

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA MÉDICA EM MEDICINA DO TRABALHO**

Trabalho de Conclusão de Residência

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS EVENTOS ADVERSOS DA 3ª DOSE DE
VACINA CONTRA COVID-19 EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE DE UM
HOSPITAL ANTES E APÓS A INFECÇÃO POR COVID-19.**

Valeska Kreve

Porto Alegre, Fevereiro de 2023

Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul
Hospital De Clínicas De Porto Alegre
Residência Médica Em Medicina Do Trabalho

**Análise Comparativa Dos Eventos Adversos Da 3ª Dose De Vacina Contra
Covid-19 Em Profissionais De Saúde De Um Hospital Antes E Após A
Infecção Por Covid-19.**

Valeska Kreve

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado como requisito parcial para obtenção do Certificado de Conclusão de Residência Médica em Medicina do Trabalho ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Programa de Residência Médica em Medicina do Trabalho do Serviço de Medicina Ocupacional, e Comissão de Residência Médica - COREME.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Fernandes Dantas Filho

Porto Alegre, Fevereiro de 2023

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

CIP - Catalogação na Publicação

Kreve, Valeska

Análise Comparativa Dos Eventos Adversos Da 3a Dose De Vacina Contra Covid-19 Em Profissionais De Saúde De Um Hospital Antes E Após A Infecção Por Covid-19. / Valeska Kreve. -- 2023.

36 f.

Orientador: Fábio Fernandes Dantas Filho.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Residência Médica em Medicina do Trabalho, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Covid-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Evento adverso vacinal. 4. Vacina Covid. I. Fernandes Dantas Filho, Fábio, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	5
RESUMO	6
1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Apresentação do tema	17
1.2 Justificativa	24
2. MÉTODO	25
3. OBJETIVOS	25
3.1 Geral	25
3.2 Específicos	25
4. RESULTADOS	25
5. DISCUSSÃO	28
6. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
7. REFERÊNCIAS	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

aOR - Odds Ratio Ajustado (*Adjusted Odds Ratio*)

AST - Aspartato Aminotransferase

CDC - *Center for Disease Control and Prevention*

CCDC - *Chinese Center for Disease Control and Prevention*

CFR - Taxa Geral de Letalidade (*Case Fatality Ratio*)

COVID-19 - Doença Do Coronavírus 2019 (*Coronavirus Disease 2019*)

CoVs - Coronavírus

EAPV - Eventos adversos pós vacinação

EPI - Equipamento de proteção individual

GBS - Síndrome de guillain barré

MS - Ministério da saúde

PNI - Programa Nacional de Imunizações

SE - Semana epidemiológica

+ssRNA - Vírus de RNA de fita simples em sentido positivo

SARS-CoVs - Síndrome Respiratória aguda Grave em humanos e morcegos

SMO - Serviço de medicina ocupacional

TTS - Trombose com síndrome de trombocitopenia

VAERS - Sistema de notificação de eventos após vacina (*Vaccine Adverse Event Reporting System*)

RESUMO

A vacinação é a estratégia mais eficaz para controlar a disseminação da Covid-19. Dados sobre os eventos adversos Pós-Vacinais (EAPV) ainda são limitados, especialmente quanto às doses de reforço e relação com infecção confirmada de Covid-19 prévia à administração. Este estudo tem como objetivo avaliar os EAPVs em Profissionais de Saúde (PS) de um hospital universitário que receberam a 3ª dose de uma vacina contra Covid-19. Trata-se de estudo transversal em que todos os EAPVs reportados ao Serviço de Medicina Ocupacional (SMO) da instituição foram incluídos, entre 05/10/2021 até 26/06/2022. Foram caracterizados os EAPVs quanto à frequência de ocorrência, e analisados conforme características dos PS, como sexo, idade, função e infecção confirmada por Covid-19 precedendo a administração da 3ª dose. Os EAPVs mais frequentemente observados foram dor ou desconforto no local da aplicação da vacina (72,8%), cefaléia (57,8%), mal estar/fadiga (56,2%), febre/calafrios (55,9%). Nenhum EAPV considerado grave ocorreu na amostra. Mal-estar/fadiga foi significativamente mais frequente entre PSs que tiveram infecção confirmada por Covid-19 antes da administração da 3ª dose. Esse trabalho demonstrou que os EAPVs são comuns, porém autolimitados. Não ocorreram EAPVs graves, corroborando a ocorrência bastante rara já descrita na literatura. Indivíduos que tiveram Covid-19 podem apresentar mais mal-estar e fadiga ao receberem doses de vacina Covid-19.

Palavras-chave: COVID-19; Sars-COV-2; evento adverso pós-vacinal.

REVISÃO DA LITERATURA

Os coronavírus (CoVs) são uma grande família de vírus de RNA de fita simples em sentido positivo (+ ssRNA) envelopados, responsáveis por causar doença em mamíferos, como humanos, gatos, morcegos, civetas, cães e camelos, e em aves, com ampla variabilidade de desfechos em termos de morbidade e mortalidade. (1,2) No final de 2019, foi identificado um novo coronavírus como causa de casos de pneumonia ocorridos na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China. Esse novo coronavírus, inicialmente designado 2019-nCoV, espalhou-se rapidamente por toda a China, e, na sequência, foi responsável por uma pandemia global. Em 11 de fevereiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou a doença causada por este novo coronavírus de COVID-19 (3). No mês seguinte, em março de 2020, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus reconheceu o 2019-nCoV como sendo um betacoronavírus no mesmo subgênero do vírus da Síndrome Respiratória aguda Grave em humanos e morcegos (SARS-CoVs) da espécie *Coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave*, e o designou como SARS-CoV-2 (4).

Pouco tempo após os primeiros casos de COVID-19 na China no final de 2019, passaram a ocorrer casos em todos os continentes, com um aumento repentino mundial nas hospitalizações por pneumonia com doença de múltiplos órgãos. (5) Decorridos mais de três anos, dados reportados à OMS até 09 de janeiro de 2023 documentam mais de 659 milhões de casos confirmados e 6.68 milhões de mortes por de COVID-19 no mundo todo. (6) Esses casos, no entanto, são provavelmente subestimados em relação ao número real de infecções, uma vez que muitos casos não são notificados em todo o mundo, desde o início da pandemia, por falhas nos sistemas de notificação, falta de rastreamento de casos assintomáticos, baixa testagem de casos oligossintomáticos, aumento da cobertura vacinal e redução dos casos graves, bem como e desinteresse social e governamental como consequência da redução do impacto sobre os sistemas de saúde. (7–9)

No Brasil, a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 recebida no Ministério da Saúde (MS) foi em 26 de fevereiro de 2020. Com base nos dados informados ao Ministério da Saúde¹ até o final da Semana

¹ Para dados atualizados, acessar o [Painel Coronavírus](#).

Epidemiológica (SE) 52 de 2022, no dia 31 de dezembro de 2022, foram confirmados 36.331.281 casos e 693.853 óbitos por COVID-19 no Brasil, o segundo maior número de óbitos acumulados no mundo (depois dos Estados Unidos). A taxa de incidência acumulada foi de 17.153,2 casos por 100 mil habitantes, enquanto a taxa de mortalidade acumulada foi de 327,7 óbitos por 100 mil habitantes. A SE 15 de 2022 encerrou com um total de 206.944 novos casos registrados (queda de 11%, diferença de -25.283 casos) quando comparada à SE 51 (232.227 casos). Em relação aos óbitos foram relatados um total de 1.110 novos registros, 26% maior que na SE 51. (10)

O SARS-CoV-2 possui um período de incubação de até 14 dias - média de 5-6 dias - enquanto que o período de maior infectividade é entre 2 dias antes (pico de 1 dia antes) e 1 dia após o início dos sintomas. (11–14) O período médio de incubação parece ser um pouco mais curto para a variante Omicron (B.1.1.159), em torno de 3 dias. (15,16) Os pacientes com infecção sintomática de COVID-19 apresentam mais comumente febre, tosse, falta de ar, fadiga, dor no corpo, dor de cabeça, dor de garganta, e alterações no olfato e no paladar. (17,18)

A infecção sintomática por SARS-CoV-2 pode apresentar amplo espectro de gravidade, desde quadros leves a críticos com êxito letal. O risco de doença grave varia dependendo de alguns fatores de risco individuais - como idade, comorbidades e *status* vacinal, bem como de fatores relacionados às variantes do vírus. (19,20) Os sintomas variam conforme a gravidade da doença, por exemplo, a dispneia é mais comumente relatada entre pessoas hospitalizadas do que entre pessoas com doença leve.(21) Entre as manifestações graves, a pneumonia é a mais frequente, sendo caracterizada principalmente por febre, tosse, falta de ar e presença de infiltrados bilaterais na imagem torácica. (17,22)

Adultos com quadros leves a moderados de Covid-19 podem ser tratados com terapias específicas, devendo-se priorizar aqueles indivíduos que apresentam imunocomprometimento ou outros fatores de riscos para desenvolver doença grave. Atualmente, o tratamento preferencial para casos que possuam indicação deve ser realizado com os antivirais Nirmatrelvir-ritonavir (23–25), podendo-se utilizar alternativas como o Remdesivir (um agente antiviral IV) e plasma convalescente (preferencialmente em altos títulos). (26,27). Neste

momento, outras terapias propostas ainda possuem benefícios limitados ou incertos, como o Molnupiravir, os glicocorticóides inalados, anticorpos monoclonais como o Bebtelovimab (especialmente contra sublinhagens Omicron BQ1. e BQ1.1). (28–30)

De forma geral, não está indicada terapia específica para pacientes imunocompetentes, sem outros fatores de risco para o desenvolvimento de doença grave, que estejam saudáveis, tenham menos de 64 anos de idade e que estejam em dia com as vacinas recomendadas para Covid-19. Pacientes com COVID-19 grave (ou seja, que apresentem hipóxia) geralmente precisam de hospitalização e terapia de suporte intensivo como foco do tratamento.

Algumas estratégias têm sido adotadas para reduzir a transmissão do SARS-Cov-2, como a recomendação do uso de máscaras e situações e contextos específicos, e a vacinação com esquema completo e aplicação de doses de reforço.

Parte das evidências a respeito do mascaramento na proteção da transmissão do SARS-CoV-2 vêm de estudos realizados com profissionais de saúde em contextos ocupacionais e a partir de estudos de transmissão intradomiciliar. Chu et al. também encontrou que o uso de máscara facial pode resultar em importante redução no risco de infecção (n=2647; aOR 0,15, IC 95% 0,07 a 0,34, RD -14,3%, -15,9 a -10,7 ; baixa certeza), mais fortemente associada ao uso de respiradores N95 ou semelhantes em comparação com máscaras cirúrgicas descartáveis ou similares (por exemplo, máscaras de algodão reutilizáveis de 12-16 camadas; interação p = 0,090; probabilidade posterior >95%, baixa certeza).(31) Em contraste, estabelecimentos de cuidados de longa duração (32) e estabelecimentos de saúde (33) onde o equipamento de proteção individual (EPI) não foi utilizado apresentaram taxas mais elevadas de infecções secundárias. Wang et al. também relataram que o mascaramento de contactantes intradomiciliares antes do desenvolvimento dos sintomas reduziu o risco de transmissão secundária domiciliar. (34)

Muitas vacinas estão disponíveis² para uso em diferentes países, de diversas plataformas e abordagens, sendo que as principais são: vacinas de RNA, vacinas de vetor incompetentes para replicação, vacinas de proteína

² Uma lista atualizada de vacinas disponíveis para uso clínico e em testes de fase 1, 2 e 3 pode ser encontrada em <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>

recombinante e vacinas de vírus inativados. Essas vacinas apresentam vários perfis de imunogenicidade, eficácia e segurança, com diferenças significativas entre elas quando se considera o desempenho frente a novas variantes virais, bem como existem dados limitados a respeito da intercambialidade vacinal, dose de reforço e revacinação.(35–38)

Revisão sistemática realizada por Feikin et al. com bancos de dados de artigos publicados revisados por pares de 17 de junho de 2021 a 2 de dezembro de 2021 incluíram 18 estudos (todos antes que a variante ômicron começasse a circular) que avaliaram a eficácia de 4 vacinas principais: Pfizer–BioNTech-Comirnaty, n=38; Moderna-mRNA-1273, n=23; Janssen-Ad26.COV2.S, n=9; e AstraZeneca-Vaxzevria, n =8. Encontraram que a eficácia das vacinas contra a doença grave permaneceu alta ($\geq 70\%$) por até 6 meses após a vacinação, para todas as quatro vacinas, sendo que permaneceu $\geq 80\%$ para as duas vacinas de mRNA. Comparando-se a eficácia com 1 mês e 6 meses da vacinação, ao combinar todas as avaliações independentemente do tipo de variante, na meta-regressão, houve redução em média de 21% (IC 95% 13,9-29, 8) entre pessoas de todas as idades e em 20,7% (10,2–36,6) entre os idosos.(39)

No Brasil, a Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19 teve início em 18 de janeiro de 2021 com aquelas previamente aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, conseqüentemente, incluídas no Programa Nacional de Imunizações (PNI): a AstraZeneca-Fiocruz e a Coronavac-Sinovac, compostas de vetor viral não replicante e de vírus inativado, respectivamente. Em fevereiro de 2021, a Anvisa concedeu registro definitivo no País da vacina Pfizer/BioNTech, que utiliza mecanismo de ação através de RNA mensageiro (mRNA), e da AstraZeneca/Fiocruz. Logo no mês seguinte a Janssen, cuja plataforma se trata também de vetor viral não replicante, foi autorizada para uso emergencial. (40,41)

O esquema vacinal inicial previu a realização de duas doses (com exceção para a vacina da Janssen, inicialmente de dose única), respeitando o período entre as administrações conforme o imunizante utilizado. Todavia, em meio a diversos fatores como o surgimento de novas variantes e subvariantes mais transmissíveis, esse esquema inicial foi revisto, sendo indicadas novas aplicações de reforço vacinal (42). Além disso, foi observado aumento da morbimortalidade em grupos de maior vulnerabilidade, como idosos e

imunossuprimidos, mesmo com esquema vacinal completo com 2 doses. Neste contexto, no dia 15 de setembro de 2021, iniciou-se no Brasil, segundo o PNI, a realização de uma dose de reforço em idosos acima de 70 anos e indivíduos imunossuprimidos, a qual estendeu-se, no dia 28 de setembro de 2021, para a faixa etária entre 60 e 69 anos e profissionais da saúde. A dose de reforço deve ser realizada 6 meses após a última dose do esquema vacinal primário, preferencialmente com a vacina da plataforma de RNA mensageiro (Pfizer/Wyeth) ou, de maneira alternativa, vacina de vetor viral (Janssen ou AstraZeneca). (41)

As vacinas contra a COVID-19 são seguras e eficazes. Como qualquer vacina, as vacinas COVID-19 podem causar efeitos colaterais, a maioria dos quais são leves ou moderados e desaparecem em alguns dias por conta própria, como: dor no local da injeção, febre, fadiga, dor de cabeça, dores musculares, calafrios e diarreia. As chances de ocorrência de qualquer um desses efeitos colaterais após a vacinação diferem de acordo com a vacina específica.(43)

Reações graves após a vacinação, podem ocorrer, no então são raras.(44) O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americano recomenda que todos com 6 meses ou mais sejam vacinados o mais rápido possível para se proteger contra o COVID-19 e suas complicações potencialmente graves.(45) Embora as vacinas de mRNA (vacinas Pfizer-BioNTech ou Moderna COVID-19) sejam preferidas, a vacina Janssen COVID-19 da Johnson & Johnson pode ser considerada em algumas situações. Milhões de pessoas nos Estados Unidos receberam vacinas COVID-19 no programa de monitoramento de segurança mais intenso da história dos EUA. Eventos adversos graves e menos comuns relatados ao Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) americano, que aceita reporte de qualquer evento adverso após a vacinação, foram (45):

1. **Anafilaxia:** é rara e ocorre a uma taxa de aproximadamente 5 casos por milhão de doses de vacina administradas. A anafilaxia, um tipo grave de reação alérgica, pode ocorrer após qualquer tipo de vacinação. Reações alérgicas, incluindo anafilaxia após o recebimento da primeira dose da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19
2. **A trombose com síndrome de trombocitopenia (TTS) após a vacinação J&J/Janssen:** é rara e ocorreu em aproximadamente 4 casos por milhão de doses administradas. TTS é um evento adverso raro, mas

grave, que causa coágulos sanguíneos em grandes vasos sanguíneos e plaquetas baixas (células sanguíneas que ajudam a formar coágulos).

3. **A síndrome de Guillain-Barré (GBS) em pessoas que receberam a vacina J & J/Janssen:** É rara. Com base em uma análise recente de dados do Vaccine Safety Datalink, a taxa de GBS nos primeiros 21 dias após a vacinação J&J/Janssen COVID-19 foi 21 vezes maior do que após a Pfizer-BioNTech ou Moderna (vacinas mRNA COVID-19). Após os primeiros 42 dias, a taxa de GBS foi 11 vezes maior após a vacinação J & J/Janssen COVID-19. A análise não encontrou risco aumentado de GBS após Pfizer-BioNTech ou Moderna (mRNA COVID-19 vacinas). Da mesma forma, o CDC encontrou taxas mais altas do que o esperado de GBS relatadas ao Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) após a vacinação J&J/Janssen COVID-19, mas não após a vacinação mRNA COVID-19.
4. **Miocardite e pericardite** São bastante raras, e menos comuns decorrentes da vacinação do que como consequência da infecção causada por Covid-19.(46) A miocardite é a inflamação do músculo cardíaco e a pericardite é a inflamação do revestimento externo do coração. A maioria dos pacientes com miocardite ou pericardite após a vacinação contra COVID-19 respondeu bem ao medicamento e ao repouso e sentiu-se melhor rapidamente. A maioria dos casos foi relatada após receber Pfizer-BioNTech ou Moderna (vacinas mRNA COVID-19), particularmente em adolescentes do sexo masculino e adultos jovens. Uma revisão dos dados de segurança da vacina no VAERS de dezembro de 2020 a agosto de 2021, encontrou um risco pequeno, mas aumentado, de miocardite após as vacinas de mRNA COVID-19. Mais de 350 milhões de vacinas de mRNA foram administradas durante o período do estudo e os cientistas do CDC descobriram que as taxas de miocardite foram mais altas após a segunda dose de uma vacina de mRNA entre homens nas seguintes faixas etárias: 12–15 anos (70,7 casos por um milhão de doses de Pfizer-BioNTech); 16–17 anos (105,9 casos por um milhão de doses de Pfizer-BioNTech); 18–24 anos (52,4 casos e 56,3 casos por milhão de doses de Pfizer-BioNTech e Moderna, respectivamente). Até 9 de fevereiro de 2023, havia 1.058 notificações preliminares no VAERS entre

peessoas com menos de 18 anos sob revisão para possíveis casos de miocardite e pericardite. Destes, 244 permanecem em análise. Por meio da confirmação de sintomas e diagnósticos por entrevista com o provedor ou revisão de registros médicos, 713 relatórios foram verificados para atender à definição de caso de trabalho do CDC para miocardite.

5. **Morte:** É um evento raro. Relatos de eventos adversos ao VAERS após a vacinação, incluindo mortes, não significam necessariamente que uma vacina causou um problema de saúde. Mais de 670 milhões de doses de vacinas contra a COVID-19 foram administradas nos Estados Unidos de 14 de dezembro de 2020 a 8 de fevereiro de 2023. Durante esse período, o VAERS recebeu 19.224 notificações preliminares de morte (0,0029%) entre pessoas que receberam uma vacina contra a COVID-19. Os médicos do CDC e da FDA revisam os relatórios de morte para o VAERS, incluindo certidões de óbito, autópsia e registros médicos. O monitoramento contínuo identificou nove mortes causalmente associadas à vacinação J & J/Janssen COVID-19.

Os eventos adversos pós-vacinação (EAPV) se caracterizam por quaisquer eventos indesejáveis ou não intencionais, que ocorrem em até 30 dias após a vacinação.(41) Observou-se EAPV de várias classificações de gravidade, desde situações leves (as mais comuns) até aquelas com maior severidade.

Pouco se sabe a respeito do desenvolvimento de EAPV nessas vacinas, em especial considerando-se a introdução de uma dose de reforço (terceira dose, na maioria dos esquemas preconizados). Quando se considera outros fatores, como, por exemplo, infecção prévia por covid alguns dias ou semanas antes da aplicação da vacina, essas lacunas são ainda maiores. Estudo realizado no Reino Unido comparando-se os eventos adversos de 1 ou 2 doses de vacinas com vetor viral (AstraZeneca) e RNA mensageiro (Pfizer) mostraram que efeitos colaterais sistêmicos foram mais comuns (1,6 vezes após a primeira dose de ChAdOx1 nCoV-19 e 2,9 vezes após a primeira dose de BNT162b2) entre indivíduos com infecção anterior por SARS-CoV-2 do que entre aqueles sem infecção anterior conhecida.(47)

O objetivo principal desse trabalho é avaliar os EAPV registrados entre profissionais de saúde de um hospital universitário terciário do sul do Brasil que realizaram a terceira dose com a vacina da Pfizer/BioNTech entre os dias

06/10/2021 e 02/02/2022, e avaliar a associação com outros fatores, como infecção prévia por SARS-CoV-2, idade e comorbidades.

ARTIGO

Título: Análise comparativa dos eventos adversos da 3ª dose de vacina contra covid-19 em profissionais de saúde de um hospital antes e após a infecção por Covid-19.

Autores: Valeska Kreve¹, Denise Rossato Silva^{1,3,4}, Fábio Fernandes Dantas Filho^{1,2,3},

Afiliações:

- 1- Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil;
- 2- Escola de Saúde, Universidade Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, Brasil;
- 3- Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil;
- 4- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Autor Correspondente: Fábio Fernandes Dantas Filho – Rua Ramiro Barcelos, nº 2350, Porto Alegre, RS, Brasil – CEP: 90.035-003 – Fone: +55 51 3359-8222
- Email: fabiodantasfilho@gmail.com

RESUMO

Introdução: A vacinação é a estratégia mais eficaz para controlar a disseminação da Covid-19. Dados sobre os eventos adversos Pós-Vacinais (EAPV) ainda são limitados, especialmente quanto às doses de reforço e relação com infecção confirmada de Covid-19 prévia à administração. Este estudo tem como objetivo avaliar os EAPVs em Profissionais de Saúde (PS) de um hospital universitário que receberam a 3ª dose de uma vacina contra Covid-19.

Métodos: Trata-se de estudo transversal em que todos os EAPVs reportados ao Serviço de Medicina Ocupacional (SMO) da instituição foram incluídos, entre 05/10/2021 até 26/06/2022. Foram caracterizados os EAPVs quanto à frequência de ocorrência, e analisados conforme características dos PS, como sexo, idade, função e infecção confirmada por Covid-19 precedendo a administração da 3ª dose. **Resultados:** Os EAPVs mais frequentemente observados foram dor ou desconforto no local da aplicação da vacina (72,8%), cefaléia (57,8%), mal estar/fadiga (56,2%), febre/calafrios (55,9%). Nenhum EAPV considerado grave ocorreu na amostra. Mal-estar/fadiga foi significativamente mais frequente entre PSs que tiveram infecção confirmada por Covid-19 antes da administração da 3ª dose. **Conclusões:** Esse trabalho demonstrou que os EAPVs são comuns, porém autolimitados. Não ocorreram EAPVs graves, corroborando a ocorrência bastante rara já descrita na literatura. Indivíduos que tiveram Covid-19 podem apresentar mais mal-estar e fadiga ao

receberem doses de vacina Covid-19.

Palavras-chave: COVID-19; Sars-COV-2; vacina Covid-19, evento adverso pós-vacinal.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do tema

Os coronavírus (CoVs) são uma grande família de vírus de RNA de fita simples em sentido positivo (+ ssRNA) envelopados, responsáveis por causar doença em mamíferos, como humanos, gatos, morcegos, civetas, cães e camelos, e em aves, com ampla variabilidade de desfechos em termos de morbidade e mortalidade (1,2). No final de 2019, foi identificado um novo coronavírus como causa de casos de pneumonia ocorridos na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China. Esse novo coronavírus, inicialmente designado 2019-nCoV, espalhou-se rapidamente por toda a China, e, na sequência, foi responsável por uma pandemia global. Em 11 de fevereiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou a doença causada por este novo coronavírus de COVID-19 (3). No mês seguinte, em março de 2020, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus reconheceu o 2019-nCoV como sendo um betacoronavírus no mesmo subgênero do vírus da Síndrome Respiratória aguda Grave em humanos e morcegos (SARS-CoVs) da espécie *Coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave*, e o designou como SARS-CoV-2 (4).

Pouco tempo após os primeiros casos de COVID-19 na China no final de 2019, passaram a ocorrer casos em todos os continentes, com um aumento repentino mundial nas hospitalizações por pneumonia com doença de múltiplos órgãos (5). Decorridos mais de três anos, dados reportados à OMS até 09 de janeiro de 2023 documentam mais de 659 milhões de casos confirmados e 6.68 milhões de mortes por COVID-19 no mundo todo (6). Esses casos, no entanto, são provavelmente subestimados em relação ao número real de infecções, uma vez que muitos casos não são notificados em todo o mundo, desde o início da pandemia, por falhas nos sistemas de notificação, falta de rastreamento de casos assintomáticos, baixa testagem de casos oligossintomáticos, aumento da cobertura vacinal e redução dos casos graves, bem como e desinteresse social

e governamental como consequência da redução do impacto sobre os sistemas de saúde (7,9).

No Brasil, a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 recebida no Ministério da Saúde (MS) foi em 26 de fevereiro de 2020. Com base nos dados informados ao Ministério da Saúde³ até o final da Semana Epidemiológica (SE) 52 de 2022, no dia 31 de dezembro de 2022, foram confirmados 36.331.281 casos e 693.853 óbitos por COVID-19 no Brasil, o segundo maior número de óbitos acumulados no mundo (depois dos Estados Unidos). A taxa de incidência acumulada foi de 17.153,2 casos por 100 mil habitantes, enquanto a taxa de mortalidade acumulada foi de 327,7 óbitos por 100 mil habitantes. A SE 15 de 2022 encerrou com um total de 206.944 novos casos registrados (queda de 11%, diferença de -25.283 casos) quando comparada à SE 51 (232.227 casos). Em relação aos óbitos foram relatados um total de 1.110 novos registros, 26% maior que na SE 51 (10).

O SARS-CoV-2 possui um período de incubação de até 14 dias - média de 5-6 dias - enquanto que o período de maior infectividade é entre 2 dias antes (pico de 1 dia antes) e 1 dia após o início dos sintomas (11–14). O período médio de incubação parece ser um pouco mais curto para a variante Omicron (B.1.1.159), em torno de 3 dias (15,16). Os pacientes com infecção sintomática de COVID-19 apresentam mais comumente febre, tosse, falta de ar, fadiga, dor no corpo, dor de cabeça, dor de garganta, e alterações no olfato e no paladar (17,18).

A infecção sintomática por SARS-CoV-2 pode apresentar amplo espectro de gravidade, desde quadros leves a críticos com êxito letal. O risco de doença grave varia dependendo de alguns fatores de risco individuais - como idade, comorbidades e *status* vacinal, bem como de fatores relacionados às variantes do vírus - (19,20). Os sintomas variam conforme a gravidade da doença, por exemplo, a dispneia é mais comumente relatada entre pessoas hospitalizadas do que entre pessoas com doença leve (21). Entre as manifestações graves, a pneumonia é a mais frequente, sendo caracterizada principalmente por febre, tosse, falta de ar e presença de infiltrados bilaterais na imagem torácica (17,22).

³ Para dados atualizados, acessar o [Painel Coronavírus](#).

Adultos com quadros leves a moderados de Covid-19 podem ser tratados com terapias específicas, devendo-se priorizar aqueles indivíduos que apresentam imunocomprometimento ou outros fatores de riscos para desenvolver doença grave. Atualmente, o tratamento preferencial para casos que possuam indicação deve ser realizado com os antivirais Nirmatrelvir-ritonavir (23–25), podendo-se utilizar alternativas como o Remdesivir (um agente antiviral IV) e plasma convalescente (preferencialmente em altos títulos) (26,27). Neste momento, outras terapias propostas ainda possuem benefícios limitados ou incertos, como o Molnupiravir, os glicocorticóides inalados, anticorpos monoclonais como o Bebtelovimab (especialmente contra sublinhagens Omicron BQ1. e BQ1.1) (28–30).

De forma geral, não está indicada terapia específica para pacientes imunocompetentes, sem outros fatores de risco para o desenvolvimento de doença grave, que estejam saudáveis, tenham menos de 64 anos de idade e que estejam em dia com as vacinas recomendadas para Covid-19. Pacientes com COVID-19 grave (ou seja, que apresentem hipóxia) geralmente precisam de hospitalização e terapia de suporte intensivo como foco do tratamento.

Algumas estratégias têm sido adotadas para reduzir a transmissão do SARS-Cov-2, como a recomendação do uso de máscaras em situações e contextos específicos, além da vacinação com esquema completo e aplicação de doses de reforço.

Parte das evidências a respeito do mascaramento na proteção da transmissão do SARS-CoV-2 vêm de estudos realizados com profissionais de saúde em contextos ocupacionais e a partir de estudos de transmissão intradomiciliar. Chu et al. também encontrou que o uso de máscara facial pode resultar em importante redução no risco de infecção ($n=2647$; aOR 0,15, IC 95% 0,07 a 0,34, RD -14,3%, -15,9 a -10,7 ; baixa certeza), mais fortemente associada ao uso de respiradores N95 ou semelhantes em comparação com máscaras cirúrgicas descartáveis ou similares (por exemplo, máscaras de algodão reutilizáveis de 12-16 camadas; interação $p = 0,090$; probabilidade posterior >95%, baixa certeza) (31). Em contraste, estabelecimentos de cuidados de longa duração (32) e estabelecimentos de saúde (33) onde o equipamento de proteção individual (EPI) não foi utilizado apresentaram taxas mais elevadas de infecções secundárias. Wang et al. também relataram que o mascaramento de

contactantes intradomiciliares antes do desenvolvimento dos sintomas reduziu o risco de transmissão secundária domiciliar (34).

Muitas vacinas estão disponíveis⁴ para uso em diferentes países, de diversas plataformas e abordagens, sendo que as principais são: Vacinas de RNA, vacinas de vetor incompetentes para replicação, vacinas de proteína recombinante e vacinas de vírus inativados. Essas vacinas apresentam vários perfis de imunogenicidade, eficácia e segurança, com diferenças significativas entre elas quando se considera o desempenho frente a novas variantes virais, bem como existem dados limitados a respeito da intercambialidade vacinal, dose de reforço e revacinação (35,38).

Revisão sistemática realizada por Feikin et al. com bancos de dados de artigos publicados revisados por pares de 17 de junho de 2021 a 2 de dezembro de 2021 incluíram 18 estudos (todos antes que a variante ômicron começasse a circular) que avaliaram a eficácia de 4 vacinas principais: Pfizer–BioNTech-Comirnaty, n=38; Moderna-mRNA-1273, n=23; Janssen-Ad26.COV2.S, n=9; e AstraZeneca-Vaxzevria, n =8. Encontraram que a eficácia das vacinas contra a doença grave permaneceu alta ($\geq 70\%$) por até 6 meses após a vacinação, para todas as quatro vacinas, sendo que permaneceu $\geq 80\%$ para as duas vacinas de mRNA. Comparando-se a eficácia com 1 mês e 6 meses da vacinação, ao combinar todas as avaliações independentemente do tipo de variante, na meta-regressão, houve redução em média de 21% (IC 95% 13,9-29, 8) entre pessoas de todas as idades e em 20,7% (10,2–36,6) entre os idosos (39).

No Brasil, a Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19 teve início em 18 de janeiro de 2021 com aquelas previamente aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, conseqüentemente, incluídas no Programa Nacional de Imunizações (PNI): a AstraZeneca-Fiocruz e a Coronavac-Sinovac, compostas de vetor viral não replicante e de vírus inativado, respectivamente. Em fevereiro de 2021, a Anvisa concedeu registro definitivo no País da vacina Pfizer/BioNTech, que utiliza mecanismo de ação através de RNA mensageiro (mRNA), e da AstraZeneca/Fiocruz. Logo no mês seguinte a Janssen, cuja plataforma se trata também de vetor viral não replicante, foi autorizada para uso emergencial (40,41).

⁴ Uma lista atualizada de vacinas disponíveis para uso clínico e em testes de fase 1, 2 e 3 pode ser encontrada em <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>

O esquema vacinal inicial previu a realização de duas doses (com exceção para a vacina da Janssen, inicialmente de dose única), respeitando o período entre as administrações conforme o imunizante utilizado. Todavia, em meio a diversos fatores como o surgimento de novas variantes e subvariantes mais transmissíveis, esse esquema inicial foi revisto, sendo indicadas novas aplicações de reforço vacinal (42). Além disso, foi observado aumento da morbimortalidade em grupos de maior vulnerabilidade, como idosos e imunossuprimidos, mesmo com esquema vacinal completo com 2 doses. Neste contexto, no dia 15 de setembro de 2021, iniciou-se no Brasil, segundo o PNI, a realização de uma dose de reforço em idosos acima de 70 anos e indivíduos imunossuprimidos, a qual estendeu-se, no dia 28 de setembro de 2021, para a faixa etária entre 60 e 69 anos e profissionais da saúde. A dose de reforço deve ser realizada 6 meses após a última dose do esquema vacinal primário, preferencialmente com a vacina da plataforma de RNA mensageiro (Pfizer/Wyeth) ou, de maneira alternativa, vacina de vetor viral (Janssen ou AstraZeneca) (41).

As vacinas contra a COVID-19 são seguras e eficazes. Como qualquer outra, as vacinas COVID-19 podem causar efeitos colaterais, a maioria dos quais são leves ou moderados e desaparecem em alguns dias por conta própria, como: dor no local da injeção, febre, fadiga, dor de cabeça, dores musculares, calafrios e diarreia. As chances de ocorrência de qualquer um desses efeitos colaterais após a vacinação diferem de acordo com a vacina específica (43).

Reações graves após a vacinação podem ocorrer, no entanto são raras (44). O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americano recomenda que todos com 6 meses ou mais sejam vacinados o mais rápido possível para se proteger contra o COVID-19 e suas complicações potencialmente graves (45). Embora as vacinas de mRNA (vacinas Pfizer-BioNTech ou Moderna COVID-19) sejam preferidas, a vacina Janssen COVID-19 da Johnson & Johnson pode ser considerada em algumas situações. Milhões de pessoas nos Estados Unidos receberam vacinas COVID-19 no programa de monitoramento de segurança mais intenso da história dos EUA. Eventos adversos graves e menos comuns relatados ao Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) americano, que aceita reporte de qualquer evento adverso após a vacinação, foram (45):

6. **Anafilaxia:** é rara e ocorreu a uma taxa de aproximadamente 5 casos por milhão de doses de vacina administradas. A anafilaxia, um tipo grave de reação alérgica, pode ocorrer após qualquer tipo de vacinação. Reações alérgicas, incluindo anafilaxia após o recebimento da primeira dose da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19
7. **A trombose com síndrome de trombocitopenia (TTS) após a vacinação J&J/Janssen:** é rara e ocorreu em aproximadamente 4 casos por milhão de doses administradas. TTS é um evento adverso raro, mas grave, que causa coágulos sanguíneos em grandes vasos sanguíneos e plaquetas baixas (células sanguíneas que ajudam a formar coágulos).
8. **A síndrome de Guillain-Barré (GBS) em pessoas que receberam a vacina J & J/Janssen:** É rara. Com base em uma análise recente de dados do Vaccine Safety Datalink , a taxa de GBS nos primeiros 21 dias após a vacinação J&J/Janssen COVID-19 foi 21 vezes maior do que após a Pfizer-BioNTech ou Moderna (vacinas mRNA COVID-19). Após os primeiros 42 dias, a taxa de GBS foi 11 vezes maior após a vacinação J & J/Janssen COVID-19. A análise não encontrou risco aumentado de GBS após Pfizer-BioNTech ou Moderna (mRNA COVID-19 vacinas). Da mesma forma, o CDC encontrou taxas mais altas do que o esperado de GBS relatadas ao Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) após a vacinação J&J/Janssen COVID-19, mas não após a vacinação mRNA COVID-19.
9. **Miocardite e pericardite** São bastante raras, e menos comuns decorrentes da vacinação do que como consequência da infecção causada por Covid-19.(46) A miocardite é a inflamação do músculo cardíaco e a pericardite é a inflamação do revestimento externo do coração. A maioria dos pacientes com miocardite ou pericardite após a vacinação contra COVID-19 respondeu bem ao medicamento e ao repouso e sentiu-se melhor rapidamente. A maioria dos casos foi relatada após receber Pfizer-BioNTech ou Moderna (vacinas mRNA COVID-19), particularmente em adolescentes do sexo masculino e adultos jovens. Uma revisão dos dados de segurança da vacina no VAERS de dezembro de 2020 a agosto de 2021, encontrou um risco pequeno, mas aumentado, de miocardite após as vacinas de mRNA COVID-19. Mais de 350 milhões

de vacinas de mRNA foram administradas durante o período do estudo e os cientistas do CDC descobriram que as taxas de miocardite foram mais altas após a segunda dose de uma vacina de mRNA entre homens nas seguintes faixas etárias: 12–15 anos (70,7 casos por um milhão de doses de Pfizer-BioNTech); 16–17 anos (105,9 casos por um milhão de doses de Pfizer-BioNTech); 18–24 anos (52,4 casos e 56,3 casos por milhão de doses de Pfizer-BioNTech e Moderna, respectivamente). Até 9 de fevereiro de 2023, havia 1.058 notificações preliminares no VAERS entre pessoas com menos de 18 anos sob revisão para possíveis casos de miocardite e pericardite. Destes, 244 permanecem em análise. Por meio da confirmação de sintomas e diagnósticos por entrevista com o provedor ou revisão de registros médicos, 713 relatórios foram verificados para atender à definição de caso de trabalho do CDC para miocardite.

10. **Morte:** É um evento raro. Relatos de eventos adversos ao VAERS após a vacinação, incluindo mortes, não significam necessariamente que uma vacina causou um problema de saúde. Mais de 670 milhões de doses de vacinas contra a COVID-19 foram administradas nos Estados Unidos de 14 de dezembro de 2020 a 8 de fevereiro de 2023. Durante esse período, o VAERS recebeu 19.224 informes preliminares de morte (0,0029%) entre pessoas que receberam uma vacina contra a COVID-19. Os médicos do CDC e da FDA revisam os relatórios de morte para o VAERS, incluindo certidões de óbito, autópsia e registros médicos. O monitoramento contínuo identificou nove mortes causalmente associadas à vacinação J & J/Janssen COVID-19.

Os eventos adversos pós-vacinação (EAPV) se caracterizam por quaisquer eventos indesejáveis ou não intencionais, que ocorrem em até 30 dias após a vacinação (41). Observou-se EAPV de várias classificações de gravidade, desde situações leves (as mais comuns) até aquelas com maior severidade.

1.2 Justificativa

Pouco se sabe a respeito do desenvolvimento de EAPV nessas vacinas, em especial considerando-se a introdução de uma dose de reforço (terceira dose, na maioria dos esquemas preconizados). Quando se considera outros fatores, como, por exemplo, infecção prévia por covid alguns dias ou semanas

antes da aplicação da vacina, essas lacunas são ainda maiores. Estudo realizado no Reino Unido comparando-se os eventos adversos de 1 ou 2 doses de vacinas com vetor viral (AstraZeneca) e RNA mensageiro (Pfizer) mostraram que efeitos colaterais sistêmicos foram mais comuns (1,6 vezes após a primeira dose de ChAdOx1 nCoV-19 e 2,9 vezes após a primeira dose de BNT162b2) entre indivíduos com infecção anterior por SARS-CoV-2 do que entre aqueles sem infecção anterior conhecida.(47)

O objetivo principal desse trabalho é avaliar os EAPV registrados entre profissionais de saúde de um hospital universitário terciário do sul do Brasil que realizaram a terceira dose com a vacina da Pfizer/BioNTech entre os dias 06/10/2021 e 02/02/2022, e avaliar a associação com outros fatores, como infecção prévia por SARS-CoV-2, idade e comorbidades.

2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, realizado com banco de dados do Serviço de Medicina Ocupacional (SMO) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), produzido a partir de respostas ao formulário de notificação e investigação de efeitos adversos pós-vacinação preenchido pelos funcionários do HCPA que foram vacinados no período de outubro de 2021 a fevereiro de 2022 com a dose de reforço/3ª dose da vacina Pfizer/BioNTech contra COVID-19. A análise dos dados foi realizada no SPSS 18.0.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

O objetivo geral deste trabalho é avaliar os EAPV registrados entre profissionais de um hospital universitário terciário do sul do Brasil que realizaram a terceira dose com a vacina da Pfizer/BioNTech.

3.2 Objetivos específicos:

- Buscar associação entre o desenvolvimento de EAPV e infecção prévia por COVID-19
- Relacionar os EAPV com sexo e comorbidades
- Identificar os EAPV mais comuns

4. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo todos os EAPV reportados por profissionais que realizaram a terceira dose com a vacina da Pfizer/BioNTech até fevereiro de 2022, totalizando 290 notificações.

A proporção entre homens e mulheres foi de 20,4% para o sexo masculino e 79,6%, sexo feminino. Cerca de 72,8% não relataram possuir nenhuma comorbidade, 19,6% têm comorbidade única e 7,6% duas ou mais. As atividades laborais mais frequentes foram das áreas de apoio, representando 38,6%, como funcionários que trabalhavam na lavanderia, em áreas administrativas e na marcenaria. Quanto às funções da área da saúde, técnicos de enfermagem corresponderam a 30%, os enfermeiros, 9,7%, médicos 9%, estagiários/acadêmicos 4,8%, fonoaudiólogos/fisioterapeutas 4,5% e os demais profissionais da saúde, 3,4%. Não foi observada relevância estatística entre a atividade profissional do indivíduo e o desenvolvimento de EAPVs.

Na tabela 1 observa-se que 53,8% relataram infecção por SARS-Cov-2 em algum momento, a maioria uma única vez até o momento da notificação do EAPV (45,2%), enquanto que o restante (8,6%) reportou infecção confirmada duas ou mais vezes. Quanto ao diagnóstico confirmado de Covid-19 antes da administração da 3ª dose, 152 (52,4%) das notificações traziam a informação de infecção confirmada em algum período antecedendo a realização da vacina. Contudo, não foi observada relevância estatística entre a contaminação prévia por COVID-19 e o desenvolvimento de nenhum dos EAPVs analisados neste estudo.

Tabela 1. Caracterização dos profissionais de saúde que reportaram EAPV no período

Características	N	%
Sexo		
Feminino	231	79,6%
Masculino	59	20,4%
Comorbidades		
Nenhuma	211	72,7%
Única	57	19,7%
> Uma	22	7,6%
Atividades laborais		
Área de apoio	112	38,6%
Técnico de enfermagem	87	30%
Enfermeiro	28	9,7%

Médico	26	9,0%
Estagiários/acadêmicos	14	4,8%
Fonoaudiólogos/fisioterapeutas	13	4,5%
Demais profissionais da saúde	10	3,4%
Infeção confirmada por COVID-19		
Nunca	134	46,2%
1x	131	45,2%
> 1x	25	8,6%
Infeção por COVID-19 antes da 3ª dose vacinal^I		
Sim	152	52,4%

^IForam consideradas um total de 282 entradas, correspondentes aos EAPVs classificados no estudo.

Em relação aos EAPVs, 8 (2,8%) situações reportadas foram categorizadas como “outros”. Em relação ao tempo decorrido entre a vacinação e o início dos EAPVs reportados, a grande maioria (266 - 91,7%) ocorreram antes de 24h da administração da 3ª dose. Conforme pode ser observado na tabela 2, o EAPV mais frequentemente observado foi dor ou desconforto no local da aplicação da vacina (73,7%), seguido de cefaléia (60,6%), mal estar/fadiga (56,7%) e febre/calafrios (54,9%). Os eventos menos frequentemente reportados foram relacionados a urticária/Lesões de pele (4,9%). Não foi reportado nenhum EAPV considerado grave após administração da 3ª dose no período do estudo.

Tabela 2 – Ocorrência de eventos adversos pós-vacinais à administração da 3ª dose de uma vacina Covid-19 em profissionais de saúde no período.

EAPV	N	%
Dor/desconforto no local	208	71,7%
Cefaleia	171	59,0%
Mal estar/fadiga	160	55,2%
Febre/calafrios	155	53,4%
Mialgia	100	34,5%
Dor abdominal/Diarreia	47	16,2%
Urticária/Lesões de pele	14	4,8%
Outros	8	2,8%

A avaliação da associação entre ocorrência de EAPV à administração da 3ª dose em profissionais de saúde e diagnóstico prévio de Covid-19 demonstrou relação significativa com o desenvolvimento mais frequente de mal estar/fadiga. Não foi observada relação significativa para as demais categorias de EAPVs estudados, como pode ser verificado na tabela 3, embora pareça haver uma tendência de relação inversa entre o diagnóstico prévio por Covid-19 e a ocorrência de Urticária/lesões de pele após a administração da 3ª dose ($P = 0,059$).

Tabela 3 – Associação entre diagnóstico prévio de Covid-19 e ocorrência de EAPV à 3ª dose de uma vacina Covid-19 em profissionais de saúde no período.

EAPV	Covid-19 antes da 3ª dose?			P
	Sim	Não	Total	
Dor/desconforto no local	110 (52,9%)	98 (47,1%)	208 (71,7%)	0,589
Cefaleia	99 (57,9%)	72 (42,1%)	171 (59%)	0,112
Mal estar/fadiga	96 (60,0%)	64 (40,0%)	160 (55,2%)	0,022
Febre/calafrios	85 (54,8%)	70 (45,2%)	155 (53,4%)	0,810
Mialgia	58 (58%)	42 (42%)	100 (34,5%)	0,320
Dor abdominal/Diarreia	29 (61,7%)	18 (38,3%)	47 (16,2%)	0,265
Urticária/Lesões de pele	4 (28,6%)	10 (71,4%)	14 (4,8%)	0,059

5. DISCUSSÃO

As vacinas vêm salvando milhares de vidas desde o século XVIII quando a varíola era uma grande ameaça (48). Uma vacina é um produto médico, e, embora sejam projetadas para proteger contra doenças, podem causar efeitos colaterais, assim como qualquer medicamento. A maioria dos efeitos colaterais da vacinação são leves, como dor, inchaço ou vermelhidão no local da injeção. Algumas delas estão associadas a febre, erupção cutânea e dor. Efeitos colaterais graves são raros, mas podem incluir convulsões ou reação alérgica com risco de vida. Denomina-se um evento adverso quando um desse possível efeito colateral resultante de uma vacinação ocorre (49).

A fim de caracterizar tais sinais e sintomas e poder relacioná-los a administração de determinado medicamento ou substância, é necessário observar diversas características como: janela de desenvolvimento da vacina, reações similares prévias, associação causal, evidências científicas entre outras, as quais são descritas tanto em manuais da Organização Mundial da Saúde (OMS) quanto na literatura (50).

Alguns eventos adversos surgem com frequências diversas quando analisadas a quantidade de doses aplicadas. De modo geral, eventos adversos foram menos intensos ou menos frequentes na terceira dose quando comparados com o esquema padrão inicial de duas doses em nosso estudo. Esse achado foi semelhante ao encontrado por Chen et al. ao analisarem os dados do VAERS do CDC, que identificou que miocardite e a pericardite foram menos frequentes ou menos intensos após a vacinação de reforço quando

comparado ao período pós vacinal da primeira e mesmo da segunda dose da vacina Pfizer (51).

Isso ocorre de maneira diferente quando considerado o tipo de EAPV. Em nosso estudo, o EAPV mais frequente foi dor ou desconforto no local da aplicação, assim como descrito em outros estudos tanto a primeira e segunda dose quanto com a terceira dose (52). A dor no braço é evento adverso que pode ser relacionado ao local e à forma de aplicação. A via intramuscular é utilizada há anos como alternativa a oral para diversos medicamentos, contudo, o conhecimento dos pontos para aplicação correta nesta via ainda são necessários. Tal localização possui passagem próxima de nervos, vasos e até mesmo proximidade com a bursa acromioclavicular e, ainda, em alguns indivíduos, principalmente do sexo feminino, a musculatura deltoidea possui pouca espessura o que aumenta o risco de erro na aplicação, aumentando a chance de tal sintoma que pode durar por dias e até semanas após a administração da vacina (52,54).

Cefaléia, mal estar/fadiga e febre/calafrios também foram eventos adversos frequentemente relatados na amostra deste estudo, corroborando as informações encontradas em trabalhos publicados no mundo todo. Esse evento adverso parece estar associado mais frequentemente ou de forma mais intensa quando ocorre em indivíduos que confirmaram diagnóstico prévio de Covid-19, como foi demonstrado por Menni et. al. em estudo longitudinal realizado no Reino Unido (47). No entanto, diferentemente do nosso estudo que focou os EAPVs após administração de dose de reforço (3ª dose), aquele analisou eventos adversos de 1 ou 2 doses de vacinas com vetor viral (AstraZeneca) e RNA mensageiro (Pfizer). No nosso estudo, assim como encontrado por Menni et. al., mal estar/fadiga foi significativamente mais frequente em profissionais de saúde que haviam confirmado o diagnóstico de Covid-19 previamente à administração da 3ª dose quando comparado àqueles que receberam esse reforço sem diagnóstico prévio confirmado da doença.

Vários padrões de reação cutânea podem ocorrer após vacinação contra COVID-19: reações de hipersensibilidade do tipo IV, incluindo grandes lesões cutâneas locais tardias ("braço COVID"), reações inflamatórias em preenchimento dérmico ou locais de radiação anteriores ou mesmo cicatrizes antigas de BCG, e erupções cutâneas morbiliformes e do tipo eritema multiforme,

sendo que muitos desses achados cutâneos são de natureza imunológica/autoimunológica. (55) Em nosso estudo, a ocorrência de urticária/lesões de pele foi menor entre os indivíduos que relataram diagnóstico de Covid-19 prévio. Embora pareça ter uma tendência, essa correlação não foi significativa, provavelmente devido ao baixo reportado nessa categoria (4,9%). Uma das explicações possíveis é a possibilidade de que o sistema imunológico de indivíduos que tiveram Covid-19 antes da vacinação estejam mais tolerantes aos componentes da vacina, como consequência, desencadeando reações de pele menos frequentemente ou de forma menos intensa. Mais estudos são necessários a fim de avaliar o real impacto do diagnóstico prévio de Covid-19 na ocorrência de eventos adversos pós-vacinais relacionados às lesões de pele, especialmente aqueles que possam melhor caracterizar e classificar essas lesões.

A maior parte dos eventos foram reportados por mulheres sem comorbidades. Essas características não foram relacionadas de maneira significativa aos EAPVs relatados, como encontrado também por Esba et. al. em estudo realizado na Arabia Saudita, tanto para EAPVs graves quanto leves (56). Estudo realizado por Silva et. al. em Minas gerais, no entanto, identificou que eventos adversos leves e graves estavam relacionados, respectivamente, a erros de imunização (1,11%) e, no caso das raras mortes identificadas, a condições pré-existentes (84,4%) (57).

6. CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a maioria dos eventos adversos pós vacinação reportados por profissionais de saúde de um hospital universitário após a aplicação da 3ª dose foram leves, e que o benefício deste reforço superou os riscos. A ocorrência de eventos adversos graves em geral diminui conforme o número de doses aplicadas. A infecção por Covid-19 confirmada previamente à aplicação da 3ª dose foi associada a um aumento da frequência de reporte de mal estar/fadiga. Embora outros estudos tenham demonstrado essa relação causal, isso foi observado para EAPVs após primeiras e segundas doses.

Mais estudos são necessários a fim de avaliar a relação causal entre os EAPVs vacinais e características dos indivíduos vacinados, como comorbidades e diagnóstico prévio de Covid-19. Isso é especialmente importante considerando

a perspectiva de que cada vez mais indivíduos terão infecção recorrente pelas variantes e subvariantes do SARS-Cov-2, e que governos do mundo todo estão indicando vacinação regular sistemática anual para grupos populacionais específicos, como profissionais de saúde.

7. REFERÊNCIAS

1. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193–292.
2. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells.* 6 de abril de 2021;10(4):821.
3. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [citado 11 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* abril de 2020;5(4):536–44.
5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 25 de agosto de 2020;324(8):782–93.
6. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 9 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://covid19.who.int>
7. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet.* 1º de agosto de 2020;396(10247):313–9.
8. Wu SL, Mertens AN, Crider YS, Nguyen A, Pokpongkiat NN, Djajadi S, et al. Substantial underestimation of SARS-CoV-2 infection in the United States. *Nat Commun.* 9 de setembro de 2020;11(1):4507.
9. Walkowiak MP, Walkowiak D. Underestimation in Reporting Excess COVID-19 Death Data in Poland during the First Three Pandemic Waves. *Int J Environ Res Public Health.* 20 de março de 2022;19(6):3692.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico Nº 146- Boletim COE Coronavírus — Português (Brasil) [Internet]. [citado 18 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de->

conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-146-boletim-coe-coronavirus/view

11. Yang L, Dai J, Zhao J, Wang Y, Deng P, Wang J. Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China. *Epidemiology & Infection* [Internet]. ed de 2020 [citado 1º de maio de 2022];148. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/estimation-of-incubation-period-and-serial-interval-of-covid19-analysis-of-178-cases-and-131-transmission-chains-in-hubei-province-china/C1B194C01268F005AAFBE8D50CB5F945>
12. Casey-Bryars M, Griffin J, McAloon C, Byrne A, Madden J, Evoy DM, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 infection: a secondary analysis using published data. *BMJ Open*. 1º de junho de 2021;11(6):e041240.
13. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 5 de maio de 2020;172(9):577–82.
14. Cheng C, Zhang D, Dang D, Geng J, Zhu P, Yuan M, et al. The incubation period of COVID-19: a global meta-analysis of 53 studies and a Chinese observation study of 11 545 patients. *Infectious Diseases of Poverty*. 17 de setembro de 2021;10(1):119.
15. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 31 de dezembro de 2021;70(51–52):1782–4.
16. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill*. 16 de dezembro de 2021;26(50):2101147.
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 de fevereiro de 2020;395(10223):497–506.
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 de abril de 2020;382(18):1708–20.
19. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 19 de junho de 2020;69(24):759–65.
20. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis*. março de 2022;116:38–42.

21. Killerby ME. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 — Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 7 de maio de 2022];69. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6925e1.htm>
22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 15 de fevereiro de 2020;395(10223):507–13.
23. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19. *Clin Infect Dis*. 20 de agosto de 2022;ciac673.
24. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. 1º de setembro de 2022;387(9):790–8.
25. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 14 de abril de 2022;386(15):1397–408.
26. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 27 de janeiro de 2022;386(4):305–15.
27. Estcourt LJ, Cohn CS, Pagano MB, Iannizzi C, Kreuzberger N, Skoetz N, et al. Clinical Practice Guidelines From the Association for the Advancement of Blood and Biotherapies (AABB): COVID-19 Convalescent Plasma. *Ann Intern Med*. setembro de 2022;175(9):1310–21.
28. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 21 de janeiro de 2021;384(3):229–37.
29. Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, Morse CG, Phipatanakul W, Koster DJ, et al. Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 1º de janeiro de 2022;182(1):42–9.
30. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*. 22 de dezembro de 2022;S0140-6736(22)02597-1.
31. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 27 de junho de 2020;395(10242):1973–87.
32. Kuo L, Masters PS. The small envelope protein E is not essential for murine coronavirus replication. *J Virol*. abril de 2003;77(8):4597–608.

33. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de março de 2020;323(11):1061–9.
34. Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, Guo D, Wu W, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health*. maio de 2020;5(5):e002794.
35. Grunau B, Goldfarb DM, Asamoah-Boaheng M, Golding L, Kirkham TL, Demers PA, et al. Immunogenicity of Extended mRNA SARS-CoV-2 Vaccine Dosing Intervals. *JAMA*. 18 de janeiro de 2022;327(3):279–81.
36. Payne RP, Longet S, Austin JA, Skelly DT, Dejnirattisai W, Adele S, et al. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine. *Cell*. 11 de novembro de 2021;184(23):5699-5714.e11.
37. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *N Engl J Med*. 17 de março de 2022;386(11):1046–57.
38. Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COVS.2.S Priming. *N Engl J Med*. 10 de março de 2022;386(10):951–63.
39. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *The Lancet*. 5 de março de 2022;399(10328):924–44.
40. Li DD, Li QH. SARS-CoV-2: vaccines in the pandemic era. *Mil Med Res*. 6 de janeiro de 2021;8(1):1.
41. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra Covid-19 - PNO [Internet]. Ministério da Saúde. [citado 23 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contr-a-covid-19-pno>
42. Yue L, Zhou J, Zhou Y, Yang X, Xie T, Yang M, et al. Antibody response elicited by a third boost dose of inactivated SARS-CoV-2 vaccine can neutralize SARS-CoV-2 variants of concern. *Emerg Microbes Infect*. dezembro de 2021;10(1):2125–7.
43. Side Effects of COVID-19 Vaccines [Internet]. [citado 17 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/side-effects-of-covid-19-vaccines>
44. Huang YF, Ho TC, Chang CC, Shen DHY, Chan HP, Chuang KP, et al. A Rare Adverse Effect of the COVID-19 Vaccine on Autoimmune Encephalitis. *Vaccines (Basel)*. 13 de julho de 2022;10(7):1114.
45. CDC. COVID-19 Vaccination [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 16 de fevereiro de 2023]. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>

46. Myocarditis is more common after covid-19 infection than vaccination | New Scientist [Internet]. [citado 17 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.newscientist.com/article/mg25133462-800-myocarditis-is-more-common-after-covid-19-infection-than-vaccination/>
47. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* julho de 2021;21(7):939–49.
48. Imunização, uma descoberta da ciência que vem salvando vidas desde o século XVIII [Internet]. [citado 17 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/imunizacao-uma-descoberta-da-ciencia-que-vem-salvando-vidas-desde-o-seculo-xviii>
49. Vaccine Side Effects and Adverse Events [Internet]. [citado 17 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://cpp-hov.netlify.app/getting-vaccinated/vaccine-faq/vaccine-side-effects-and-adverse-events>
50. Shakir S, Lane S, Davies M. How to Investigate a Serious Adverse Event Reported During a Clinical Trial for a COVID-19 Vaccine. *Drug Saf.* 2021;44(1):1–5.
51. Booster dose of COVID-19 mRNA vaccine does not increase risks of myocarditis and pericarditis compared with primary vaccination: New insights from the vaccine adverse event reporting system - PubMed [Internet]. [citado 17 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36172346/>
52. Sahu D. Shoulder Pain and Injury after COVID-19 Vaccination. *Yale J Biol Med.* 30 de junho de 2022;95(2):217–20.
53. Ríos E, Medrano S, Martínez M, Novella C, Marcos E, Fernández JJ, et al. Analysis of Adverse Effects of COVID-19 Vaccines in Spain following Booster Dose. *Vaccines (Basel).* 25 de agosto de 2022;10(9):1397.
54. Avoiding shoulder injury from intramuscular vaccines - The Lancet [Internet]. [citado 17 de fevereiro de 2023]. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00192-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00192-6/fulltext)
55. Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* fevereiro de 2022;36(2):172–80.
56. Esba LCA, Al Jeraisy M. Reported adverse effects following COVID-19 vaccination at a tertiary care hospital, focus on cerebral venous sinus thrombosis (CVST). *Expert Rev Vaccines.* 2021;1037–42.
57. Silva RB da, Silva TPR da, Sato APS, Lana FCF, Gusmão JD, Souza JFA,

et al. Eventos adversos pós-vacinação contra o SARS-CoV-2 (covid-19) no estado de Minas Gerais. Rev Saúde Pública [Internet]. 29 de outubro de 2021 [citado 17 de fevereiro de 2023];55. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rsp/a/tMJ5qzggJtqMbNBbNZCFvZD/abstract/?lang=pt>