

Reporting suspected adverse reactions to COVID-19 vaccines in Portugal: side effects per vaccine type, gender, and age up to July 2021

Notificação de suspeitas de reações adversas às vacinas COVID-19 em Portugal: efeitos indesejáveis por tipo de vacina, género e idade até julho de 2021

Carla Pires

CBIOS – Universidade Lusófona's Research Center for Biosciences & Health Technologies, Campo Grande 376, 1749-024 Lisboa, Portugal

corresponding author / autora para correspondência: p5558@ulusofona.pt

Abstract

Adverse drug reactions (ADRs) of COVID-2019 vaccines require close monitoring. This study aimed to describe and discuss the most frequent ADRs of COVID-2019 vaccines and their prevalence per age group, gender, and vaccine type in Portugal up to 22 July 2021. ADR reports of COVID-19 vaccines were collected from a public report of INFARMED, I.P. (the Portuguese Medicines Agency). There were 11,314 ADRs notified per 11,002,983 COVID-19 vaccines administered in Portugal - 1 ADR per 1,000 vaccines administered and 0.4 serious ADR per 1,000 vaccines administered. The most commonly reported ADRs were myalgia, headache, pyrexia, pain at the injection site, and fatigue. More ADRs occurred in women and younger individuals. A slightly higher percentage of reported ADRs occurred with Vaxzervria. In conclusion, ADRs were mainly related to non-serious reactions. COVID-19 vaccines maintain a favourable safety profile in Portugal, although the types and prevalence of ADRs are likely to differ between different types of COVID-19 vaccines. Men may need to be motivated to more frequently report ADRs.

Keywords: COVID-19; adverse drug reactions; vaccination; COVID-19 vaccines; pharmacovigilance

Resumo

As reações adversas a medicamentos (RAM) das vacinas COVID-2019 devem ser estreitamente monitorizadas. Objetivo do estudo: descrever e discutir as RAM mais frequentes das vacinas da COVID-2019 e a sua prevalência por faixa etária, género e tipo de vacina em Portugal até 22 julho 2021. Métodos: As notificações de RAM das vacinas COVID-19 foram identificadas a partir de um relatório público do INFARMED, IP (agência Portuguesa do Medicamento). Resultados: 11.314 RAM notificadas por 11.002.983 vacinas COVID-19 administradas em Portugal: 1 RAM por 1.000 vacinas administradas e 0,4 RAM graves por 1.000 vacinas administradas. As RAM mais comumente notificadas: mialgia, cefaleia, pirexia, dor no local da injeção e fadiga. Ocorreram mais RAM em mulheres e em indivíduos mais jovens. Verificou-se uma percentagem ligeiramente superior de notificações de RAM com Vaxzervria. Conclusão: as RAM foram predominantemente de reações não graves. As vacinas COVID-19 mantiveram um perfil de segurança favorável em Portugal, embora o tipo e prevalência de RAM possa variar entre os diferentes tipos de vacinas da COVID-19. Pode ser necessário motivar os homens a notificarem RAM.

Palavras-chave: COVID-19; reações adversas a medicamentos; vacinação; vacinas COVID-19; farmacovigilância

Introduction

Severe acute respiratory syndrome-2 virus (SARS-CoV-2) is a contagious respiratory virus, which is the causative agent of the 2019 coronavirus disease (COVID-19). COVID-19 was first reported in Wuhan, China in December 2019, with a cluster of viral pneumonia cases being reported to the World Health Organization (WHO) on 31 December 2019. SARS-CoV-2 quickly spread all over the world, with the WHO declaring the current pandemic on 11 March 2020 (1).

An unprecedented global effort was taken by the scientific community to develop vaccines against COVID-19, since vaccination was seen as the hope to build group protection, reduce disease spread and mitigate serious forms of COVID-19 (2). Impressively, diverse stakeholders publicly announced new COVID-19 vaccines in the late trimester of 2020, for example:

- 9 November 2020, Pfizer-BioNTech announced via a press release that the vaccine efficacy of BNT162b2 was greater than 90%;
- 16 November 2020, Moderna reported a 94% vaccine efficacy of mRNA-1273 via a press release;
- 8 December 2020, AstraZeneca/Oxford University reported interim results, with the viral-vectored ChAdOx1 showing an efficacy of 70% across two schedules; and
- 29 January 2021, the Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 single-shot vaccine showed 66% efficacy overall (1).

In the European Union (EU), there were four authorized vaccines against COVID-19 with conditional marketing authorizations granted by the European Medicine Agency (EMA) in July 2021: two mRNA-based vaccines – Comirnaty, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (date of issue of marketing authorization valid throughout the EU 21/12/2020; International non-proprietary name (INN): COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified); tozinameran) and Spikevax, mRNA-1273 (Moderna) (date of issue of marketing authorization valid throughout the EU 06/01/2021; INN: COVID-19 mRNA vaccine, nucleoside modified), and two viral-vector based vaccines: Vaxzevria, AZD1222 (AstraZeneca) (date of issue of marketing authorization valid throughout the EU 29/01/2021; INN: COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])) and COVID-19 Vaccine Janssen, Ad26.CO2.S (Janssen-Cilag) (date of issue of marketing authorization valid throughout

Introdução

O vírus da síndrome respiratória aguda grave – coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é um vírus respiratório contagioso. O SARS-CoV-2 é o agente causador da doença de coronavírus 2019 (COVID-19). A COVID-19 foi reportada pela primeira vez em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, associada a um conjunto de casos de pneumonia viral, que foram comunicados à Organização Mundial da Saúde (OMS) em 31 de dezembro de 2019. O SARS-CoV-2 espalhou-se rapidamente a nível global, com a OMS a declarar a pandemia em 11 de março de 2020 (1).

A comunidade científica fez um esforço sem precedentes para desenvolver as vacinas da COVID-19, tendo em vista a possibilidade de construir uma proteção de grupo, reduzir a propagação do vírus e mitigar formas graves de COVID-19 (2). De modo impressionante, novas vacinas da COVID-19 foram anunciadas publicamente no final do último trimestre de 2020, por exemplo:

- 9 de novembro de 2020, a Pfizer-BioNTech anunciou por meio de um comunicado à imprensa que a eficácia da vacina BNT162b2 era superior a 90%;
- 16 de novembro de 2020, a Moderna por meio de um comunicado à imprensa divulgou uma eficácia de 94% da sua vacina mRNA-1273;
- 8 de dezembro de 2020, a AstraZeneca/Universidade de Oxford comunicou os resultados provisórios relativos ao vetor viral ChAdOx1, com uma eficácia de 70% após duas tomas; e em
- 29 de janeiro de 2021, a vacina COVID-19 de toma única da Johnson & Johnson (Janssen) evidenciou 66% de eficácia (1)

Na União Europeia (UE), em julho de 2021 existiam quatro vacinas da COVID-19 autorizadas com autorização de introdução no mercado (AIM) condicional concedida pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA): duas vacinas baseadas em mRNA – Comirnaty, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (data de AIM válida na UE 21/12/2020; Nome comum internacional (DCI): vacina de mRNA COVID-19 (modificada por nucleosídeo); tozinameran) e Spikevax, mRNA-1273 (Moderna) (data de AIM válida na UE 06/01/2021; DCI: COVID-19 vacina de mRNA (modificada por nucleosídeo) e duas vacinas baseadas em vetor viral: Vaxzevria, AZD1222 (AstraZeneca) (data de AIM válida na UE 29/01/2021; INN: vacina COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinante])) e a vacina

the EU 11/03/2021; INN: COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]) (3, 4). Importantly, a 7.6% reduction in the case fatality ratio, 95% confidence interval (CI) = -12.6% to -2.7% ($p = 0.002$), was achieved, with a 10% increase in vaccine coverage (data from 90 countries over 25 weeks: November 2020 to April 2021) (5).

Globally, the supply and full coverage of COVID-19 vaccines is essential to control the pandemic, which is expected to occur during 2023. Several efforts are being taken by WHO, in collaboration with various countries, to ensure an equitable access to vaccines against COVID-19, although more than 80% of doses were administered to people in high-income and upper-middle-income countries through July 2021 (6). Lessons from the COVID-19 pandemic should be taken into consideration during the evaluation of future pandemic scenarios, such as protecting groups at greater risk, saving the majority of lives, and/or ensuring societal benefit, especially since the development of new vaccines may not be achieved so quickly in the case of a new pandemic virus (7).

SARS-CoV-2 is likely to become an endemic virus, and the production, distribution, supply, and administration of COVID-19 vaccines, including the update of these vaccines against possible new variants, remains an important topic. Governments and health authorities are responsible for an ethical and equitable management of the stocks of COVID-19 vaccines (7-9). It is possible that “the need for large-scale vaccination program will be transient until an endemic state for SARS-CoV-2 is reached” (9).

Possible impact of age and gender on the ADR profiles of COVID-19 vaccines

In general, adverse reactions to Comirnaty (Pfizer-BioNTech) vaccine, to Vaxzevria (AstraZeneca) COVID-19 vaccine, and to Spikevax (Moderna) COVID-19 vaccine were milder and were reported less frequently in older adults (65 years and older) than in younger people (10). However, serious ADRs, such as death, permanent disability, and hospitalization were more frequent in older adults in another study (11). For instance, reports of adverse drug reactions were significantly associated with age group, with a higher occurrence in the group ≤ 45 years ($n = 409$ healthcare personnel; AstraZeneca (AZ), Pfizer-BioNTech (PB), and SinoPharm (SP)* vaccines (12).

*A SinoPharm (SP) is not authorised for use in the European Union.

COVID-19 Janssen, Ad26.COV2.S (Janssen-Cilag) (data de AIM válida na UE 11/03/2021; INN: vacina COVID-19 (Ad26.COV2-S (recombinante))) (3, 4). De modo relevante, verificou-se uma redução de 7,6% na taxa de letalidade, intervalo de confiança de 95% (IC) = -12,6% a -2,7% ($p = 0,002$), decorrente de um aumento de 10% na cobertura vacinal (dados de 90 países ao longo de 25 semanas: novembro de 2020 a abril de 2021) (5).

O fornecimento e o nível de cobertura vacinal são essenciais para controlar a pandemia a nível mundial, o que se estima que ocorra em 2023. A OMS em colaboração com diversos países tem levado a cabo diversos esforços para garantir um acesso equitativo às vacinas da COVID-19, embora até julho de 2021 mais de 80% das doses tivessem sido administradas em países de renda alta e média-alta (6). A avaliação de cenários pandémicos futuros deve ter em conta as lições retiradas da atual pandemia, nomeadamente deve ser considerado como proteger os grupos de maior risco, salvar a maioria das vidas e/ou garantir benefícios sociais, especialmente porque o desenvolvimento de vacinas para um novo vírus pode vir a levar mais tempo (7).

O SARS-CoV-2 irá provavelmente tornar-se um vírus endémico. Em particular, a produção, distribuição, fornecimento e administração de vacinas da COVID-19, incluindo a atualização dessas vacinas contra possíveis novas variantes continua a ser uma questão pertinente. Os governos e as autoridades de saúde são responsáveis por uma gestão ética e equitativa dos stocks de vacinas da COVID-19 (7-9). É possível que “a necessidade programas de vacinação em larga escala seja transitória até o SARS-CoV-2 alcançar uma fase endémica” (9).

Possível impacto da idade e do género nos perfis de RAM das vacinas COVID-19

Em geral, as reações adversas à vacina Comirnaty (Pfizer-BioNTech), à vacina AstraZeneca COVID-19 e à vacina Spikevax (Moderna) COVID-19 foram menos graves e notificadas com menos frequência em adultos com 65 ou mais anos comparativamente aos mais jovens (10). Ainda que, num outro estudo, RAM graves, como morte, incapacidade permanente e hospitalização, foram mais frequentes em idosos (11). Por exemplo, uma maior ocorrência (estatisticamente significativa) de reações adversas nos mais jovens (grupo ≤ 45 anos) também se verificou num estudo com a participação de $n = 409$ profissionais de saúde (vacinas: AstraZeneca Vaxzevria (AZ), Pfizer-BioNTech (PB) e SinoPharm (SP)* (12).

*A SinoPharm (SP) não está autorizada para uso na União Europeia.

Women tend to be more prone to have more adverse events following vaccination in comparison to men, because women usually produce immunity responses, such as higher antibodies levels (13-14). In a questionnaire-based survey (German Healthcare Workers, February–March 2021; n = 599), the local and systemic side effects were not statistically significant between women and men in the case of mRNA-based vaccines: Comirnaty (BNT162b2, Pfizer-BioNTech) and Spikevax (mRNA-1273, Moderna) vaccine, but statistically significant differences were found between women and men for local and systemic side effects in the case of the viral vector-based vaccine Vaxzevria (AstraZeneca), with women reporting a higher proportion of side effects (15). In opposition to these findings, gender was not identified as a significant risk factor of AstraZeneca COVID-19 vaccine side effects among European healthcare workers during February–March 2021 (U = 680; p = 0.539) (16). Age and gender did not significantly affect the duration and severity of adverse events in a study of 1,736 individuals who had received a first or second dose of the vaccine (Pfizer-BioNTech, AstraZeneca or AstraZeneca-Oxford, and Sinopharm) at least 30 days before the survey (17).

ADRs per type of COVID-19 vaccine

mRNA vaccines present a safe profile and a limited number of side effects. Common side effects included heat, pain, swelling and erythema at the injection site, fever and chills, fatigue, headaches, decreased appetite, myalgia (muscle pain), arthralgia (joint pain). Serious adverse reactions included anaphylaxis/anaphylactic shock and Bell's palsy (18-20). Among the reported local and systemic side effects of the AstraZeneca COVID-19 vaccine were injection site pain, injection site swelling, injection site redness, fatigue, headache, nausea, feeling unwell, myalgia, arthralgia, fever, chills, or lymphadenopathy. In addition, oral and skin-related side effects were also reported, such as, ulcers/blisters/vesicles, white/red plaque, halitosis, bleeding gingiva, swollen lips, taste alterations, or skin rash (16). Similar to other COVID-19 vaccines, local reactions (e.g., pain, erythema, or swelling) and/or systemic reactions (e.g., headache, fatigue, myalgia, nausea, or fever) were also reported with the single-dose Janssen Ad26.COVS vaccine against COVID-19 (21).

As mulheres tendem a ser mais propensas a manifestar reações adversas decorrentes da vacinação comparativamente aos homens, porque a resposta em imunitária, por exemplo em termos de aumento de anticorpos é geralmente superior no género feminino (13-14). Num estudo efetuado por questionário (profissionais de saúde Alemães, fevereiro-março de 2021; n = 599), os efeitos indesejáveis locais e sistémicos não foram estatisticamente significativas entre mulheres e homens no caso das vacinas baseadas em mRNA (vacina Pfizer-BioNTech (BNT162b2) e a vacina Spikevax (Moderna) (vacina mRNA-1273), mas foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre mulheres e homens relativamente aos efeitos indesejáveis locais e sistémicos no caso da vacina baseada em vetor viral (vacina da AstraZeneca), com uma proporção superior de efeitos indesejáveis nas mulheres (15). Opostamente, o género não foi identificado como um fator de risco significativo de efeitos indesejáveis com a vacina AstraZeneca COVID-19 entre profissionais de saúde (U = 680; p = 0,539) (fevereiro-março de 2021) (16). A idade e o género também não se relacionaram significativamente com a duração e a gravidade dos efeitos indesejáveis num estudo com 1.736 indivíduos que receberam uma primeira ou segunda dose da vacina Pfizer-BioNTech, AstraZeneca ou AstraZeneca-Oxford e Sinopharm, pelo menos 30 dias antes da distribuição do questionário (17).

RAM por tipo de vacina COVID-19

As vacinas mRNA apresentam um perfil seguro e um número limitado de efeitos secundários. Os efeitos secundários comuns incluem calor, dor, inchaço e eritema no local da injeção, febre e arrepios, fadiga, cefaleia (dores de cabeça), diminuição do apetite, mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações). As reacções adversas graves incluíram anafilaxia/anafiláctica e paralisia de Bell (18-20). Entre as RAM locais e sistémicas da vacina AstraZeneca COVID-19 estão: dor, vermelhidão ou inchaço no local da injeção, fadiga, cefaleia, náusea, mal-estar, mialgia, artralgia, febre, calafrios ou linfadenopatia. Além disso, também foram notificados efeitos indesejáveis orais ou dermatológicos, como úlceras/bolhas/vesículas, placa branca/vermelha, halitose, sangramento gengival, lábios inchados, alterações no paladar ou erupções cutâneas (16). De modo semelhante a outras vacinas, uma única dose da vacina da COVID-19 Ad26.COVS também levou a reacções locais (p.ex., dor, eritema ou inchaço) e/ou reacções sistémicas (p.ex., cefaleia, fadiga, mialgia, náusea ou febre) (21).

Moreover, different COVID-19 vaccines may differ in terms of ADR frequency and/or type. For example, the incidence of adverse drug reactions was higher among recipients after one dose of AZD1222 (Vaxzevria, AstraZeneca) than in those with the first and the second dose of the BNT162b2 vaccine (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) (80 and 1,440 healthcare workers who received two doses of BNT162b2 and one dose of the AZD1222 vaccines, respectively) (22). A recent review pointed out that the “pooled rates of local and systemic reactions were significantly lower among inactivated vaccines (23.7%, 21.0%), protein subunit vaccines (33.0%, 22.3%), and DNA vaccines (39.5%, 29.3%), compared to RNA vaccines (89.4%, 83.3%), non-replicating vector vaccines (55.9%, 66.3%), and virus-like particle vaccines (100.0%, 78.9%)”. The frequency of serious adverse events was low for all studied vaccines (<0.1%) (23).

Thus, the aim of this study was to describe and discuss the safety data of COVID-19 vaccines in Portugal (cumulative occurrences until 22 July 2021), including the most reported ADRs and the profile of ADRs per vaccine type, gender and age.

Materials and Methods

Definition of adverse reaction

Adverse reaction synonyms used in this paper: Adverse drug reaction (ADR), adverse event or side effect. An ADR is a “response to a medicinal product which is noxious and unintended [DIR 2001/83/EC Art 1(11)]” (24). Side effects, also known as adverse events, are unwanted or unexpected events or reactions to a drug (25).

An adverse event following immunization is defined as “any untoward medical event that follows immunization and that does not necessarily have a causal relationship with the usage of the vaccine. The adverse event may be any unfavourable or unintended sign, abnormal laboratory finding, symptom, or disease” (26).

Data sources

Data were collected from two recent publications of INFARMED, I.P. (the Portuguese Medicine Agency), which correspond to the data from the same report, regarding the safety of COVID-19 vaccines in Portugal up to 22 July 2021. These reports are public, and aggregate data from all reported ADR, which are

Além disso, as diferentes vacinas da COVID-19 pode diferir em termos de frequência e/ou tipo de RAM. Por exemplo, a incidência de efeitos indesejáveis foi maior após uma dose de AZD1222 (Vaxzevria, AstraZeneca) comparativamente a um grupo com a primeira e a segunda dose da vacina BNT162b2, Comirnaty (Pfizer-BioNTech) (80 e 1.440 profissionais de saúde que receberam duas doses de BNT162b2 e uma dose da vacina AZD1222, respetivamente) (22). Uma revisão recente apontou que as “taxas combinadas de reações locais e sistémicas foram significativamente menores entre vacinas inativadas (23,7%, 21,0%), vacinas com subunidades proteicas (33,0%, 22,3%) e vacinas de DNA (39,5%, 29,3%), em comparação com vacinas de RNA (89,4%, 83,3%), vacinas de vetor não replicante (55,9%, 66,3%) e vacinas de partículas semelhantes a vírus (100,0%, 78,9%).” A frequência de reações adversas graves foi baixa para todas as vacinas estudadas (<0,1%) (23).

Assim, o objetivo do presente estudo é descrever e discutir os dados de segurança das vacinas da COVID-19 em Portugal (ocorrências cumulativas até 22 julho 2021), incluindo as RAM mais notificadas e o seu perfil por tipo de vacina, género e idade.

Material e Métodos

Definição de reação adversa

Sinónimos de reações adversas no presente trabalho: reação adversa a medicamentos (RAM) ou reação adversa. Uma RAM é uma “resposta a um medicamento que é nociva e não intencional [DIR 2001/83/EC Art 1(11)]” (24, 25).

Note-se, que uma reação adversa após uma imunização é definida como “qualquer reação clínica desfavorável que se segue à imunização e que não tem necessariamente uma relação causal com o uso da vacina. A reação adversa pode ser qualquer sinal desfavorável ou não intencional, achado laboratorial anormal, sintoma ou doença” (26).

Fontes de dados

Os dados foram recolhidos a partir de duas publicações recentes do INFARMED, I.P. (a agência Portuguesa do Medicamento), que correspondem aos dados do mesmo relatório, sobre a segurança das vacinas COVID-19 em Portugal até 22 julho 2021. Estas publicações baseiam-se em dados públicos de todas as RAM notificadas,

potentially related to COVID-19 vaccines up to 22 July 2021 within Portugal (27-28).

Self-reporting of ADRs

The reporting of a suspected side effect(s) *per se* does not reflect any confirmation of a potential link between the medicinal product/vaccine and the observed effect(s) and should not be used to determine the likelihood of a certain side effect. The causal relationship between taking a medicine and an ADR is established by specialists from different expertise areas through the application of both qualitative and quantitative techniques. Thus, it is possible to determine if an ADR is consequence of taking a certain medicine or if it is a mere coincidence (27-28, 30-31). All suspected ADRs may be reported online by health professionals or patients/citizens in Portugal (<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>). Only four elements are necessary to produce a valid Individual Case Safety Report (ICSR): “one identifiable reporter, one single identifiable patient, at least one suspect adverse reaction, and at least one suspect medicinal product”. After receipt and validation, the information is evaluated by a team of experts (pharmacists and physicians). Finally, the fully anonymized information is sent to European and worldwide ADR databases, Eudravigilance, and Vigibase, respectively, for the purpose of a more comprehensive and continuous evaluation of the medicinal product's safety profile (29). According to the INFARMED, I.P.'s report, it is likely that some patients have opted not to report the suspected ADR, because of the lack of severity and/or if the ADR was already known (27-28).

Serious ADRs were categorised according to the WHO classification as follows: persistent or significant disability/incapacity; congenital anomaly; life threatening, death or other clinically relevant. ADRs are described by the subject who reports the ADR: a healthcare professional and/or a citizen/patient, and if at least one ADR is classified as serious, the case is also classified as serious (26-28).

COVID-19 vaccines

The COVID-19 vaccines administered in Portugal up to July 2021 were Comirnaty (BNT162b2, Pfizer-BioNTech) and Spikevax (mRNA-1273, Moderna) (both mRNA-based vaccines), along with Vaxzevria, (AZD1222, AstraZeneca) and the Janssen COVID-19 vaccine (Ad26.COV2.S, Janssen-Cilag) (viral-vector-based vaccines). These vaccines are also used in EU (3, 4).

que são potencialmente relacionadas com as vacinas da COVID-19 até 22 julho 2021 em Portugal (27-28).

Auto-notificação de RAM

As notificações de suspeita de RAM *per se* não comprovam qualquer potencial relação entre o medicamento/vacina e o(s) efeito(s) indesejável (indesejáveis) observado(s). O nexo de causalidade entre uma RAM e a toma de determinado medicamento é estabelecida através de técnicas qualitativas e quantitativas por especialistas de diversas áreas. Estas técnicas permitem determinar se a RAM foi consequência da toma de determinado medicamento ou se foi apenas uma mera coincidência, que nada tem a ver com a toma do medicamento (27-28, 30-31). Todas as suspeitas de RAM podem ser notificadas online por profissionais de saúde ou doentes/cidadãos em Portugal (<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>). Apenas quatro elementos são necessários para produzir um relatório de segurança de caso Individual (RSCI) válido: a(s) suspeita(s) de RAM; o(s) nome(s) do(s) medicamento(s) provavelmente relacionado(s); dados do doente (como iniciais ou idade ou género); e o meio de contato do notificador. Após receção, as informações são avaliadas/validadas por uma equipa de especialistas (farmacêuticos e médicos). Por último, de um modo totalmente anónimo, a informação é enviada para as bases de dados de RAM: europeia (Eudravigilance) e da OMS (Vigibase) para avaliação compreensiva e continua do perfil de segurança dos produtos medicinais (29). De acordo com o relatório do INFARMED, I.P., é possível que alguns indivíduos tenham optado por não notificar a suspeita de RAM devido à sua falta de gravidade e/ou por a RAM já ser conhecida (27-28).

As RAM graves foram organizadas de acordo com a classificação da OMS como a seguir se apresenta: incapacidade persistente ou significativa; hospitalização; anomalia congénita; risco de vida, morte ou outras clinicamente relevante. É de salientar, que quem notifica (profissional de saúde e/ou cidadão/doente) descreve a RAM, e se pelo menos uma RAM for grave, o caso também é classificado como grave (26-28).

Vacinas COVID-19

As vacinas da COVID-19 administradas em Portugal até Julho de 2021: Comirnaty, (BNT162b2, Pfizer-BioNTech) e Spikevax, (mRNA-1273, Moderna) (duas vacinas baseadas em mRNA), Vaxzevria (AZD1222, AstraZeneca) e vacina COVID-19 Janssen, (Ad26.COV2.S, Janssen-Cilag) (duas vacinas baseadas em vetor viral). Estas vacinas também são utilizadas nos restantes países da UE (3, 4).

Results

Up to 22 July 2021, the number of cumulative administered vaccines was 11,002,983. According to the findings of the last national census (2021), there are 9,860,175 inhabitants in Portugal (4,684,642 men and 5,175,533 women) (32).

Reported ADRs

The cumulative number of reported ADRs was 11,314 (100%) up to 22 July 2021 (36% serious and 64% non-serious): 1 ADR per 1,000 administered vaccines in Portugal, and 0.4 serious ADRs per 1,000 administered vaccines in Portugal (27-28). From the n=11,314 (100%) reported ADRs, the 15 most reported ADRs are presented in Table 1. The three most frequent ADRs were myalgia, headache, and pyrexia, with similar percentages (Table 1).

Resultados

Até 22 julho 2021, o número cumulativo de vacinas administradas em Portugal foi de 11.002.983. De acordo com os resultados do último censo nacional (2021), existem 9.860.175 habitantes em Portugal (4.684.642 homens e 5.175.533 mulheres) (32).

RAM notificadas

O número acumulado de RAM notificadas foi de 11.314 (100%) até 22 julho 2021 (36% graves e 64% não graves), com uma 1 RAM ou 0,4 RAM graves por cada 1.000 vacinas administradas em Portugal (27- 28). Das 11.314 (100%) RAM notificadas, as 15 RAM mais notificadas podem ser consultadas na Tabela 1. As três RAM mais frequentes foram mialgia, cefaleia e pirexia, com percentagens semelhantes (Tabela 1).

Table 1 - Most reported ADRs (27-28)

Tabela 1 - RAM mais notificadas (27-28)

ADR / RAM	N	%
Myalgia / Mialgia	3044	26.9
Headache / Cefaleia	2927	25.9
Pyrexia / Pirexia	2830	25
Pain at the injection site / Dor no local de injeção	2567	22.7
Fatigue / Fadiga	1288	11.4
Chills / Calafrios	1232	10.9
Nausea / Náusea	1148	10.1
Artralgia / Artralgia	913	8.1
Generalized pain / Dor generalizada	711	6.3
Lymphadenopathy / Linfadenopatia	642	5.7
Dizziness / Tontura	638	5.6
General malaise / Mal-estar geral	620	5.5
Asthenia / Astenia	546	4.8
Vomiting / Vômitos	538	4.8
Pain in the extremities / Dor nas extremidades corporais	534	4.7

Administered vaccines and ADRs per vaccine type

Of the 11,002,983 (100%) administered vaccines in Portugal, 67.4% (n = 7,412,497) were Comirnaty (Pfizer-BioNTech), 18.2% (n = 2,003,932) were Vaxzevria (AstraZeneca), 10.4% (n = 1,141,821) were Spikevax (Moderna), and 4.0% (n = 444,733) were the Janssen COVID-19 Vaccine (Janssen-Cilag) (Figure 1) (27-28). The number of reported ADRs per vaccine type up to 22 July 2021 were as follows: Comirnaty (Pfizer-BioNTech) (n = 6,485), Spikevax (Moderna) (n = 970), Vaxzevria (AstraZeneca) (n = 3,480), and COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen-Cilag) (n = 379), with the highest number of reported ADRs per 1,000 administered vaccines for Vaxzevria (AstraZeneca) (1.7), followed by Comirnaty (Pfizer-BioNTech) and COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen-Cilag), with equal values (0.9), and the lowest value for Spikevax (Moderna) (0.8) (28).

ADRs per gender

The reporting of suspected ADRs was more prevalent in women (n = 7,800, 68.9%) than men (n = 2,615, 23.1%). The sex was classified as unknown in 7.9% of ICSR (n = 899) (27-28).

Vacinas administradas e RAM por tipo de vacina

Das 11.002.983 (100%) vacinas administradas em Portugal: 67,4% (n = 7.412.497) Comirnaty (Pfizer-BioNTech), 18,2% (n = 2.003.932) Vaxzevria (AstraZeneca), 10,4% (n = 1.141.821) Spikevax (Moderna) e 4,0% (n = 444.733) a vacina COVID-19 Janssen (Janssen-Cilag) (Figura 1) (27-28). O número de RAM notificadas por tipo de vacina até 22 julho 2021 foi o seguinte: Comirnaty (Pfizer-BioNTech) (n = 6.485), Spikevax (Moderna) (n = 970), Vaxzevria (AstraZeneca) (n = 3.480) e a vacina COVID-19 Janssen (Janssen-Cilag) (n = 379), com o número mais alto de RAM notificadas por 1.000 vacinas administradas para a Vaxzevria (AstraZeneca) (1,7), seguido da Comirnaty (Pfizer-BioNTech) e da vacina COVID-19 Janssen (Janssen-Cilag), com valores iguais (0,9) e com o menor valor a Spikevax (Moderna) (0,8) (28).

RAM por género

A notificação de suspeita de RAM foi mais prevalente em mulheres (n = 7.800, 68,9%) comparativamente aos homens (n = 2.615, 23,1%). Em 7,9% dos casos (n = 899) o género foi classificado como desconhecido (27-28).

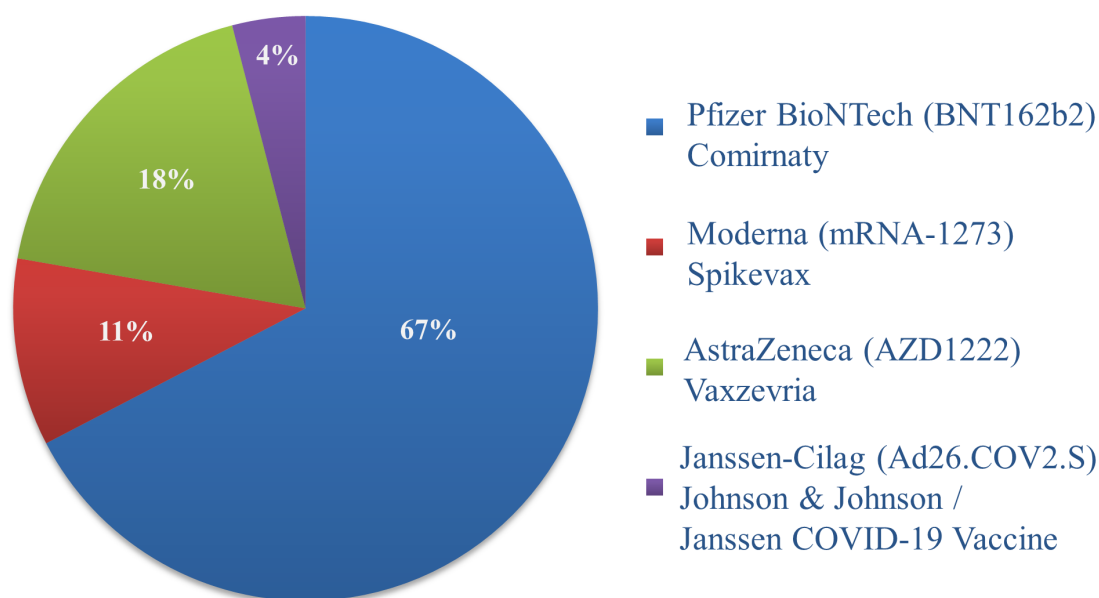


Figure 1 - Percentage of vaccines administered by brand in Portugal (27-28).

Figura 1 - Percentagem de vacinas administradas por marca em Portugal (27-28).

Table 2 - Distribution of reported ADR per age group (27-28)
Tabela 2 - Distribuição de RAM notificadas por faixa etária (27-28)

Age group (years old) / Faixa etária (número de anos)	Serious ADR / RAM grave	Non-serious ADR / RAM não grave
<2*	0	7
2-15	0	0
16-19**	11	4
20-29	377	771
30-39	702	1359
40-49	842	1368
50-59	720	1192
60-69	482	800
70-79	345	516
80-89	207	166
≥90	59	51
Unknown / Desconhecido	268	1067
Total (%)	4015 (36%)	7299(64%)

* All reported ADR were non-serious, such fever, regurgitation, or irritability in children whose mothers had been vaccinated. /

* Todas as RAM notificadas foram não graves, como febre, regurgitação ou irritabilidade em crianças cujas mães foram vacinadas.

** The serious ADR were not related to sequelae. These serious events were related to already known ADR (i.e., ADR described in Summaries of Product Characteristics (SmPC) and in Package Leaflets (PL)), such as allergic reactions./

** As RAM graves notificadas não estavam relacionadas com sequelas. Esses eventos graves foram relacionados a RAM já conhecidas (ou seja, RAM descritas nos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) e Folhetos Informativos (FI) das vacinas), como reações alérgicas.

Table 3 - Distribution of the reported ADRs per age group and with at least one dose of COVID-19 vaccine (27-28).
Tabela 3 - Distribuição da RAM notificadas por faixa etária e pelo menos uma dose da vacina COVID-2019 (27-28).

Age group / Grupo etário	At least one vaccine dose / Pelo menos uma dose de vacina	Serious / Grave	% of serious cases per (at least) one dose / % de casos graves por pelo menos uma dose	Non serious / Não-grave	% of non-serious cases per (at least) one dose / % de casos não graves por pelo menos uma dose	Total*	% of total cases per (at least) one dose / % Total de casos por pelo menos uma dose
0-49	2531237	1932	0.076	3509	0.139	5441	0.215
50-79	3654721	1547	0.042	2508	0.069	4055	0.111
≥80	679085	266	0.039	217	0.032	483	0.071

*Serious plus non-serious / * Grave mais não grave

ADRs per age group and at least one dose of COVID-19 vaccine

The distribution of the reported ADRs per age group is presented in Table 2. The distribution of the reported ADR (serious vs. non-serious and total) per age group (up to 22 July 2021) and at least one dose of COVID-2019 vaccine (up to 25 July 2021)¹ is presented in Table 3. (27-28).

¹DGS – Direcção Geral de Saúde. Portuguese Report of Vaccination. Week 29 (27/12/2020 to 25/07/2021). Available online: https://static-storage.dnoticias.pt/www-assets.dnoticias.pt/documents/Relatorio_Vacinacao_Week29.pdf

RAM por faixa etária e por pelo menos uma dose da vacina COVID-19

A distribuição de RAM notificadas por faixa etária encontra-se na Tabela 2. A distribuição de RAM notificadas (graves vs. não graves e total) por faixa etária (até 22 julho 2021) e pelo menos uma dose da vacina COVID-2019 (até 25 julho 2021)¹ está disponível na Tabela 3 (27-28).

¹DGS – Direcção Geral de Saúde. Portuguese Relatório de vacinação. Semana 29 (27/12/2020 até 25/07/2021). Disponível online: https://static-storage.dnoticias.pt/www-assets.dnoticias.pt/documents/Relatorio_Vacinacao_Week29.pdf

The percentage (serious, non-serious and total) of reported ADRs with at least one dose of COVID-19 vaccine decreased per age group (i.e., % of ADRs per age groups: 0-49 > 50-79 ≥ 80). The highest % was found in the group of 0-49 years old, followed by the groups of 50-79 years old and ≥80 years old, respectively (Table 3). It should be considered that ADRs were reported up to 22 July 2021, but the number of vaccinated people with at least one dose was only identified on 25 July 2021 (Table 3).

Discussion

The most reported ADRs

Among the most frequently reported ADRs of COVID-19 vaccines have been pain, swelling, fever, fatigue, chills, myalgia, arthralgia, headache, itching, and redness (33-35). Other local and/or systemic ADRs were also reported, such as vomiting, nausea, or dizziness (34-35). Thus, the most reported ADRs in the present study seems to be congruent with those reported in the literature, which contributes to supporting the validity of the data from the present study.

According to INFARMED, I.P., the most reported ADRs were within the reactogenic profile of any vaccine. These ADRs were identified during clinical trials of COVID-19 vaccines and are included in Summaries of Product Characteristics (SmPC) and in Package Leaflets (PL). Approximately 15.3 million COVID-19 vaccine doses were given in Australia up to 15 August 2021: the most frequent side effects included injection-site reactions, headache, myalgia, fever, and chills, which are among the most reported side effects in Portugal up to 22 July 2021 (33).

In general, the discomfort associated with these ADRs was resolved in a few hours/days, without the need of medical intervention and without (further) sequelae (27-28, 33). A study including 599 German healthcare workers reported that the majority (84.9%) of side effects resolved within 1–3 days after vaccination: Comirnaty (Pfizer-BioNTech) and Spikevax (Moderna) vaccine (mRNA-based vaccines; n = 474), and 125 Vaxzevria (AstraZeneca) (viral vector-based vaccine) (36).

A percentagem de RAM (graves, não graves e total) notificadas por sujeitos com pelo menos uma dose da vacina COVID-19 diminuiu por faixa etária (i.e., % de RAM por grupo etário: 0-49 > 50-79 ≥ 80). A maior % de RAM foi identificada no grupo de 0-49 anos, seguida dos grupos de 50-79 anos e ≥80 anos, respetivamente (Tabela 3). Deve-se considerar que as RAM foram notificadas até 22 julho 2021, mas o número de vacinados com pelo menos uma dose foi identificado em 25 de julho de 2021 (Tabela 3).

Discussão

RAM mais notificadas

Entre as RAM das vacinas da COVID-19 mais frequentemente notificadas estão: dor, inchaço, febre, fadiga, calafrios, mialgia, artralgia, cefaleia, prurido e vermelhidão (33-35). Além destas, também foram notificadas outras RAM locais e/ou sistêmicas, nomeadamente vômitos, náuseas ou tonturas (34-35). Assim, as RAM mais notificadas no presente estudo parecem ser congruentes com as descritas na literatura, o que contribui para corroborar a validade dos dados.

De acordo com o INFARMED, I.P., as RAM mais notificadas estão dentro do perfil de RAM reatogénicas de qualquer vacina. Essas RAM foram identificadas durante os ensaios clínicos das vacinas da COVID-19 e estão incluídas nos resumos de características dos medicamentos (RCM) e nos folhetos informativos (FI). Aproximadamente 15,3 milhões de doses da vacina da COVID-19 foram administradas na Austrália até 15 agosto 2021: os efeitos indesejáveis/RAM mais frequentes incluem reações no local da injeção, cefaleia, mialgia, febre e calafrios, que também se encontram entre os efeitos indesejáveis/RAM mais notificados em Portugal até 22 julho 2021 (33).

Em geral, as RAM resolveram-se em poucas horas/dias, sem necessidade de intervenção médica e sem deixar sequelas (27-28, 33). Além disso, a maioria das RAM (84,9%) regrediram/resolveram-se no prazo de 1 a 3 dias após a vacinação num estudo com 599 profissionais de saúde alemães: vacinas da Comirnaty (Pfizer-BioNTech) e da Spikevax (Moderna) (vacinas baseadas em mRNA; n = 474) e 125 da AstraZeneca (vacina baseada em vetor viral) (36).

ADRs per age group and with at least one dose of COVID-19 vaccine

The highest percentage of notified ADRs was found in the 0-49 year old group, followed by the groups of 50-79 years old and ≥ 80 years old, for both serious and non-serious ADRs (Table 3). The differences between age groups may be explained because younger adults are more prone to have ADRs than older individuals (e.g., due to a higher immunologic response) or because younger adults are more accustomed to reporting ADRs online.

A higher prevalence of ADRs with COVID-19 vaccines in younger recipients is also reported in official publications (10). In a study describing the characteristics of ADR reports following COVID-19 vaccination ($n = 8,976$) with the mRNA vaccines authorized by the Food and Drug Administration (FDA) in the USA, younger adults (18 to 64 years) reported more adverse events following COVID-19 vaccination compared to older adults, but the latter were more likely to report serious adverse events, such as death, permanent disability, and hospitalization (14 December 2020 to 22 January 2021) (11). A significant increased risk of side effects was identified in the younger age group (≤ 39 years old) with mRNA-based or viral vector-based vaccines (599 healthcare professionals) (15).

Gender

There were more suspected ADRs from COVID-19 vaccines in women (68.9%) than in men (23.1%), which follows the general ADR reporting profile for all medicinal products in Portugal, which may be explained by the following facts: women may give more attention to health issues than men (27-28) or women may be more prone to develop ADRs than men (13-14). It did not seem appropriate to identify possible differences between ADRs of COVID-19 vaccines per gender using only the present data, therefore additional clinical studies are recommended. These findings are aligned with the data from the EudraVigilance database on 5 September 2021: COVID-19 mRNA vaccine Spikevax (Moderna) (CX-024414) (74,306, 69.4% women; 31,782, 29.7% male; 972, 0.9% not specified; total 107,060, 100%); COVID-19 mRNA vaccine Comirnaty (Pfizer-BioNTech; Tozinameran) (290,099, 72.3% women; 105,137, 26.2% male; 6,264, 1.6% not specified; total 401,500, 100%); COVID-19 vaccine Vaxzevria (AstraZeneca) (ChAdOx1 nCoV-19) (263,671, 71.8% women; 94,407, 25.7% male; 9,046, 2.5% not specified; total 367,124, 100%); and COVID-19 vaccine Janssen (Janssen-Cilag) (AD26.

RAM notificadas por faixa etária e com pelo menos uma dose da vacina COVID-19

A maior percentagem de RAM verificou-se no grupo dos 0-49 anos, seguido pelos grupos de 50-79 anos e ≥ 80 anos, para ambos os tipos de RAM notificadas (graves ou não graves) (Tabela 3). As diferenças entre as faixas etárias podem ser explicadas porque os adultos mais jovens são mais propensos a ter RAM do que os idosos, por exemplo, devido a uma resposta imunológica superior ou habilitados/preparados para notificar RAM on-line.

Uma prevalência superior de RAM, em indivíduos mais jovens vacinados com vacinas COVID-19, também consta noutras publicações oficiais (10). Num estudo relativo às vacinas de mRNA autorizadas pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA ($n = 8.976$ participantes), os adultos mais jovens (18 a 64 anos) apresentaram mais RAM após a vacinação da COVID-19 em comparação com os adultos mais idosos. Ainda que os mais idosos tivessem sido mais propensos a manifestar RAM graves como morte, incapacidade permanente e hospitalização (14 dezembro 2020 a 22 janeiro 2021) (11). Num estudo com 599 profissionais de saúde, também se verificou um aumento significativo do risco de efeitos indesejáveis na faixa etária mais jovem (≤ 39 anos) com as vacinas de mRNA ou de vetor viral (15).

Género

Verificaram-se mais suspeitas de RAM de vacinas da COVID-19 em mulheres (68,9%) do que em homens (23,1%), o que segue o perfil geral de notificação de RAM para todos os produtos medicinais em Portugal. Esta situação pode ser explicada pelos seguintes factos: as mulheres parecem dar mais atenção aos problemas de saúde do que os homens (27-28) ou as mulheres podem ser mais propensas a desenvolver RAM do que os homens (13-14). Assim, apenas com base nos dados atuais, não se considerou apropriado identificar eventuais diferenças na prevalência de RAM por género relativamente às vacinas da COVID-19. São recomendados estudos clínicos adicionais. Os presentes resultados estão alinhados com os dados da base EudraVigilance (5 setembro 2021): vacina de mRNA COVID-19 Spikevax (Moderna) (CX-024414) (74.306, 69,4% mulheres; 31.782, 29,7% homens; 972, 0,9% não especificado; total 107.060, 100%); Vacina de mRNA COVID-19 Comirnaty (Pfizer-BioNTech; Tozinameran) (290.099, 72,3% mulheres; 105.137, 26,2% homens; 6.264, 1,6% não especificado; total 401.500, 100%); vacina COVID-19 AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19;

COV2.S) (15,415, 59.6% women; 10,107, 39.1% male; 328, 1.3% not specified; total 25,850, 100%) (31). Men may need to be motivated to more frequently report ADRs of COVID-19 vaccines in the EU, including Portugal.

Gender may be correlated with the prevalence of certain ADRs per COVID-19 vaccine. For instance, women may develop more ADRs than men, because they produce a higher immune response than men (11, 13, 15). In opposition to these findings, men were more likely to report serious adverse events, death, and hospitalization compared to women in a study with the two mRNA COVID-19 vaccines that received emergency authorization in the USA (14 December 2020 to 22 January 2021) (11). Thus, more studies are recommended regarding this topic (e.g., additional tailored clinical studies), namely sex and gender differences should be evaluated in the clinical trials of vaccines against COVID-19 (37).

Additionally, a questionnaire on ADRs may be provided to all subjects in the days following COVID-19 vaccination, or social studies may be implemented to better understand the differences between women and men on the profile of ADRs and the motivations to report ADRs. Preferably, these questionnaires should also be paper based, because some citizens have limited digital skills. A voluntary, smartphone-based safety surveillance system was developed by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) to provide information on adverse reactions after COVID-19 vaccination. The platform was effective, since voluntary reports to v-safe did not find unexpected patterns of adverse reactions after an additional dose of COVID-19 vaccine (n=12,591 participants). (38).

Administered vaccines and ADRs per vaccine type

The most administered vaccine in Portugal was Comirnaty (Pfizer-BioNTech), representing around 70% of all administered vaccines up to 22-7-2021 (27-28). A similar percentage was achieved in EU, with Comirnaty (Pfizer-BioNTech) representing 72% of all administered doses of COVID-2019 vaccines in EU up to 28 April 2021 (39). This similar profile/proportion of administration of Comirnaty may be justified by similar vaccination policies within the EU. Among other the EU Vaccines Strategy aims to “ensure the quality, safety and efficacy of vaccines”, “to secure timely access to vaccines for Member States and their population while leading the global solidarity effort”, “to ensure equitable and affordable access for all in the EU to an affordable vaccine as early as possible”,

veter viral) (263.671, 71,8% mulheres; 94.407, 25,7% homens; 9.046, 2,5% não especificado; total 367.124, 100%); e a vacina COVID-19 Janssen (Janssen-Cilag) (AD26.COV2.S; vetor viral) (15.415, 59,6% mulheres; 10.107, 39,1% homens; 328, 1,3% não especificado; total 25.850, 100%) (31). Deste modo, os homens podem ter de ser motivados para notificarem com mais frequência RAM das vacinas da COVID-19 na UE, incluindo em Portugal.

A prevalência de certas RAM por vacina da COVID-19 pode ser diferente entre homens e mulheres. Por exemplo, as mulheres podem desenvolver mais RAM do que os homens, porque produzem respostas imunes superiores às dos homens (11, 13, 15). Por oposição, num estudo com as duas vacinas COVID-19 de mRNA que receberam autorização de emergência nos EUA (14 dezembro 2020 a 22 janeiro 2021), os reações adversas graves, morte e hospitalização foram mais propensos em homens comparativamente às mulheres (11). Assim, são recomendados mais estudos sobre este tópico (p. ex., estudos clínicos), sendo que as diferenças de prevalência das RAM por grupo etário ou género devem ser consideradas/analizados nos ensaios clínicos das vacinas da COVID-19 (37).

Além disso, pode ser disponibilizado um questionário sobre RAM a todos os indivíduos nos dias seguintes à vacinação da COVID-19, ou podem eventualmente ser implementados estudos sociais para compreender melhor as diferenças entre as motivações dos homens e das mulheres no que concerne à notificação de RAM. Os questionários também devem ser fornecidos em suporte de papel, uma vez que alguns cidadãos têm habilidades/capacidades digitais limitadas. Por exemplo, um sistema voluntário de segurança das vacinas da COVID-19 foi desenvolvido pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), tendo por base uma plataforma digital em smartphones para fornecer informações sobre RAM após a vacinação. A plataforma foi eficaz, na medida em que as notificações voluntárias ao v-safe não encontraram padrões inesperados de reações adversas após uma dose adicional da vacina COVID-19 (n=12.591 participantes). (38).

Vacinas administradas e RAM por tipo de vacina

A Comirnaty (Pfizer-BioNTech) foi a vacina mais utilizada em Portugal, representando cerca de 70% de todas as vacinas administradas até 22 julho 2021 (27-28). Uma percentagem semelhante foi alcançada na UE, com a Comirnaty (Pfizer-BioNTech) representando 72% de todas as doses administradas de vacinas COVID-2019 até 28 abril 2021 (39). A semelhança

and “to make sure that preparations are made in EU countries regarding the roll-out of safe and effective vaccines, addressing transportation and deployment needs, and identifying priority groups.” Additionally, the European Commission decided to implement an advanced purchase agreements on COVID-19 vaccines and a centralized approach on procuring COVID-19 vaccines on behalf of the Member States (40).

Overall, Portugal had 1 only ADR per 1,000 administered vaccines from the 11,314 reported ADRs (100%) up to 22 July 2021 (27-28). On 30 September 2021, there were 1.2 reported ADRs per 1000 administered COVID-2019 vaccines in EU (41). These findings are indicative of a similar and low ADR reporting rate in Portugal and EU. In contrast, Australia comparatively registered 3.3 ADRs per 1,000 administered vaccines from the 50,597 reported ADRs (100%) up to 15 August 2021 (33). These differences may be due to a lower ADR reporting rate in Portugal/EU than in Australia, and/or the types of COVID-19 vaccines administered. In Portugal, Comirnaty (Pfizer-BioNTech), Spikevax (Moderna), Janssen COVID-19 Vaccine (Janssen-Cilag), and Vaxzevria (AstraZeneca) vaccines were administered. In Australia, Comirnaty (Pfizer-BioNTech) and Vaxzevria (AstraZeneca) vaccines were administered. COVID-19 vaccines ADRs may be under-reported to medicines agencies (42). Thus, post-vaccination surveys on vaccine efficacy and safety and more post-vaccination studies regarding safety and efficacy are recommended to all recipients. Post-vaccination surveys may be a more appropriate tool to monitor the safety of COVID-19 vaccines than the usual pharmacovigilance reporting systems. For instance, these questionnaires may be delivered by health authorities through national websites of vaccination certificates.

In the present study, Comirnaty (Pfizer-BioNTech), Spikevax (Moderna) (mRNA vaccines), and COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen-Cilag) (adenovirus vector vaccine) presented a similar number of notified ADRs per 1,000 administered vaccines, while Vaxzevria (AstraZeneca) (adenovirus vector vaccine) presented a slightly higher number of reported ADRs per 1,000 administered vaccines (27-28, 43). These findings are supported by other studies, with Vaxzevria (AstraZeneca)/AZD1222 presenting more reported ADRs than Comirnaty (Pfizer-BioNTech)/BNT162b2. Of 1,520 health workers, 80 received 2 doses of BNT162b2 vaccine and 1,440 received a first dose of AZD1222 vaccine: 52.5% and 76.2% of subjects

do perfil/proporção de vacinas de Comirnaty (Pfizer-BioNTech) administradas entre Portugal e a UE pode ser justificado pela adoção de políticas de vacinação semelhantes. Entre outros, a estratégia de vacinação da UE visa “garantir a qualidade, segurança e eficácia das vacinas”, “garantir o acesso oportuno às vacinas para os Estados-Membros e suas populações, liderando o esforço global de solidariedade”, “garantir o acesso equitativo e acessível a uma vacina para todos na UE, no mais curto espaço de tempo” e “garantir que as devidas diligências são tomadas nos países da UE em relação à distribuição de vacinas seguras e eficazes, tendo em conta as necessidades de transporte/distribuição e identificação de grupos prioritários”. Além disso, a Comissão Europeia estabeleceu acordos sofisticados de compra de vacinas da COVID-19 através de uma abordagem centralizada na aquisição destas vacinas em nome dos Estados-Membros (40).

Globalmente, Portugal registou apenas 1 RAM por cada 1.000 vacinas administradas das 11.314 RAM notificadas (100%) até 22 julho 2021 (27-28). Na UE, verificou-se 1,2 RAM por cada 1.000 vacinas COVID-2019 administradas em 30 setembro 2021 (41). Portugal e a UE apresentaram perfis semelhantes e baixos de RAM. No entanto, na Austrália a proporção foi comparativamente superior com 3,3 RAM por 1.000 vacinas administradas das 50.597 RAM notificadas (100%) até 15 agosto 2021 (33). Estas diferenças podem dever-se a uma menor notificação de RAM em Portugal/UE comparativamente à Austrália e/ou aos tipos de vacinas COVID-19 administradas em ambos os territórios: Portugal: Comirnaty (Pfizer-BioNTech), Spikevax (Moderna), vacina COVID-19 Janssen (Janssen-Cilag) e Vaxzevria (AstraZeneca) vs. Austrália: Vacinas Comirnaty (Pfizer-BioNTech) e Vaxzevria (AstraZeneca). Como as RAM das vacinas da COVID-19 podem ser subnotificadas às agências do medicamento(42), são recomendadas mais investigações pós-vacinação sobre a eficácia e segurança das vacinas em todos os indivíduos vacinados. Questionários pós-vacinação podem constituir uma ferramenta mais adequada do que as habituais notificações utilizadas pelos sistemas de farmacovigilância para monitorizar a segurança das vacinas da COVID-19. Por exemplo, os sites nacionais dos certificados de vacinação podem ser utilizados para distribuir e administrar esses questionários.

No presente estudo, as vacinas: Comirnaty (Pfizer-BioNTech) e Spikevax (Moderna) (vacinas de mRNA) e vacina COVID-19 Janssen (Janssen-Cilag) (vacina de vetor de adenovírus) apresentaram um número

reported adverse events after the first and second dose of BNT162b2, respectively, and 90.9% subjects reported adverse events after the first dose of AZD1222 ($p < 0.001$) (22).

In addition, in the EU up to 28 April 2021, the COVID-19 vaccines with more reported ADRs were Vaxzevria (0.67%; 184833 ADRs per 27430533 doses), followed by the Janssen COVID-19 vaccine (0.42%; 413 ADRs per 98139 doses), COVID-19 vaccine Spikevax (Moderna) (0.18%; 17625 ADRs per 9691295 doses), and Comirnaty (Pfizer-BioNTech) (0.16%; 151306 ADRs per 96519666 doses) (27-28, 31, 39). The differences between the Portuguese and EU profiles of reported ADRs per vaccine type may be explained by the fact that ADR reporting in Portugal was based on 11,002,983 (100%) administered vaccines up to 22 July 2021, and ADRs reported in the EU were based on 133,739,633 (100%) administered vaccines up to 28 April 2021, i.e., findings based on the administration of a higher number of vaccines may be more sensitive. Moreover, cultural differences or the knowledge on how to report ADRs by country may explain the differences between the profiles of ADR reporting.

Globally, Vaxzevria (AstraZeneca) seems to be associated with a slightly higher number of ADRs (27-28, 39). Some citizens may have been more predisposed to report suspected ADRs related to Vaxzevria (AstraZeneca) or Janssen COVID-19 vaccine as a result of the occurrence of rare serious thrombotic events that were largely communicated by mass media and medicines agencies (44-46).

Study limitations

The causes of subjects' vaccination hesitancy and/or the psychosocial predictors of willingness to receive a COVID-19 vaccine were not specifically evaluated in the present study. However, on 22 October 2021 Portugal was the second most vaccinated country globally, which is demonstrative of a limited vaccination hesitancy in this territory (47). According to a study from the European Commission on the attitudes on vaccination against COVID-19 in the EU, Portugal achieved the highest rates on (believing) the benefits of the COVID-19 vaccine outweigh the risks (87%) and on the "civic duty" of vaccination (86%). Further,

semelhante de RAM notificadas (por 1.000 vacinas administradas), enquanto a Vaxzevria (AstraZeneca) (vacina de vetor de adenovírus) apresentou um número ligeiramente superior de RAM notificadas (por 1.000 vacinas administradas) (27-28, 43). Estes dados são apoiados por outros estudos, com a Vaxzevria (AstraZeneca)/AZD1222 a apresentar mais RAM do que a Comirnaty (Pfizer-BioNTech)/BNT162b2. De 1.520 profissionais de saúde, 80 receberam 2 doses da vacina BNT162b2 e 1.440 receberam uma primeira dose da vacina AZD1222: com 52,5% e 76,2% dos indivíduos com RAM após a primeira e segunda dose de BNT162b2, respetivamente e 90,9% dos indivíduos com RAM após a primeira dose de AZD1222 ($p < 0,001$) (22).

Além disso, na UE até 28 abril 2021, as vacinas COVID-19 com mais RAM notificadas foram a Vaxzevria (AstraZeneca) (0,67%; 184833 RAM por 27430533 doses), seguida pelas vacinas: da COVID-19 Janssen (Janssen-Cilag) (0,42%; 413 RAM por 98139 doses), da Spikevax (Moderna) (0,18%; 17625 RAM por 9691295 doses) e da Comirnaty (Pfizer-BioNTech) (0,16%; 151306 RAM por 96519666 doses) (27-28, 31, 39). As diferenças entre os perfis português e europeu de RAM notificadas por tipo de vacina podem ser explicadas porque as notificações de RAM em Portugal tiveram por base 11.002.983 (100%) vacinas administradas até 22 julho 2021 e as notificações de RAM na UE tiveram por base 133.739.633 (100%) vacinas administradas até 28 abril 2021, sendo que as análises baseadas num número superior de vacinas administradas podem ser mais sensíveis. Outros fatores, como diferenças culturais ou o conhecimento de como notificar RAM também podem contribuir para explicar discrepâncias entre os perfis de notificação de RAM entre diferentes países.

Globalmente, a Vaxzevria (AstraZeneca) parece estar relacionada com um número ligeiramente superior de RAM (27-28, 39). Alguns cidadãos, podem ter tido uma maior predisposição para notificar possíveis RAM relacionadas com as vacinas Vaxzevria (AstraZeneca) ou Jansen devido à ocorrência dos raros eventos trombóticos graves, que foram amplamente comunicadas pelos meios de comunicação social e agências do medicamento (44-46).

Limitações do estudo

No presente estudo não foram avaliados especificamente as causas da hesitação vacinal e/ou os preditores psicossociais da intenção de tomar a vacina da COVID-19. No entanto, em 22 outubro 2021, Portugal

the vast majority of Portuguese (82%) were satisfied with the management of the vaccination strategy by the Government and 89% agreed that the EU played a key role in ensuring access to COVID-19 vaccines in Portugal (48). Altogether, these findings may explain the low vaccine hesitancy regarding COVID-2019 vaccination in Portugal.

The self-reporting of ADRs by vaccinated citizens may be related to some inconsistencies/errors, since symptoms or health issues may be due to causes other than vaccination itself, or individuals may be psychologically worried by taking a COVID-19 vaccine and, consequently, motivated to report any symptom.

At least to some extent, younger subjects may have self-reported more ADRs because of their better proficiency regarding digital skills. Citizens with limited health literacy and fewer digital skills are more likely to experience more difficulties in reporting ADRs online. Self-reporting of ADRs per vaccine type may have been influenced/enhanced by some news of COVID-19 vaccines in social media (e.g., thrombotic events after Vaxzevria/AstraZeneca vaccination).

Conclusion

The benefits of COVID-19 vaccination far outweigh the potential risks of vaccination in Portugal (27-28, 33). Overall, the proportion of reported ADRs (serious and non-serious) was limited (1 ADR per 1,000 administered COVID-19 vaccines and 0.4 serious ADRs per 1,000 administered COVID-19 vaccines up to 22 July 2021), with a confirmed favourable vaccine safety profile (27-28). However, ADRs may have been under reported in Portugal, since higher self-reporting rates were comparatively reported in other countries (e.g., Australia) (33).

The reporting of suspected ADRs was mainly related to non-serious common reactions (e.g., swelling, fever, fatigue, chills, myalgia and pain at the administration site), which follows the normal patterns of reported ADRs in clinical trials, vaccines package leaflets, and/or vaccines ADR reports from other countries (33-35). These side effects usually resolved, without any consequence or hospitalization, in a few hours/days (27-28, 33, 39).

era o segundo país a nível mundial com maior taxa de vacinação, o que é demonstrativo de uma limitada hesitação vacinal neste território (47). De acordo com um estudo da Comissão Europeia sobre as atitudes relativamente à vacinação da COVID-19 na UE: Portugal obteve as taxas mais elevadas, nomeadamente com os benefícios da vacina da COVID-19 a superarem os riscos (87%) ou o “dever cívico” de vacinação (86%); a grande maioria dos portugueses (82%) ficou satisfeita com a gestão da estratégia de vacinação por parte do Governo e 89% concorda que a UE desempenhou um papel fundamental na garantia do acesso às vacinas da COVID-19 em Portugal (48). Em conjunto, estes resultados podem explicar a baixa hesitação vacinal em Portugal.

A auto-notificação de RAM, após a vacinação, por cidadãos pode estar relacionada com algumas inconsistências/erros, uma vez que os sintomas/problemas podem ser devido a outras causas que não a vacinação, ou os indivíduos podem estar de tal modo preocupados com a toma da vacina COVID-19, que podem ser induzidos a notificar qualquer sintoma.

Em certa medida os indivíduos mais jovens podem ter notificado mais RAM, devido a uma maior proficiência digital. Cidadãos com baixa literacia em saúde e menores habilidades digitais provavelmente terão mais dificuldades em comunicar RAM online. As notificações de RAM por tipo de vacina podem ter sido potenciadas por algumas notícias sobre as vacinas da COVID-19 nos meios de comunicação social (p.ex., o caso dos eventos trombóticos raros após a vacinação com a vacina da AstraZeneca).

Conclusão

Os benefícios da vacinação COVID-19 superaram em muito os riscos potenciais da vacinação em Portugal (27-28, 33). No geral, a proporção de RAM (graves e não graves) foi limitada (1 RAM por 1.000 vacinas COVID-19 administradas e 0,4 RAM graves por 1.000 vacinas COVID-19 administradas até 22 julho 2021), o que confirma um perfil de segurança favorável das vacinas COVID -19 em Portugal (27-28). No entanto, as RAM podem ter sido subnotificadas em Portugal, pois comparativamente noutros países (p.ex., Austrália) foram notificadas mais RAM (33).

A notificação de suspeita de RAM, relacionou-se principalmente com as reações comuns e consideradas não graves (p.ex., inchaço, febre, fadiga, calafrios,

The highest percentage of reported of notified ADRs was found in the youngest age group, which is in line with the findings of other studies (11-12, 15, 49). Further studies (e.g., clinical studies) are recommended to check these potential differences in incidence, prevalence, and type of ADR per gender or age group (e.g., profile of ADRs per age group) (37).

Of the four administered COVID-19 vaccines in Portugal: Vaxzervria (AstraZeneca), COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen-Cilag), Spikevax (Moderna), and Comirnaty (Pfizer-BioNTech) at the date of the present study, it seems that Vaxzervria (AstraZeneca) presents a slightly higher percentage of reported ADRs than the remaining vaccines. These data are supported by other studies and data from ADR databases (22, 31, 39). ADRs were more prevalent in women than men, which follows the general reporting tendency in Portugal and in the EU. This may be because women give more attention to health issues than men (27-28, 49). In this sense, men may need to be motivated to more regularly report ADRs.

Practical implications and future research

The exclusive use of self-reporting may not be the best method to monitor ADRs to COVID-19 vaccines, since subjects may underreport ADRs (e.g., lack of digital skills, lack of knowledge on how to report, or because the ADR is non-serious or the ADR is known or expected). In contrast, subjects may be influenced to report several kinds of ADRs (e.g., possible impact of social media news on the number and type of COVID-19 vaccines reporting of suspected ADRs). Overall, more studies are needed to confirm these suppositions, such as research to evaluate possible cultural differences on the profile and prevalence of self-reporting ADRs between different countries or the distribution of questionnaires regarding the occurrence of ADRs in the days after COVID-19 vaccination. The design and implementation of social studies (e.g., questionnaires) is highly recommended to better understand why certain populational groups (e.g., women) may self-report more ADRs of COVID-19 vaccines than other groups (e.g., men) or to minimise a possible under reporting of suspected ADRs.

mialgia) e dor no local de administração), o que segue os padrões normais das RAM identificadas em ensaios clínicos, nos folhetos informativos das vacinas e/ou em relatórios sobre a notificação de RAM de vacinas de outros países (33-35). Em geral, as RAM resolveram-se em poucas horas/dias, sem qualquer consequência/hospitalização (27-28, 33, 39).

A maior percentagem de RAM notificadas foi identificada nas faixas etárias mais jovem, o que está de acordo com dados de outros estudos (11-12, 15, 49). São recomendados estudos adicionais (p.ex., estudos clínicos) para verificar eventuais diferenças na incidência, prevalência e tipo de RAM por género ou faixa etária (p.ex., perfil de RAM por grupos etários) (37).

Das quatro vacinas COVID-19 administradas em Portugal: Vaxzervria (AstraZeneca), vacina COVID-19 Janssen (Janssen-Cilag), Spikevax (Moderna) e Comirnaty (Pfizer-BioNTech), à data do estudo, aparentemente a Vaxzervria (AstraZeneca) apresenta uma percentagem de RAM notificadas ligeiramente superior às restantes vacinas. Estes dados são apoiados por outros estudos e informações de bases dados de RAM (22, 31, 39). As RAM foram mais prevalentes em mulheres do que em homens, o que segue a tendência geral de notificação em Portugal e na UE. Isso pode ser porque as mulheres dão mais atenção às questões de saúde do que os homens (27-28, 49). Assim, os homens podem precisar de ser motivados a notificar RAM com mais regularidade.

Implicações práticas e estudos futuros

Apenas a auto-notificação da RAM pode não ser o melhor método para monitorizar RAM de vacinas COVID-19, atendendo à conhecida subnotificação de RAM (p.ex., falta de habilidades digitais, desconhecimento sobre como notificar ou por a RAM não ser grave ou já se encontrar descrita). Por outro lado, os indivíduos podem ser influenciados a notificar mais RAM em determinadas situações (p.ex., possível impacto das notícias da comunicação social no número e tipo de notificações de suspeitas de RAM de vacinas COVID-19). No geral, são necessárias mais investigações para confirmar essas suposições, nomeadamente recorrendo a estudos para avaliar o impacto das diferenças culturais no perfil e prevalência de RAM notificadas ou através da distribuição de questionários sobre a ocorrência de RAM nos dias seguintes à administração das vacinas COVID-19. O design e a implementação de estudos sociais (p.ex., com base em questionários) são recomendados para

Additionally, more clinical studies may be required to accurately study the profile of ADRs per COVID-19 vaccine or to determine possible links between age or gender and ADR profile, since subjects are required to regularly consult a healthcare professional and perform clinical analyses during clinical studies. The prevalence of side effects per type of ADR and/or vaccine should also be analyzed, for example, mRNA-based vaccines seem to be associated with a higher prevalence of local side effects (e.g., injection site pain), and viral vector-based vaccines seem to be associated with a higher prevalence of systemic adverse reactions (e.g., headache / fatigue) (15).

Authors Contributions Statement

The conceptualization, data analysis, writing (draft and original version), and review of the paper were carried out by Carla Pires. The author has read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

None.

Acknowledgements

The author acknowledges CBIOS - Research Center for Biosciences and Health Technologies, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisbon, Portugal.

Conflict of Interests

The author declares there are no financial and/or personal relationships that could present a potential conflict of interests.

entender melhor as razões pelas quais certos grupos populacionais (p.ex., mulheres) tendem a notificar mais RAM de vacinas COVID-19 comparativamente a outros grupos (p.ex., homens) ou para minimizar uma eventual subnotificação de suspeitas de RAM.

Além disso, são recomendados mais estudos clínicos para estudar com precisão o perfil de RAM por vacina COVID-19 ou para determinar possíveis ligações entre idade ou género e o perfil de RAM, uma vez que é necessário consultar regularmente um profissional de saúde e realizar análises clínicas durante a participação em ensaios/estudos clínicos. A prevalência de RAM por tipo de vacina deve ser analisada. Por exemplo, vacinas baseadas em mRNA parecem estar associadas a uma maior prevalência de efeitos indesejáveis locais (p.ex., dor no local da injeção), ao passo que vacinas baseadas em vetores virais parecem estar associadas a uma maior prevalência de reações adversas sistémicas (p.ex., cefaleia / fadiga) (15).

Declaração sobre as contribuições do autor

A conceção, análise dos dados, redação (elaboração do rascunho e da versão original) e a revisão do artigo foram realizadas por Carla Pires. A autora leu e concordou com a versão publicada do manuscrito.

Financiamento

Nenhum.

Agradecimentos

A autora expressa os seus agradecimentos a CBIOS - Research Center for Biosciences and Health Technologies, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, Portugal.

Conflito de Interesses

A autora declara que não há relações financeiras e/ou pessoais que possam representar um potencial conflito de interesses (ou o que for aplicável).

References / Referências

- Carvalho, T., Krammer, F., & Iwasaki, A. (2021). The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nature reviews. Immunology*, 21, 245–256.
- Pormohammad, A., Zarei, M., Ghorbani, S., Mohammadi, M., Razizadeh, M.H., Turner, D.L., et al. (2021). Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Vaccines*, 9, 467.
- EMA. COVID-19 vaccines: authorized, 2021. Disponível online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized#authorized-covid-19-vaccines-section> (Acedido em 5-9-2021).
- Francis, A. I., Ghany, S., Gilkes, T., & Umakanthan, S. (2021). Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Post-graduate medical journal*, 140654. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140654>.
- Liang, L. L., Kuo, H. S., Ho, H. J., & Wu, C. Y. (2021). COVID-19 vaccinations are associated with reduced fatality rates: Evidence from cross-county quasi-experiments. *Journal of global health*, 11, 05019.
- Padma, T.V. (2021). COVID vaccines to reach poorest countries in 2023 — despite recent pledges. *Nature*, 595, 342-343.
- Williams, J., Degeling, C., McVernon, J., & Dawson, A. (2021). How should we conduct pandemic vaccination? *Vaccine*, 39, 994–999.
- Frederiksen, L., Zhang, Y., Foged, C., & Thakur, A. (2020). The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Frontiers in immunology*, 11, 1817.
- Veldhoen, M., & Simas, J.P. (2021). Endemic SARS-CoV-2 will maintain post-pandemic immunity. *Nat Rev Immunol*, 21, 131–132.
- Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Research and analysis Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting, Updated 7 October 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
- Xiong, X., Yuan, J., Li, M., Jiang, B., & Lu, Z.K. (2021). Age and Gender Disparities in Adverse Events Following COVID-19 Vaccination: Real-World Evidence Based on Big Data for Risk Management. *Frontiers in medicine*, 8, 700014.
- Abu-Hammad, O., Alduraidi, H., Abu-Hammad, S., Alnazzawi, A., Babkair, H., Abu-Hammad, A., et al. (2021). Side Effects Reported by Jordanian Healthcare Workers Who Received COVID-19 Vaccines. *Vaccines*, 9, 577.
- Migliore, L., Nicoli, V., & Stoccoro, A. (2021). Gender Specific Differences in Disease Susceptibility: The Role of Epigenetics. *Biomedicines*, 9, 652.
- Ciarambino, T., Barbagelata, E., Corbi, G., Ambrosino, I., Politi, C., Lavalle, F., Ruggieri, A., & Moretti, A. (2021). Gender differences in vaccine therapy: where are we in COVID-19 pandemic? *Monaldi archives for chest disease*. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1669>.
- Klugar, M., Riad, A., Mekhemar, M., Conrad, J., Buchbender, M., Howaldt, H. P., et al. (2021). Side Effects of mRNA-Based and Viral Vector-Based COVID-19 Vaccines among German Healthcare Workers. *Biology*, 10, 752.
- Riad, A., Pokorná, A., Mekhemar, M., Conrad, J., Klugarová, J., Koščik, M., et al. (2021). Safety of ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine: Independent Evidence from Two EU States. *Vaccines*, 9, 673.
- Qutaiba A. Al Khames Aga, Waseem H., et al. (2021). Safety of COVID-19 vaccines. *J Med Virol*, 1–7. <https://doi.org/10.1002/jmv.27214>.
- Anand, P., & Stahel, V. P. (2021). Review the safety of Covid-19 mRNA vaccines: a review. *Patient safety in surgery*, 15, 20.
- Baden, L.R., El Sahly, H.M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., et al. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA–1273 SARS-CoV–2 Vaccine. *N Engl J Med*, 384, 403–16.
- Polack, F.P., Thomas, S.J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., et al. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid–19 Vaccine. *N Engl J Med*, 383, 2603–15.
- Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., Spiessens, B., et al. (2021). ENSEMBLE Study Group Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*, 384, 2187–2201.
- Wi, Y.M., Kim, S.H., & Peck, K.R. (2021). Early Adverse Events between mRNA and Adenovirus-Vectored COVID-19 Vaccines in Healthcare Workers. *Vaccines*, 9, 931.
- Wu, Q., Dudley, M. Z., Chen, X., Bai, X., Dong, K., Zhuang, T., Salmon, & D Yu, H. (2021). Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC medicine*, 19, 173.
- HMA & EMA. (2017). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Disponível online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf (Acedido em 5-9-2021).
- FDA. (2018). Finding and Learning about Side Effects (adverse reactions). Disponível online: <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/finding-and-learning-about-side-effects-adverse-reactions> (Acedido em 5-9-2021).
- WHO. (2020). COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Disponível online: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_AEFI.pdf?ua=1 (Acedido em 4-9-2021).
- INFARMED, I.P. (2021). Pharmacovigilance Report – Monitorization of the safety of COVID-2019 vaccines [Relatório de Farmacovigilância Monitorização da segurança das vacinas contra a COVID-2019 em Portugal], received data until 22-7-2021. Disponível online: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/4562594 (Acedido em 4-9-2021).
- INFARMED, I.P. (2021). Pharmacovigilance Bulletin. 25(5). Disponível online: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/4230446/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia%2C+Volume+25%2C+n%C2%BA5%2C+maio+de+2021/fb014726-c395-b78b-d75d-34c0c37939d5?version=1.0> (Acedido em 23-10-2021).
- Brüssow, H. (2021). COVID-19: vaccination problems. *Environmental microbiology*, 23, 2878–2890.
- EMA. (2014). Recommendation on harmonizing the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products (revision 1). Disponível online: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/guidance/recommendation-harmonising-approach-causality-assessment-adverse-events-veterinary-medicinal> (Acedido em 12-9-2021).
- EMA. (2021). EudraVigilance: European database of suspected adverse drug reaction reports. Disponível online: <https://www.adrreports.eu/> (Acedido em 23-10-2021).
- INE – Instituto Nacional de Estatística. (2021). Censos 2021: resultados preliminares. Disponível online: https://ine.pt/scripts/db_censos_2021.html (Acedido em 5-9-2021).
- Therapeutic Goods Administration. (2021). COVID-19 vaccine weekly safety report - 19-08-2021. Disponível online: <https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-19-08-2021> (Acedido em 12-9-2021).
- Cai, C., Peng, Y., Shen, E., Huang, Q., Chen, Y., Liu, P, et al. (2021). A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 29, 2794–2805.
- Yuan, P., Ai, P., Liu, Y., Ai, Z., Wang, Y., Cao, W., et al. (2020). Safety, Tolerability, and Immunogenicity of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv: the preprint server for health sciences*, 2020.11.03.20224998. <https://doi.org/10.1101/2020.11.03.20224998>
- DGS – Direção Geral de Saúde. (2021). Portuguese COVID-2019 report on 4-9-2021. Disponível online: https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/09/551_DGS_boletim_20210904.pdf (Acedido em 5-9-2021).

37. Brady, E., Nielsen, M. W., Andersen, J. P., & Oertelt-Prigione, (2021). S. Lack of consideration of sex and gender in COVID-19 clinical studies. *Nature communications*, 12, 4015.
38. Hause, A. M., Baggs, J. Gee, J., Marquez, P., Myers, T. R., Shimabukuro, T. T., & Shay, D. K. (2021). Safety Monitoring of an Additional Dose of COVID-19 Vaccine - United States, August 12-September 19, 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 70, 1379–1384.
39. ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). Suspected adverse reactions to COVID19 vaccination and the safety of substances of human origin, June 2021. Disponível online: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Suspected-adverse-reactions-to-COVID-19-vaccination-and-safety-of-SoHO.pdf> (Acedido em 23-10-2021).
40. European Commission. (2021). EU Vaccines Strategy, 2021. Disponível online: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/eu-vaccines-strategy_en (Acedido em 23-10-2021).
41. European Medicine Agency. (2021). Safety of COVID-19 vaccines. Disponível online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines> (Acedido em 23-10-2021).
42. Jeřkowiak, I., Wiatrak, B., Grosman-Dziewiszek, P., & Szelać, (2021). A. The Incidence and Severity of Post-Vaccination Reactions after Vaccination against COVID-19. *Vaccines*, 9, 502.
43. WHO. (2021). Statement for healthcare professionals: How COVID-19 vaccines are regulated for safety and effectiveness, 11 June 2021. Disponível online: <https://www.who.int/news/item/11-06-2021-statement-for-healthcare-professionals-how-covid-19-vaccines-are-regulated-for-safety-and-effectiveness> (Acedido em 5-9-2021).
44. EMA. (2021). COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets, April 2021. Disponível online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (Acedido em 10-9-2021).
45. Thakur, K.T., Tamborska, A., Wood, G.K., McNeill, E., Roh, D., & Akpan, I.J., et al. (2021). Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: Evaluation, management, and scientific questions. *Journal of the neurological sciences*, 427, 117532.
46. Wise, J. (2021). Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n699.
47. Our World in data. (2021). Statistics and Research: Coronavirus (COVID-19) Vaccinations, 2021. Disponível online: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (Acedido em 5-9-2021).
48. European Union. (2021). Attitudes on vaccination against Covid-19, June 2021. Disponível online: <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2512> (Acedido em 24-10-2021).
49. Riad, A., Hocková, B., Kantorová, L., Slávik, R., Spurná, L., Stebel, A., Havřířak, M., & Klugar, M. (2021). Side Effects of mRNA-Based COVID-19 Vaccine: Nationwide Phase IV Study among Healthcare Workers in Slovakia. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14, 873.