterior à vacinação. Os efeitos tromboembólicos se devem às interações eletrostáticas entre o PF4 e a superfície do adenovírus que, quando polarizados, podem se ligar às plaquetas através do receptor FC, ativando, por consequência, os trombócitos e podendo causar a VITT. O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples e apresenta a proteína *spike* (S) na superfície viral, a ligação dessa proteína com a enzima conversora de angiotensina 2 indica a infecção viral. Ademais, a vacina AstraZeneca utiliza-se a tecnologia do vetor viral não replicante, o adenovírus que codifica a proteína S usa um peptídeo sinal do ativador do plasminogênio tecidual, aumentando também as chances de causar a VITT (MESQUITA *et al.*, 2021).

Os eventos tromboembólicos relacionados à vacinação foram relatados principalmente em indivíduos que receberam doses das vacinas que utilizam do mecanismo do vetor viral

(ChAdOx1 nCov-19 e Ad26-COV-S), tanto é que algumas agências reguladoras suspenderam o uso da AstraZeneca na Europa e da Janssen nos EUA, retornando a utilização após estudos. Greinacher *et al.*, 2021 realizou estudo e detectou 11 casos de pacientes (destes, 9 eram mulheres com média de 36 anos de idade) com trombose após vacinação com ChAdOx1, os sintomas iniciavam do quinto ao décimo sexto dia após a vacinação. Vale destacar, porém, que em geral o quantitativo de eventos trombóticos graves com causa associada à vacina AstraZeneca varia entre 5,5 a 7,6% por milhão de indivíduos vacinados, sendo caracterizado como evento raro (SOBREIRA *et al.*, 2021).

Enquanto que no Brasil a vacina Astrazeneca foi a que mais apresentou notificações de EAPV, em um estudo transversal realizado no departamento de Atlántida em Honduras que incluiu indivíduos maiores de 18 anos, a pesquisa aconteceu de forma *online* previamente validada pelo Consórcio de Pesquisa de Covid-19 em Honduras, totalizou 212 participantes, sendo a Astrazeneca a vacina mais comum entre os participantes e a que menos apresentou eventos adversos, quando comparada aos EAPV causados pelas outras vacinas aplicadas na população, que foram Janssen, Pfizer e Moderna (SABILLÓN, 2021).

Na Farmácia escola da Universidade Federal de Ouro Preto foi realizada uma análise das notificações de EAPV no período entre 1º de janeiro a 30 de setembro/2021, os dados foram coletados por meio de um formulário eletrônico via *Google Forms* e foi visto que assim como no quadro geral de notificações do país, no estado de Minas Gerais, destacou se também a dor no local da aplicação, cefaleia e fadiga em comum nos quatro tipos de vacina, porém na CoronaVac em específico, notou se relatos de tontura, dor nas costas, vermelhidão e ardência e, indivíduos que receberam as doses da AstraZeneca relataram dores nas articulações e dor ocular (LOPES, 2021).

No Hospital Universitário da Universidade Federal do Espírito Santo foi realizado um estudo longitudinal observacional com 476 profissionais da área da saúde, o questionário foi composto por 17 perguntas cujo objetivo era fazer uma análise acerca da segurança dessas vacinas (AstraZeneca (215) e CoronaVac (261)). Os EAPV mais relatados entre os participantes após receberem a primeira dose foram cefaléia, dor muscular e dores nas articulações e, depois da segunda dose, eventos adversos como dor no local da aplicação, cansaço e febre foram comuns entre os indivíduos. Vale destacar que a Astrazeneca causou mais eventos adversos locais e sistêmicos em comparação com a CoronaVac nas duas doses, ademais, foi possível concluir que nenhuma vacina causou riscos de eventos adversos graves e com isso, ambas se mostraram seguras e eficazes (GOUVEA, 2022).

As vacinas se mostraram altamente eficazes na prevenção da Covid-19, porém estudos relacionados aos eventos adversos causados por elas as gestantes e lactantes ainda são escassos, contudo, em janeiro/2021 foi lançado um estudo de coorte prospectivo nos Estados Unidos cujo foco eram mulheres grávidas, amamentando ou planejando gravidez no momento em que recebeu dose da vacina. As participantes grávidas (44,8%), lactantes (38,7%) e que planejam engravidar (16,5%) receberam as vacinas ou Pfizer-BioNTech BNT162b2 ou Moderna mRNA-1273 e de todas, 97% relataram ter sentido reação após a primeira dose, sendo dessas as mais comuns dor no local da aplicação e fadiga e, apesar das reações relatadas serem semelhantes, com a segunda dose aumentou a frequência de relatos de eventos adversos (KACHIKIS *et al.*, 2021).

Outro ponto forte do estudo realizado por Kachikis *et al.*, 2021 foi poder fazer comparações entre as percepções e eventos adversos pós vacinação contra o SARS-CoV-2 de indivíduos que estavam grávidas e lactantes versus indivíduos com idade e intenções de fertilidade semelhantes, mas que não estavam gestantes nem amamentando. Foi percebido relatos semelhantes entre os grupos, tanto na primeira dose, quanto o aumento de relatos de reações após receberem a segunda dose das vacinas BNT162b2 e mRNA-1273, vacinas essas que foram bem toleradas pelas participantes.

Realizado um estudo que incluiu artigos de pesquisa e ensaios clínicos buscados em bases de dados relevantes como Web of Science, PubMed, Autoridades de Alimentos e Medicamentos (FDA) EUA. MEO *et al.*, 2021 comparou características biológicas, farmacológicas e eventos adversos das vacinas Pfizer e Moderna e baseado na literatura atual disponível, as vacinas podem causar eventos adversos leves que incluem dor, vermelhidão ou inchaço no local da vacina, febre, fadiga, dor de cabeça, dor muscular, calafrios, vômito, náuseas, coceiras e, raramente, pode causar choque anafilático. Concluiu-se que ambas são benéficas e eficazes na imunização contra a infecção por SARS-CoV-2 e que na Europa, a ocorrência de eventos adversos é menor na vacina Pfizer/BioNTech se comparada com a Moderna, fato este semelhante ao que pode ser observado no Brasil, conforme mostrado no Gráfico 4.

A Food and Drug Administration (FDA) autorizou o uso emergencial das vacinas Pfizer-BioNTech e Moderna contra a Covid-19 nos Estados Unidos em dezembro/2020 e em fevereiro/2021 houve atualização autorizando também o uso da vacina. No país em questão, ocorreu um rigoroso monitoramento de farmacovigilância e mostrou que eventos adversos graves causados pelas vacinas contra o SARS-CoV-2 são raros, visto que de 187 milhões de indivíduos que haviam recebido ao menos uma dose da vacina nos Estados Unidos até 22 de

julho de 2021, apenas 3 casos de EAPV graves foram relatados, sendo dois desses de trombose com síndrome de trombocitopenia (síndrome rara de trombose venosa ou arterial) e um caso de síndrome de Guillain-Barré (caracterizado por um distúrbio neurológico autoimune raro devido fraqueza ascendente e paralisia). O Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) concluiu que, no geral, os benefícios superam os riscos causados pelas vacinas (ROSENBLUM *et al.*, 2021)

No que diz respeito à gravidade dos eventos adversos pós vacinação notificados no VigiMed 60,80% não foi informado pelos notificadores, sendo 44,17% classificados como grave, os critérios que foram levando em consideração para classificar estes foram: algum efeito clinicamente significativo, hospitalização ou prolongamento do tempo do paciente no hospital, óbito, ameaça a vida, incapacidade persistente ou má formação ao nascer ou anomalia congênita e, quanto ao desfecho destes 35,61% foi classificado como resolvido, sendo que 49,13% não foi informado, além disso, vale salientar que essas informações conforme expostas na Tabela 4 foram apenas as informadas pelos notificadores, antes da análise feita pela Anvisa. No sistema de notificações também expõe os dados dos EAPV por SOC (sistema órgão classe), e destes o mais notificado foi relacionado a distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (67,67 %).

Balduino *et al.*, 2021 afirma também em seu estudo acerca das reações adversas causadas pelas vacinas contra Covid-19, que estas foram leves e passageiras, sendo comuns dor no local da aplicação, calafrios, febre, sonolência e sinais de gripe, e principalmente quando é feita a análise relacionando risco x benefício, visto que os EAPV se tornam sem relevância frente a efetividade do imunizante, já que após a vacinação a ocorrência de contágio na população vacinada foi baixa e, quando ocorreu, os sintomas foram leves e sem necessidade de hospitalização.

**Tabela 4-** Eventos adversos pós vacinação notificados seguidos das classificações por gravidade, por critério de gravidade e desfecho do EA

<i>Gravidade dos EAPV notificados</i>	<i>Total</i>	<i>% do total</i>
<i>Não informado</i>	10.657	60,80%
<i>Sim</i>	7.742	44,17%
<i>Não</i>	2.866	16,35%
<i>Critério de Gravidade</i>		
<i>Não informado</i>	13.101	74,75%
<i>Outro efeito clinicamente significativo</i>	4.717	26,91%
<i>Hospitalização ou prolongamento de hospitalização</i>	1.761	10,05%
<i>Resultou em óbito</i>	1.433	8,18%
<i>Incapacidade persistente ou significativa</i>	1.309	7,47%
<i>Ameaça à vida</i>	678	3,87%
<i>Anomalia congênita ou malformação ao nascer</i>	25	0,14%

<i>Desfecho</i>		
<i>Não informado</i>	8.664	49,13%
<i>Recuperado/resolvido</i>	6.241	35,61%
<i>Em recuperação/resolvendo</i>	2.968	16,93%
<i>Não recuperação/não resolvido/em andamento</i>	2.737	15,62%
<i>Desconhecido</i>	2.138	12,20%
<i>Fatal/óbito</i>	1.419	8,10%
<i>Recuperado/resolvido com sequelas</i>	351	2,00%
<b>Total</b>	<b>17.528</b>	<b>100%</b>

Fonte: Adaptado de VigiMed (2022).

Através de análises no sistema de farmacovigilância do estado de Minas Gerais, no qual Ouro Preto foi o município que mais notificou, foi possível destacar comorbidades e fatores de risco entre os indivíduos (139) que apresentaram EAPV no período de 1º de janeiro a 30 de setembro de 2021, sendo essas alguns casos de alergias (10,62%), doenças pulmonares (5,8%), doenças auto imunes (4,35%), doenças neurológicas (2,9%), Diabetes Mellitus tipo 1 e 2 (1,93%), doença cardíaca (1,93%), doença hepática (0,97%), outras (4,35%) e, 67,15% não relataram nenhum tipo de comorbidade (LOPES, 2021).

Ainda acerca da gravidade de EAPV e expandindo a temática sobre diferentes imunizantes, não somente de tratando de vacinas contra Covid-19, em estudo realizado por Pacheco *et al.*, 2018 que correspondeu a uma análise do sistema de informação de vigilância de eventos adversos pós vacinação no Brasil nos anos de 2014 a 2016, foram registradas 24.732 notificações e, de 5.570 municípios brasileiros, 46,2% (2.571) notificaram a ocorrência de EAPV e destes, 89,9% (que corresponde a 1.458 notificações, visto que de todas, apenas 1622 estavam encerradas no momento do estudo) não apresentaram nenhuma gravidade nem risco ao indivíduo.

Com os dados apresentados no estudo de Pacheco *et al.*, 2018, podem-se levantar dois fatos: o baixo risco de EAPV apresentados pelas vacinas ofertadas pelo sistema de saúde do Brasil e a importância das notificações de EAPV para melhorar a segurança de utilização dos imunobiológicos. Vale salientar que o estudo citado foi feito tomando por base as vacinas contra Hepatite B (em crianças com até 30 dias de vida); vacina oral rotavírus humano, BCG, pentavalente, meningocócica C conjugada, pneumocócica 10 valente conjugada, poliomielite inativada e oral (crianças até 1 ano de idade); hepatite A, tríplice viral e tetra viral (crianças com idade entre 1 e 4 anos); vacina contra o papiloma vírus humano (HPV) quadrivalente (em meninas com faixa etária ente 9 e 14 anos) e, foram consideradas as vacinas contra influenza trivalente, hepatite B e febre amarela em idosos com 60 ou mais anos de idade.

Corroborando com os estudos mencionados acima tanto das análises de EAPV do Vigimed acerca das vacinas contra Covid-19, bem como com o estudo feito por Pacheco *et al.*,

2018; em uma revisão integrativa cujo o objetivo era analisar os eventos adversos pós-vacinação do programa nacional de imunização feita por Sales *et al.*, 2017, utilizou-se materiais científicos publicados em bases de dados nos idiomas português e espanhol e chegou à conclusão de que os EAPV mencionados foram simples e de curta duração, não deixou sequelas e na maioria dos casos houve recuperação total do quadro, sendo febre, dor, eritema e edema os eventos adversos mais citados causados pelas vacinas tríplice viral, pentavalente, influenza, HPV, DTP, rotavírus e tetravalente.

Ademais, o estudo realizado além de destacar a importância das ações de farmacovigilância e os benefícios que estas podem propiciar a sociedade tornando medicamentos e vacinas cada vez mais seguros, chamou atenção também para a importância da vacinação na prevenção e a erradicação de doenças que causaram milhares de óbitos no mundo inteiro, sendo as doses de reforço essenciais para o controle dessas. Tendo esse fato em vista, foi desenvolvido um folder (Apêndice A) visando levar informação para a sociedade acerca do calendário vacinal de adultos e a relevância em manter a carteira de vacinação atualizada.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente monografia tornou possível a visualização geral dos eventos adversos causados pelas vacinas contra a Covid-19 notificadas no sistema de farmacovigilância do Brasil, abordando aspectos como o sexo mais acometido, bem como faixa etária predominante, estados de origem das notificações, vacina que mais apresentou EAPV, os eventos adversos mais notificados e a gravidade desses.

O estudo evidenciou, a partir de análises realizadas 17.528 notificações, sendo estas de janeiro/2021 a fevereiro/2022, que o sexo mais acometido pelos EAPV das vacinas contra Covid-19 foi o feminino, a faixa etária que prevaleceu foi em indivíduos com idade entre 18 a 45 anos, a maioria dos EAPV notificados foram da região Sudeste do Brasil, sendo o estado de São Paulo o que mais registrou casos. A vacina que mais foram registrados casos de eventos adversos foi a AstraZeneca, tendo febre, mialgia e pirexia como as reações que foram comuns em todos os imunizantes, sendo caracterizados como EAPV não graves.

Destaca-se ainda a importância de realizar as notificações no sistema de farmacovigilância do Brasil, visto que através delas é possível estabelecer a relação de riscos e benefícios dos imunizantes, principalmente em tempos de incerteza como na pandemia e na urgência pela cura e imunização da doença, as notificações feitas em sua maior parte por pacientes e profissionais da saúde corrobora com as práticas de farmacovigilância e pode influenciar diretamente nas tomadas de decisões regulatórias efetivas e seguras para a sociedade, tais como mudanças nas formulações das vacinas, baseando-se na gravidade de frequência das RAMs.

Diante do exposto, pode-se dizer que até o presente momento as vacinas contra a Covid-19 se mostraram seguras, visto que os eventos adversos causados foram leves, não sendo necessário hospitalização, sem sequelas e com reversão total do quadro, além do alto índice de eficácia, visto que a imunização ocorre e foi essencial no controle dos casos da doença em indivíduos do mundo inteiro.



## REFERÊNCIAS

- BALDUINO, R. R. **Avaliação da segurança das vacinas contra Covid-19**. Orientador: Tatiana Pereira. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia. Universidade de Uberaba. Uberaba. 2021. <http://dspace.uniube.br:8080/jspui/handle/123456789/1695>
- BARRETO, B. P. Paes et al. Drogas off label na COVID-19: Mecanismo de ação e atualizações The use of off label drugs for COVID-19: Mechanisms of action and updates. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 10247-10269, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Estratégia de vacinação contra o vírus sars-cov-2: protocolo de vigilância epidemiológica e sanitária de eventos adversos pós-vacinação**. Ministério da Saúde, Brasília. 2020a. Disponível em: <http://cosemsma.org.br/2021/01/protocolo-de-vigilancia-epidemiologica-de-eventos-adversos-pos--vacinacao/>. Acesso em: 27 out. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas Pós- -Autorização de Uso Emergencial: Diretrizes e Estratégias de Farmacovigilância para o Enfrentamento da Covid-19**. Brasília, Ministério da Saúde. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-o-plano-de-monitoramento-de-eventos-adversos-de-vacinas>. Acesso em: 27 out. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução nº466, de 12 de dezembro de 2012**. Conselho Nacional de Saúde. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/sau delegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](https://bvsm.sau.gov.br/sau delegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html). Acesso em: 09 de nov. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução nº510, de 07 de abril de 2016**. Conselho Nacional de Saúde. Disponível em: <http://conselho.sau.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>. Acesso em: 09 de nov. 2021.
- BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011**. Congresso Nacional. Disponível em: [http://planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2011/lei/112527.htm](http://planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/112527.htm). Acesso em: 09 de nov. 2021
- BUSS, P. M.; TEMPORÃO, J.G.; DA ROCHA CARVALHEIRO, J.(Ed.). **Vacinas, soros e imunizações no Brasil**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2005.
- CABRAL, L. R. V. et al. **Farmacovigilância em tempos de pandemia: uma revisão integrativa**. In: MARTINHO, Neudson Johnson et al. Ciências da saúde: aprendizados, ensino e pesquisa no cenário contemporâneo. Campina Grande-Pb: Amplla, 2021. Cap. 16. p. 200-213.
- CARDOSO, M. A.; AMORIM, M. A. L.. A farmacovigilância e sua importância no monitoramento das reações adversas a medicamentos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 4, n. 2, p. 33-56, 2013.
- CAVALCANTE, J. R. et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.
- CHAGAS, S. R. et al. Vacinas e suas reações adversas: revisão. **Pubvet**, v. 13, p. 153, 2019.

COÊLHO, H. L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, p. 871-875. 1998.

COSTA, M. F.; BARRETO, S. M.. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 12, n. 4, p. 189-201, 2003.

CREECH CB, WALKER SC, SAMUELS RJ. Vacinas SARS-CoV-2. **JAMA**. v. 325, n. 12, p-1318–1320, 2021. Disponível em:  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777059>

DA SILVA, L. O. P. A corrida pela vacina em tempos de pandemia: a necessidade da imunização contra a COVID-19. **A Tempestade do Coronavírus**, v. 52, n. 2, p. 149-53, 2020.

DE FARMÁCIA, Conselho Federal. Farmacêuticos e Uso off label de Ivermectina para tratamento da COVID-19.

DIAS, V. M. C. H. et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. **J Infect Control**, v. 9, n. 2, p. 56-75, 2020.

DIAS, V. M. et al. Testes sorológicos para COVID-19: Interpretação e aplicações práticas. **J Infect Control [Internet]**, p. 1-41, 2020.

DOMINGUES, C. M. A. S. et al. A evolução do sarampo no Brasil e a situação atual. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 6, n. 1, p. 7-19, 1997.

FERREIRA DA SILVA, R.; MACEDO, M.; CONCEIÇÃO, J. A pandemia de COVID-19 em Portugal: Evolução, Vacinação e Farmacovigilância. **Revista Multidisciplinar**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 135–154, 2022. DOI: 10.23882/rmd.22090. Disponível em:  
<https://www.revistamultidisciplinar.com/index.php/oj/article/view/90>. Acesso em: 4 abr. 2022.

FERREIRA, F. G. et al. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista eletrônica de Farmácia**, v. 6, n. 1, 2009.

FERREIRA, L. L.; ANDRICOPULO, A. D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Estudos Avançados**, v. 34, p. 7-27, 2020.

FREIRE, M. G. M. Vacina de Oxford: passaporte para a vida em liberdade? **Boletim P&D**, v. 3, n.7, 2020.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Nota Técnica Observatório COVID-19. Fiocruz. COVID-19: vigilância epidemiológica e sanitária de eventos adversos pós vacinação. Rio de Janeiro, 2021. 21 p.

GOUVEA, Maria da Penha Gomes et al. EVENTOS ADVERSOS ÀS VACINAS CORONAVAC E ASTRAZENECA EM UMA COORTE DE TRABALHADORES DA SAÚDE. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102028, 2022.

GREINACHER, Andreas et al. Trombocitopenia trombótica após vacinação com ChAdOx1 nCov-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 22, pág. 2092-2101, 2021.

GUIMARÃES, R.. Vacinas anticovid: um olhar da saúde coletiva. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 3579-3585, 2020.

HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R... Ivermectina: uma revisão sistemática dos efeitos antivirais ao regime complementar de COVID-19. **The Journal of antibiotics**, v. 73, n. 9, pág. 593-602, 2020.

HOLANDA, V. N. Pandemia de COVID-19 e os esforços da ciência para combater o novo coronavírus. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 8, n. 1, p. 360-361, 2020.

HOMMA, A. et al. Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, p. 445-458, 2011.

IMOTO, A. M. et al. Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências. **Comunicação em Ciências da Saúde**, 2020.

IMOTO, A. M. et al. Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências. **Comunicação em Ciências da Saúde**, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Fases de desenvolvimento de um novo medicamento**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento#:~:text=O%20desenvolvimento%20de%20um%20novo,em%20c%C3%A9lulas%20e%20em%20animais>. Acesso em: 13 set. 2021

KACHIKIS, Alisa et al. Reações de curto prazo entre indivíduos grávidas e lactantes na primeira onda do lançamento da vacina COVID-19. **JAMA Network Open** , v. 4, n. 8, pág. e2121310-e2121310, 2021.

KIM, D. et al. A arquitetura do transcriptoma SARS-CoV-2. **Cell** , v. 181, n. 4, p. 914-921. e10, 2020.

KRAMMER, F.. Vacinas SARS-CoV-2 em desenvolvimento. **Nature**, v. 586, n. 7830, p. 516-527, 2020.

LANA, R. M. et al. Identificação de grupos prioritários para a vacinação contra COVID-19 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, 2021.

LANA, R. M. et al. Identificação de grupos prioritários para a vacinação contra COVID-19 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, 2021.

LARANJEIRA, Jane Maria Gonçalves et al (ed.). Em tempos de Covid-19. Caruaru: Ufpe- **Jornal da Química Orgânica**, 2020. 34 slides, color, 25x20. Disponível em: [https://www.ufpe.br/documents/39102/1899826/Ed2\\_anoVI.pdf/561864e1-c533-4e6a-8638-c7daa26fc91f](https://www.ufpe.br/documents/39102/1899826/Ed2_anoVI.pdf/561864e1-c533-4e6a-8638-c7daa26fc91f). Acesso em: 05 fev. 2022.

LI, Geng et al. Infecções por coronavírus e respostas imunes. **Journal of medical virology** , v. 92, n. 4, pág. 424-432, 2020.

- LIANG, Y. et al. Destaque da resposta imune patogênica e efeito hematopatológico na infecção por SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-Cov-2. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 1022, 2020.
- LIMA, A. S. Aprovação da ANVISA e Farmacovigilância. **Boletim MicroVita**, v. 1, n. 1, 2021.
- LIMA, E. J. da F.; ALMEIDA, A. M.; KFOURI, R. de A.. Vacinas para COVID-19-o estado da arte. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, p. 13-19, 2021.
- LIMA, F. E. T. et al. Intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e a realização do exame para COVID-19 nas capitais brasileiras, agosto de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2020788, 2020.
- LIMA, F. L. O. et al. Diagnóstico da COVID-19: importância dos testes laboratoriais e dos exames de imagem. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e259997162-e259997162, 2020.
- LOPES, J. R. et al. Desenvolvimento de fármacos para tratamento da COVID-19. **ULAKES JOURNAL OF MEDICINE**, v. 1, 2020.
- LOPES, Zambelle Poliana Paixão. Farmácia de Ouro: Farmacovigilância de eventos pós vacinação contra Covid-19. 2021.
- MAGNO, L. et al. Desafios e propostas para ampliação da testagem e diagnóstico para COVID-19 no Brasil. **Ciencia & saude coletiva**, v. 25, p. 3355-3364, 2020. **Medicine**, v. 1, 2020.
- MELO, J. R. R. et al. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, p. e00053221, 2021.
- MELO, J. R. R. et al. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, p. e00245820, 2021.
- Meo, S. A., Bukhari, I. A., Akram, J., Meo, A. S., & Klonoff, D. C. (2021). COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. **European review for medical and pharmacological sciences**, 25(3), 1663–1669. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202102\\_24877](https://doi.org/10.26355/eurrev_202102_24877)
- MESQUITA, B. F. et al. Desenvolvimento de eventos tromboembólicos após vacinação com chadoxIncov-19: uma revisão sistemática com base nos critérios pico. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S477, 2021.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **O que é a poliomielite?** 2019. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pergunta/o-que-e-poliomielite>. Acesso em: 13 set. 2021
- MITJÀ, O.; CLOTET, B.. Uso de antivirais para redução da transmissão de COVID-19. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 5, pág. e639-e640, 2020.

MUKHERJEE, R.. Esforços globais em vacinas para COVID-19: Já que, mais cedo ou mais tarde, todos nós pegaremos o coronavírus. **Journal of biosciences**, v. 45, n. 1, pág. 1-10, 2020.

NASCIMENTO, A. et al. Tempestade de citocinas na COVID-19. **Ulakes Journal of**

NETTO, R. G. F.; DO NASCIMENTO CORRÊA, J.. Epidemiologia do surto de doença por coronavírus (covid-19). **Desafios-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 7, n. Especial-3, p. 18-25, 2020.

OLIVEIRA, P. M. N. et al. O panorama da vigilância de eventos adversos pós-vacinação ao fim da década de 2010: importância, ferramentas e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00182019, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Monitorização da segurança de medicamentos**: diretrizes para criação e funcionamento de um centro de farmacovigilância. Diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. 2005. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca.pdf>. Acesso em: 13 set. 2021.

PACHECO, F. C. et al. Análise do sistema de informação da vigilância de eventos adversos pós-vacinação no Brasil, 2014 a 2016. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 42, p. e12, 2018.

PAGNO, M. et al. Entenda a ordem de vacinação contra a Covid-19 entre os grupos prioritários. 2021.

PATRÍ, A.; FABBROCINI, G.. Hidroxicloroquina e ivermectina: Uma combinação sinérgica para quimioprofilaxia e tratamento com COVID-19?. **Jornal da Academia Americana de Dermatologia**, v. 82, n. 6, pág. 221,2020.

PEDERSEN, S. F.. SARS-CoV-2: uma tempestade está se alastrando. **The Journal Of Clinical Investigation**. [S. I.], p. 2202-2205. 27 mar. 2020. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/137647/pdf>. Acesso em: 3 out. 2021.

PEREIRA, J. M. A. SARS-CoV-2 e COVID-19: Os Aspectos Viroológicos de uma Pandemia. **Revista Portuguesa De Farmacoterapia**, v. 12, n. 1-2, p. 20-26, 2020.

PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O.M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v.48, n.3, p.237-241, 2002.

PORTO, A.; PONTE, C. F. Vacinas e campanhas: as imagens de uma história a ser contada. **História, ciências, saúde-manguinhos**, v. 10, p. 725-742, 2003.

RODRIGUES, F. O. S. et al. Desfechos maternos da COVID-19 e atualizações sobre a vacinação em gestantes e puérperas. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 57232-57247, 2021.

Rosenblum, H. G. et al. Use of COVID-19 Vaccines After Reports of Adverse Events Among Adult Recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices -

United States, July 2021. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, 70(32), 1094–1099. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7032e4>

SABILLON, L.; REYES, DE.; CABRERA, CA. Frequência de eventos adversos devido a vacinas anticovid no departamento de Atlántida, Honduras. **INOVARE Ciência e Tecnologia**, [S. l.], v. 10, não. 3, pág. 126–130, 2021. DOI: 10.5377/innovare.v10i3.12987. Disponível em: <https://www.camjol.info/index.php/INNOVARE/article/view/12987>. Acesso em: 18 de maio. 2022.

SALES, M. C. V. et al. Eventos adversos pós-vacinação: revisão integrativa. **Rev. enferm. UFPE on line**, p. 4243-4253, 2017.

SAMPAIO, C. J. S. COVID-19: etiologia, aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e epidemiologia. **Revista Saúde.com**, v. 16, n. 2, p. 1804-1812, 2020.

SARINHO, F. W. et al. Vacinas COVID-19 e imunobiológicos. **Arq Asma Alerg Imunol**, v. 5, n. 2, 2021.

SILVA, D. F.; OLIVEIRA, M. L. C. de. Epidemiologia da COVID-19: comparação entre boletins epidemiológicos. **Comun. ciênc. saúde**, 2020.

SILVA, R. et al. O Papel da Farmacovigilância em Contexto da Pandemia por COVID-19 The Role of Pharmacovigilance in the COVID-19 Pandemic. 2021.

SILVA, R. B. da et al. Eventos adversos pós-vacinação contra o SARS-CoV-2 (covid-19) no estado de Minas Gerais. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, 2021.

SOBREIRA, Marcone Lima et al. Vacinas para covid-19 e complicações tromboembólicas. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 20, 2021.

SOUSA, C.; DE LIMA VIGO, Z.; PALMEIRA, C. S.. Compreensão dos pais acerca da importância da vacinação infantil. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 1, n. 1, 2012.

SOUZA, L. C. et al. SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1419-1439, 2021.

STEVANIM, L. F. et al. Uma vacina para a humanidade: da expectativa à realidade, os esforços para se chegar a uma vacina contra Covid-19 acessível à população. 2020.

TAKEY, P. R. G. et al. Nota Técnica Observatório COVID-19. Fiocruz. COVID-19: vigilância epidemiológica e sanitária de eventos adversos pós vacinação. 2021.

TEIXEIRA, M. B. et al. **Empoderamento de idosos em grupos direcionados à promoção da saúde**. 2002. Tese de Doutorado.

TRITANY, R. F.; TRITANY, E.F.. Uso Racional de Medicamentos para COVID-19 na Atenção Primária à Saúde. **Saúde em Redes**, v. 6, n. 2 Suplem, 2020.

VIEIRA, L. M. F. et al. COVID-19-Diagnóstico Laboratorial para Clínicos. 2020.

VILANOVA, Manuel. Vacinas e imunidade. **Revista de Ciência Elementar**, v. 8, n. 2, 2020.

VOGT, C.. Vacinas e vacinações. **ComCiência**, n. 162, p. 0-0, 2014.

WU, D. et al. O surto de SARS-CoV-2: o que sabemos. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 94, p. 44-48, 2020.

XAVIER, A. R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, 2020.

## APÊNDICE A- FÔLDER COM INFORMAÇÕES ACERCA DAS REAÇÕES ADVERSAS AS VACINAS CONTRA COVID-19, BEM COMO A IMPORTÂNCIA DAS DOSES DE REFORÇO

As vacinas de reforço possuem o objetivo de melhorar a proteção que já foi anteriormente gerada com a primeira dose da vacinação, ou seja, ela aumenta a eficácia e prolonga a duração da imunidade, visto que alguns casos de vacinação a memória imunológica não dura a vida toda e por isso é necessário administrar um reforço.

**Reforce a sua proteção**

Vacinação em dia

**VACINAÇÃO**  
NÃO ESQUEÇA DAS  
**DOSES DE REFORÇO**  
Covid-19

Faz 4 meses que tomou a vacina contra Covid-19? Vá até o posto de saúde mais próximo e solicite sua dose de reforço.

CEM FACEN/ERN  
Faculdade de Enfermagem  
Nova Esperança de Mossoró  
De olho no futuro  
Discente: Lavínia Rebeca Viana Cabral  
Orientadora: Profª. Esp. Patrícia Araújo Pedrosa do Vale

### COVID-19

**VACINAS E REAÇÕES ADVERSAS COMUNS**

Coronavac AstraZeneca Pfizer Janssen

Atualmente esses 4 tipos de vacinas são comuns no Brasil, e ao ser vacinado(a) com uma destas é comum apresentar reações adversas leves, com sintomas curados em média após 2-3 dias

Além da Covid-19... **VACINA SALVA VIDAS!**

Doenças que causavam milhares de vítimas no passado, como varíola e poliomielite, foram erradicadas. Outras doenças transmissíveis também deixaram de ser problema de saúde pública porque foram eliminadas no Brasil e nas Américas, como o sarampo, rubéola e rubéola congênita.

O Programa Nacional de Imunizações do Brasil é um dos maiores do mundo, ofertando 45 diferentes imunobiológicos para toda a população. Há vacinas destinadas a todas as faixas-etárias e campanhas anuais para atualização da caderneta de vacinação.

**ACESSE:**  
<https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Vacina%C3%A7%C3%A3o/Calend%C3%A1rio%20Nacional%20de%20Vacina%C3%A7%C3%A3o%20-%202022.pdf>

E veja o Calendário Nacional de Vacinação completo (2022)

O Brasil já conseguiu erradicar seis doenças preveníveis pela vacinação:

- Varíola
- Poliomielite (paralisia infantil)
- Síndrome da rubéola congênita
- Tétano materno e neonatal
- Rubéola
- Sarampo

**Conheça o Calendário Nacional de Vacinação (20 a 59 anos):**

Vacinas	Doses	Doenças evitadas
Hepatite B - a depender da situação vacinal.	3 doses	Hepatite B
Dupla adulto (dT) - a depender da situação vacinal	3 doses ou reforço	Difteria e Tétano
Febre amarela - a depender da situação vacinal	Dose única	Febre amarela
Tríplice viral (SbD) - a depender da situação vacinal	2 doses - até 29 anos, 11 meses e 29 dias: 1 dose - a partir dos 30 anos de idade.	Sarampo, Caxumba e Rubéola

Reações adversas as vacinas podem ser notificadas no **VigiMed** (Sistema disponibilizado pela ANVISA para notificações de reações adversas causadas por medicamentos e vacinas)

Edema (inchaço)  
Febre  
Local em que foi aplicado endurecido  
Eritema (vermelhidão)  
Dor

Prevenção não tem idade. Vacine-se!