

Serious Adverse Reactions to COVID-19 vaccines in Portugal up to July 2021: thrombosis with thrombocytopenia syndrome, myocarditis/pericarditis, and Guillain-Barré syndrome

Reações adversas graves das vacinas COVID-19 em Portugal até julho de 2021: síndrome de trombose com trombocitopenia, miocardite/pericardite e síndrome de Guillain-Barré

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

Serious adverse reactions to COVID-19 vaccines may be related to death or other serious clinical events. The aim of this study was to describe and to analyze the profile of serious notified Adverse Drug Reactions (ADRs) and the occurrence of some rare and serious adverse reactions to COVID-19 vaccines in Portugal up to 22 July 2021. Data was collected from public reports of INFARMED, I.P. (the Portuguese medicine agency). Up to 22 July 2021, there were 11,002,983 administered COVID-19 vaccines in Portugal, with 11,314 notified ADRs: 36% serious and 64% non-serious. Overall, 1 ADR and 0.4 serious ADRs were reported per each 1,000 administered vaccines, respectively. There were 2 confirmed cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS), 3 probable cases of Guillain-Barré syndrome (GBS), and 2 definitive cases of myocarditis/pericarditis, among the studied rare serious ADRs. In conclusion, as expected, rare cases of TTS, GBS and myocarditis/pericarditis were reported, which contribute to the maintenance of a safety profile of COVID-19 vaccines at national and international levels.

Keywords: COVID-19 vaccines; thrombosis with thrombocytopenia syndrome; Guillain-Barré syndrome; myocarditis; pericarditis

Resumo

As reações adversas graves a medicamentos (RAM) das vacinas COVID-19 podem estar relacionadas com morte ou outras situações clínicas graves. Objetivo do estudo: descrever e analisar o perfil de gravidade das Reações Adversas Medicamentosas (RAM) e a ocorrência de algumas RAM graves e raras das vacinas COVID-19 em Portugal até 22 de julho de 2021. Os dados foram recolhidos a partir de relatórios públicos do INFARMED, I.P. (agência portuguesa do medicamento). Até 22 de julho de 2021, foram administradas 11.002.983 vacinas contra a COVID-19 em Portugal, com 11.314 RAM notificadas: 36% graves e 64% não graves. Globalmente, foram reportadas 1 RAM e 0,4 RAM graves por cada 1.000 vacinas administradas, respetivamente. Entre as RAM graves, verificaram-se 2 casos confirmados de síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS), 3 casos prováveis de síndrome de Guillain-Barré (SGB) e 2 casos definitivos de miocardite/pericardite. Em conclusão, como esperado, o número de casos notificados de TTS, SGB e miocardite/pericardite foram raros, o que suporta a manutenção do perfil de segurança das vacinas COVID-19 a nível nacional e internacional.

Palavras-chave: vacinas COVID-19; síndrome de trombose com trombocitopenia; síndrome de Guillain-Barré; miocardite; pericardite

Introduction

The World Health Organization (WHO) declared the COVID-19 pandemic on 11 March 2020, after the first description of 41 patients with a novel viral pneumonia in Wuhan, China on 24 January 2020 (1). The number of cases of COVID-19 reported to the WHO quickly increased. According to the WHO Coronavirus disease (COVID-19) Dashboard (8 April 2022), there have been 494,587,638 confirmed cases of COVID-19, including 6,170,283 deaths reported to the WHO, and a total of 11,250,782,214 vaccine doses have been administered globally (2). As of 10 March 2022, 3,380,263 people already have had COVID-19 in Portugal, with 21,285 (COVID-related) deaths since the beginning of the pandemic (3).

Impressively, COVID-19 vaccines were developed in a short timeframe since the beginning of the pandemic, with these medicinal products representing a determinant weapon in the mitigation of pandemic (4). Currently, there are five vaccines against COVID-19 authorized for use in the European Union (EU): Comirnaty (BioNTech and Pfizer); Nuvaxovid (Novavax), Spikevax (Moderna); Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca), and COVID-19 vaccine Janssen (Janssen-Cilag International NV) (5). The safety and efficacy of COVID-19 vaccines are essential for their successful/rational use and for the mitigation of the pandemic (4, 6-7). Adverse drug reactions (ADRs) of COVID-19 vaccines or other medicinal products need to be closely monitored to prove there are no alterations in their safety profile and to maintain their approval status. Regulators are required to continuously demonstrate the effectiveness and safety profile of COVID-19 vaccines. The potential benefits of COVID-19 vaccines must outweigh the known risks (8).

Serious adverse events are incidents that may result in death, are life-threatening, require inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, result in persistent or significant disability/incapacity, or result in a congenital anomaly/birth defect (9-10). Any medical event that requires intervention to prevent one of the consequences of serious adverse events may also be considered as serious. However, adverse events following immunization of vaccines are predominantly categorized as non-serious: “an event that is not ‘serious’ and does not pose a potential risk to the health of the recipient” (9). Non-serious adverse events following immunization should also be carefully monitored because they may signal a potentially serious problem with the vaccine or

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia de COVID-19 em 11 de março de 2020, após a primeira descrição de 41 doentes com uma nova pneumonia viral em Wuhan, China, em 24 de janeiro de 2020 (1). O número de casos de COVID-19 relatados à OMS aumentou rapidamente. De acordo com o painel de informações sobre a doença por coronavírus COVID-19 da OMS, em 8 de abril de 2022, tinham sido registados 494.587.638 casos confirmados de COVID-19, incluindo 6.170.283 mortes reportadas à OMS, com um total de 11.250.782.214 doses de vacina da COVID-19 administradas globalmente (2). A 10 de março de 2022 em Portugal, 3,380,263 pessoas tinham tido COVID-19, com 21.285 mortes relacionadas com esta doença desde o início da pandemia segundo os dados oficiais (3).

De um modo impressionante, as vacinas COVID-19 foram desenvolvidas num curto espaço de tempo desde o início da pandemia, sendo uma arma determinante na mitigação da pandemia (4). Atualmente, existem cinco vacinas contra a COVID-19 autorizadas na União Europeia (UE): Comirnaty (BioNTech e Pfizer); Nuvaxovid (Novavax), Spikevax (Moderna); Vaxzevria (anteriormente designada por Vacina COVID-19 AstraZeneca) e vacina COVID-19 Janssen (Janssen-Cilag International NV) (5). Além disso, a segurança e a eficácia das vacinas COVID-19 são essenciais para seu uso bem-sucedido/racional e para a mitigação da pandemia (4, 6-7). As reações adversas a medicamentos (RAM) de vacinas COVID-19 ou de outros medicamentos precisam ser monitorizadas de perto, para comprovar que não há alteração no seu perfil de segurança, bem como para manter seu status de aprovação. Os reguladores são obrigados a demonstrar continuamente a eficácia e o perfil de segurança das vacinas COVID-19. Os benefícios potenciais das vacinas contra a COVID-19 devem superar os seus riscos conhecidos (8).

As RAM graves são incidentes que resultam em morte, podem colocar a vida em risco, requerem internamento hospitalar ou prolongam a hospitalização, resultam em deficiência/incapacidade persistente ou resultam em anomalia congénita/defeito congénito (9-10). Qualquer evento médico que exija intervenção para prevenir as consequências de RAM graves, também pode ser considerado grave. No entanto, as reações adversas após imunização com vacinas são predominantemente categorizadas como não graves: “uma reação que não é ‘grave’ e que não representa um risco potencial para

vaccination or have an impact on the acceptability of the vaccination (9, 11). The fear of ADRs from COVID-19 vaccines is a relevant factor of subjects' vaccine hesitancy, which may contribute to compromise the achievement of herd immunity and, consequently, the mitigation of the COVID-19 pandemic. For instance, the provision of online, written, or oral information about the efficacy and safety (e.g., ADRs) of COVID-19 vaccines may contribute to promote adherence and reduce subjects' vaccine hesitancy (12). In Portugal, the share of vaccinated people against COVID-19 was 95% on 7 April 2022, which support very low rates of vaccine hesitancy at a national level. Portugal was the second country at a global level with the highest rate of vaccinated people, after United Arab Emirates (13).

In the EU as well as in the United States of America (USA), citizens may self-report adverse drug reactions (ADRs) online (14-15). However, ADRs have been underreported in some countries. For instance, a small number of post-vaccination adverse reactions were reported to the Sanitary Inspection of Poland in a study using a post-vaccination questionnaire (1,678 complete responses received) (14). The USA's Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) accepts reports from healthcare providers, vaccine manufacturers, and the public, in a similar manner as in the EU pharmacovigilance system (15).

During the first month of COVID-19 vaccine Safety Monitoring in the USA, 14 December 2020 – 13 January 2021, only 9.2% of reports were classified as serious with the Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines. In this timeframe, there were 6,354 (90.8%) non-serious ADRs reports, and 113 (1.6%) deaths potentially related to these two vaccines, which support their favourable safety profile (15).

The serious adverse reactions to COVID-19 vaccines currently under safety monitoring in many countries are thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS), myocarditis/pericarditis, and GBS, among others (16-17). As examples, the European Medicines Agency (EMA), the "Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P." (INFARMED, IP; Portugal), the Therapeutic Goods Administration (TGA; Australia) and the Food and Drug Administration (FDA; USA) are closely monitoring these ADRs (16-21). These three rare and serious ADRs were also identified as relevant by several other studies (22-23). Thus, a brief explanation on TTS, myocarditis/pericarditis and GBS is presented below.

a saúde de quem recebe a vacina" (9). As reações adversas não graves após a imunização também devem ser cuidadosamente monitorizados pois, podem indicar um problema potencialmente mais grave com a vacina ou com a vacinação ou ter impacto na aceitabilidade da vacinação (9, 11). O medo das RAM das vacinas COVID-19 é um relevante fator de hesitação vacinal. A hesitação vacinal pode contribuir para comprometer que se alcance a imunidade de grupo e, consequentemente, a mitigação da pandemia COVID-19. Por exemplo, a disponibilização de informações on-line, escritas ou orais sobre a eficácia e segurança (e.g. RAM) das vacinas COVID-19 pode favorecer a adesão à vacinação, reduzindo a hesitação vacinal dos indivíduos (12). Em Portugal, a percentagem de pessoas vacinadas contra a COVID-19 era de 95% em 7 de abril de 2022, o que é indicativo de níveis reduzidos de hesitação vacinal a nível nacional; Portugal é o segundo país a nível global com maior percentagem de pessoas vacinadas, depois dos Emirados Árabes Unidos (13).

Na UE e nos Estados Unidos da América (EUA), os cidadãos podem notificar RAM online (14-15). No entanto, verificou-se subnotificação de RAM em alguns Países. Por exemplo, um número reduzido de reações adversas pós-vacinação foi notificado à Inspeção Sanitária na Polónia, num estudo em que foi administrado um questionário pós-vacinação (1.678 respostas completas recebidas) (14). O sistema de vigilância dos EUA para reações adversas após a vacinação (VAERS) aceita notificações de profissionais de saúde, de fabricantes de vacinas e do público, o que também ocorre no sistema de farmacovigilância da UE (15).

Durante o primeiro mês da monitorização da segurança da vacina COVID-19 nos EUA, 14 de dezembro de 2020 a 13 de janeiro de 2021, apenas 9,2% das notificações foram classificadas como graves com as vacinas Pfizer-BioNTech e Moderna. Neste período, verificou-se que 6.354 (90,8%) das notificações de RAM foram classificadas como não graves, com 113 (1,6%) mortes eventualmente relacionadas com a administração destas duas vacinas. Estes dados parecem apoiar um perfil de segurança favorável destas duas vacinas (15).

Entre as reações adversas graves das vacinas COVID-19, que estão sob monitorização estão: a síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS), a miocardite/pericardite e o síndrome de Guillain-Barré (SGB) (16-17). Por exemplo, a Agência Europeia do Medicamento (EMA), a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, IP; Portugal), a "Therapeutic Goods Administration" (TGA; Austrália)

Thrombosis with thrombocytopenia syndrome

TTS is characterized by thrombosis in atypical locations (with a predominance of cerebral venous thrombosis, splanchnic vein thrombosis, or arterial thrombosis) and serious thrombocytopenia, without previous exposure to heparin (16-17). TTS is a very rare (and potentially fatal) event following vaccination with Vaxzevria and the Janssen COVID-19 vaccine, which may occur up to 30 days after vaccination (16-17, 24). The pathophysiological mechanism of TTS occurrence is not fully known, although it is thought that TTS may be explained by a similar mechanism to the immune response occasionally seen in some patients treated with heparin, i.e., the autoimmune heparin-induced thrombocytopenia (aHIT) (16, 25).

As an example, 31 cases of cerebral venous sinus thrombosis out of approximately 2.2 million doses of COVID-19 Vaccine AstraZeneca were identified by the German Society of Thrombosis and Haemostasis (4–16 days post vaccination). However, concomitant thrombocytopenia was only reported in 19 patients, with 9 fatal cases (26-27). Diverse cases of thrombosis with thrombocytopenia, including cerebral venous thromboses (CVT) were reported in the months after subjects' immunization with adenovirus-vector COVID-19 vaccines ChAdOx1 nCoV-19 or COVID-19 Vaccine AstraZeneca, AZD1222 (Vaxzevria) and Ad26.COV2.S Janssen (Janssen-Cilag International NV) (28-30).

In addition to the recommended updates in the product information (e.g., package leaflet of medicines and summary of product characteristics, or SPC) for both Vaxzevria and the Janssen COVID-19 vaccine, healthcare professionals in the EU were informed of the signs and symptoms of TTS to facilitate its diagnosis and treatment as soon as possible, with the development and application of appropriate clinical guidelines (24).

ou a "Food and Drug Administration" (FDA; EUA) também estão a monitorizar de perto estas RAM (16-21). Além disso, estas três RAM raras e graves foram identificadas como relevantes em diversos outros estudos (22-23). Assim, a seguir apresenta-se uma breve explicação sobre a TTS, a miocardite/pericardite e o SGB.

Síndrome de trombose com trombocitopenia

A TTS é caracterizada por trombose em localizações atípicas (com predomínio de trombose venosa cerebral, trombose venosa esplâncnica ou trombose arterial) e trombocitopenia grave, sem exposição prévia à heparina (16-17). A TTS é uma reação adversa muito rara (e potencialmente fatal) após a vacinação com Vaxzevria ou com a vacina Janssen COVID-19, que pode ocorrer até 30 dias após a vacinação (16-17, 24). O mecanismo fisiopatológico da ocorrência da TTS não é totalmente conhecido, embora se pense que a TTS possa ser explicada por um mecanismo semelhante à resposta imune ocasionalmente observada em alguns doentes tratados com heparina, ou seja, a trombocitopenia autoimune induzida por heparina (aHIT) (16, 25).

Por exemplo, verificaram-se 31 casos de trombose venosa cerebral em aproximadamente 2,2 milhões de doses administradas da vacina AstraZeneca da COVID-19, que foram identificados pela Sociedade Alemã de Trombose e Hemostasia (4 a 16 dias após a vacinação). No entanto, a ocorrência de trombocitopenia concomitantemente foi apenas descrita em 19 doentes, sendo 9 casos fatais (26-27). Vários casos de trombose com trombocitopenia, incluindo trombose venosa cerebral (TVC) foram reportados nos últimos meses após a imunização dos indivíduos com vacinas de vetor de adenovírus COVID-19 ChAdOx1 nCoV-19 ou com a vacina AstraZeneca da COVID-19, AZD1222 (Vaxzevria) e Ad26.COV2.S Janssen (Janssen-Cilag International NV) (28-30).

Além das atualizações recomendadas nas informações de produto (e.g., folheto informativo dos medicamentos ou resumo das características do medicamento - RCM) para a Vaxzevria e para a vacina da COVID-19 da Janssen, os profissionais de saúde na UE foram informados sobre os sinais e sintomas da TTS para facilitar seu diagnóstico e tratamento com a maior brevidade possível, a par do desenvolvimento e aplicação de diretrizes clínicas apropriadas (24).

Myocarditis/pericarditis

Myocarditis and pericarditis are inflammatory conditions of the heart, which may lead to breathlessness, alterations in heartbeat (e.g., palpitations), and/or chest pain (31). Overall, COVID-19 vaccination reduces the relative risk of myocarditis and arrhythmia manifold (32). However, there is an association between myocarditis/pericarditis and COVID-19 mRNA vaccines in children and younger adults (with males affected approximately 5-10 times more often than females), which should be carefully monitored by healthcare professionals. With the second dose of mRNA vaccine, 12.6 cases of myocarditis/pericarditis per million were reported within 21 days of vaccination in individuals aged 12 to 39 years (33-35). In general, these types of cases tend to be mild (33).

The pathophysiological mechanism of the adverse reaction myocarditis/pericarditis is also not fully known. Different mechanisms have been proposed, such as, (i) the mRNA in the vaccine may be detected as an antigen by the immune system, which may promote the activation of pro-inflammatory cascades and immunological pathways in the heart; (ii) cross-reactions between antibodies directed to SARS-CoV-2 spike glycoproteins and structurally similar human protein sequences (e.g., myocardial α -myosin heavy chain); or (iii) testosterone may be associated with the inhibition of anti-inflammatory immune cells and promotion of more aggressive T helper 1 cell-type immune responses (36).

Both the EMA and FDA updated the Product Information for the mRNA vaccines (Comirnaty and Spikevax), regarding the risk of myocarditis/pericarditis as well as developed communication materials, with instructions/guidance following vaccination with mRNA COVID-19 vaccines (21, 31, 37).

Guillain-Barré syndrome

GBS is a serious and rare autoimmune disorder of the peripheral nervous system (the body's immune system attacks nerve cells), which typically develops within 4 weeks of an infection, such as influenza, cytomegalovirus, and glandular fever, or gastroenteritis caused by *Campylobacter jejuni* bacteria (22, 38-39). Particularly, a possible causal relationship between the Janssen COVID-19 vaccine and GBS was communicated by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the EMA (20). As a pathophysiological mechanism, it has been hypothesized that an immune response following vaccination may

Miocardite/pericardite

A miocardite e a pericardite são condições inflamatórias do coração, que conduzem a falta de ar, alterações nos batimentos cardíacos (por exemplo, palpitações) e/ou dor no peito (31). No geral, a vacinação contra a COVID-19 reduz o risco relativo de miocardite e arritmia múltipla (32). No entanto, existe uma associação entre miocardite/pericardite e as vacinas de mRNA COVID-19 em crianças e adultos jovens (com os homens a serem aproximadamente 5-10 vezes mais afetados do que as mulheres), que deve ser cuidadosamente monitorizadas pelos profissionais de saúde. Com a segunda dose de vacina contra mRNA, foram notificados 12,6 casos de miocardite/pericardite por milhão no prazo de 21 dias após a vacinação em indivíduos com idades compreendidas entre os 12 e 39 anos (33-35). Em geral, este tipo de casos tende a ser ligeiro (33).

O mecanismo fisiopatológico da reação adversa miocardite/pericardite também não é totalmente conhecido. Entre os mecanismos propostos estão: (i) o mRNA da vacina pode ser detetado como um antígeno pelo sistema imunológico, o que pode promover a ativação de células pró-inflamatórias, cascatas e vias imunológicas no coração; (ii) reações cruzadas entre anticorpos direcionados a glicoproteínas *spike* do SARS-CoV-2 e sequências de proteínas humanas estruturalmente semelhantes (por exemplo, cadeia pesada de α -miosina do miocárdio); ou (iii) a testosterona pode estar associada à inibição de células imunes anti-inflamatórias e à promoção de respostas imunes do tipo célula T helper I mais agressivas (36).

Tanto a EMA e FDA atualizaram as Informações do Produto para as vacinas de mRNA (Comirnaty e Spikevax), sobre o risco de miocardite/pericardite, bem como foram desenvolvidos materiais de comunicação, com instruções/orientações após a vacinação com a vacina da COVID-19 de mRNA (21, 31, 37).

Síndrome de Guillain-Barré

A SGB é um problema de saúde autoimune grave e raro do sistema nervoso periférico (onde o sistema imunológico do corpo ataca as células nervosas), que normalmente se desenvolve dentro de 4 semanas após uma infecção, como a gripe, o citomegalovírus, a febre glandular, ou a gastroenterite causada pela bactéria *Campylobacter jejuni* (22, 38-39). Particularmente, o Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC) da EMA já veio comunicar uma possível relação causal entre a vacina COVID-19 da Janssen

produce an autoimmune process, which can lead to the production of autoantibodies against myelin (32)

Vaccination may indirectly contribute to reduce the risk of developing GBS, as vaccination decreases the risk of infectious diseases resulting from immunization. In one study, the onset of GBS after COVID-19 infection was reported for 36 patients, with a median interval of 11.5 days (22). However, a longer interval (24.2 days) was reported in another study (30 patient) (38). The number of cases of GBS after COVID-19 vaccination is rare (20, 22, 38).

Thus, the study aim was to describe and to analyze the profile of serious notified ADRs and the occurrence of some rare and serious adverse reactions to COVID-19 vaccines in Portugal up to 22 July 2021. Thus, the following research questions have been defined, as follows:

What was the profile of serious notified ADR?

- What was the ADR profile for Thrombosis with thrombocytopenia syndrome?
- What was the ADR profile for Guillain-Barré syndrome?
- What was the ADR profile for myocarditis/pericarditis?

Materials and Methods

Definition of ADR

ADRs are a “response to a medicinal product which is noxious and unintended” according to Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council (DIR 2001/83/EC Art 1(11)) (40-41). This definition is followed by INFARMED, I.P. and the EMA. The following synonyms of adverse reactions were used in the present study: adverse drug reaction (ADR) or adverse reaction.

Administered COVID-19 vaccines in Portugal and data sources

In July 2021, only four vaccines against COVID-19 were available in Portugal, specifically: Comirnaty, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) and Spikevax, mRNA-1273 (Moderna) (two mRNA-based vaccines), and Vaxzevria (AZD1222) and Janssen, Ad26.COV2.S (Janssen-Cilag). These vaccines were approved by the EMA through a centralized approval procedure and are used in the EU (5, 42).

e SGB (20). Como mecanismo fisiopatológico, foi levantada a hipótese de que uma resposta imune após a vacinação pode produzir um processo autoimune, que pode levar à produção de autoanticorpos contra a mielina (32).

A vacinação pode contribuir indiretamente para reduzir o risco de desenvolver SGB, pois a vacinação diminui o risco de doenças infecciosas decorrente da imunização. Num estudo, o aparecimento de SGB após a infeção de COVID-19 foi descrito em 36 doentes, com intervalos medianos de 11,5 dias (22). No entanto, um intervalo mais longo (24,2 dias) foi reportado num outro estudo, com 30 doentes (38). O número de casos de SGB após a vacinação com COVID-19 é raro (20, 22, 38).

Assim, o objetivo do presente estudo foi descrever e analisar a gravidade das RAM e a ocorrência de algumas RAM graves e raras das vacinas COVID-19 em Portugal até 22 de julho de 2021. Foram definidas as seguintes questões de investigação, como a seguir se apresenta:

Qual foi o perfil das RAM notificadas graves?

- Qual foi o perfil de RAM para a síndrome de trombose com trombocitopenia?
- Qual foi o perfil de RAM para a síndrome de Guillain-Barré?
- Qual foi o perfil de RAM para a miocardite/pericardite?

Material e Métodos

Definições de RAM

As RAM são uma “resposta não intencional e nociva a um medicamento (DIR 2001/83/EC Art. 1(11))” (40-41). Esta definição é tida em conta pelo INFARMED, I.P. e EMA. No presente trabalho, foram utilizadas as seguintes designações: reação adversa ao medicamento (RAM) ou reação adversa.

Vacinas COVID-19 administradas em Portugal e fontes de dados

Em julho de 2021, apenas quatro vacinas estavam disponíveis contra a COVID-19 em Portugal: Comirnaty, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) e Spikevax, mRNA-1 COVID73 (Moderna) (duas vacinas em mRNA), e a Vaxzevria, AZ1222 (AZ1222 (AZ1222) e a Janssen, Ad26. COV2.S (Janssen-Cilag). Estas vacinas foram aprovadas por um procedimento centralizado da EMA, sendo usadas na UE (5, 42).

ADRs data potentially related to COVID-19 vaccines up to 22 July 2021 in Portugal were collected in two publications/reports from INFARMED, I.P. (the Portuguese medicine agency) (16-17). It should be noted that pediatric vaccination only began in Portugal on 18 December 2021 (43).

Self-reports of ADRs in Portugal

In Portugal, the reporting of suspected ADRs may be made online (<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>) (44). Four elements are obligatory collected: the suspected ADR(s); the name(s) of likely related medicine(s); patient data (such as initials or age or sex); and the means of contact of the notifier of the ADR. Collected data are validated by experts (pharmacists and physicians) (44). These data are sent to two international databases of ADRs: the European (EudraVigilance) and worldwide WHO (VigiBase) ADR databases aiming at following the safety profile of medicines (45). Reports of ADRs may be carried out by a health professional and/or a citizen/patient, and if at least one ADR is classified as serious, the case is also classified as serious (9, 16-17).

Classification of serious ADRs

Serious ADRs were classified according to the WHO classification as follows: disability; hospitalization; congenital anomaly; life threatening, death or other (clinically relevant) (9, 16-17). This classification is also adopted by INFARMED, I.P. and the EMA (16-17, 46-47). ADRs are presented according to INFARMED, I.P. reports (9, 16-17).

Selected rare and serious ADRs: applied classification criteria

TTS, myocarditis/pericarditis, and GBS were purposely selected, since these three rare and serious ADRs are under close attention at both national and international levels according to the Pharmacovigilance report from INFARMED, I.P. on the monitorization of the safety of COVID-19 vaccines in Portugal up to 22 July 2021 (16-17).

Both the INFARMED, I.P. and the EMA follow the criteria of the Brighton Collaboration to classify TTS, myocarditis/pericarditis, and GBS (16-17, 48-

Os dados de todas as notificações de RAM potencialmente relacionadas com vacinas COVID-19 até 22 de julho de 2021 em Portugal foram recolhidos de 2 publicações/relatórios do INFARMED, I.P. (agência portuguesa de medicamentos) (16-17). De ressaltar, que a vacinação pediátrica só se iniciou em 18 de dezembro de 2021 em Portugal (43).

Auto-notificação de RAM em Portugal

Em Portugal, a notificação de suspeitas de RAM pode ser efetuada online (<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>) (44). Quatro elementos são obrigatoriamente recolhidos: a(s) RAM(s) suspeita(s); o(s) nome(s) do(s) medicamento(s) provavelmente relacionado(s); dados do paciente (como iniciais ou idade ou sexo); e o meio de contato do notificador das RAM. Os dados recolhidos são validados por especialistas (farmacêuticos e médicos). Esses dados são enviados para duas bases internacionais de RAM: a base europeia EudraVigilance e a base mundial de RAM da OMS (VigiBase) com o objetivo de acompanhar o perfil de segurança dos medicamentos (45). A notificação de RAM pode ser realizada por um profissional de saúde e/ou um cidadão/doente, e se pelo menos uma RAM for classificada como grave, o caso também é classificado como grave (9, 16-17).

Classificação de RAM graves

As RAM graves foram designadas de acordo com a classificação da OMS como a seguir se apresenta: incapacidade; hospitalização; anomalia congénita; risco de vida, morte ou outro (cl clinicamente relevante) (9, 16-17). Esta classificação também é adotada pelo INFARMED, I.P. e EMA (16-17, 46-47). As RAM estão de acordo com as informações divulgadas nos relatórios do INFARMED, I.P. (9, 16-17).

RAM raras e graves selecionadas: critérios de classificação aplicados

A TTS, a miocardite/pericardite e a SGB foram propositadamente selecionadas, uma vez que estas três RAM raras e graves estão sob forte atenção a nível nacional e internacional de acordo com o relatório de Farmacovigilância do INFARMED, I.P. sobre a monitorização da segurança das vacinas COVID-19 em Portugal até 22 de julho de 2021 (16-17).

Tanto o INFARMED, I.P. como a EMA seguem os critérios da *Brighton Collaboration* para classificar TTS, miocardite/pericardite e SGB (16-17, 48-50). De acordo com esta classificação, um caso de TTS é

50). According to this classification, a case of TTS is classified as confirmed when the following cumulative factors occur: thrombosis in an atypical location; platelet count $<150 \times 10^9$ per L; D-Dimers $>4,000$ ng/mL; and anti-PF4+ antibodies. A case of TTS is classified as probable when the following cumulative factors occur: thrombosis in an atypical location; platelet count $<150 \times 10^9$ per L; and D-Dimers $>4,000$ ng/mL. A case of TTS is classified as possible when the following cumulative factors occur: thrombosis in an atypical location and platelet count $<150 \times 10^9$ per L (16-17, 48). Myocarditis/pericarditis were classified, as follows: level 1 (definitive), level 2 (probable), level 3 (possible), level 4, and level 5 (16-17, 49). Finally, GBS was classified in five levels according to Decision tree algorithm for GBS and Miller Fisher Syndromes Level of Diagnostic Certainty (Brighton collaboration case definition): level 1 (definitive), level 2 (probable), level 3 (possible), level 4, and level 5 (50).

Important remarks

The report of a certain suspected ADR does not necessarily presuppose the existence of a causal relationship between the reported adverse reaction and a certain medication, according to the information from diverse medicine agencies, such as the EMA or INFARMED, I.P. (16-17, 51-52).

Results and Discussion

Serious ADRs

From the 11,314 notified ADRs (100%), 36% (n = 4015) were classified as serious, while 64% were classified as not serious (16-17). Overall, more than 90% of all serious cases (n = 4,015) were related to temporary incapacity (e.g., absenteeism). Regarding the distribution of the serious notified ADRs, 9,6% (n = 1,087) were classified as “leading to disability”, and 0,6% as “may have led to death” (16-17). The distribution of serious notified ADRs according to WHO classification is presented in Table 1 (n) and Figure 1 (%).

classificado como confirmado quando ocorrem os seguintes fatores cumulativamente: trombose em local atípico; contagem de plaquetas $<150 \times 10^9$ por L; D-dímeros >4.000 ng/mL; e anticorpos anti-PF4+. Um caso de TTS é classificado como provável quando os seguintes fatores cumulativos ocorrem: trombose em uma localização atípica; contagem de plaquetas $<150 \times 10^9$ por L; e D-dímeros >4.000 ng/mL. Um caso de TTS é classificado como possível quando ocorrem os seguintes fatores cumulativos: trombose em local atípico e contagem de plaquetas $<150 \times 10^9$ por L) (16-17, 48). As miocardites/pericardites são classificadas de acordo com os seguintes níveis: nível 1 (definitivo), nível 2 (provável), nível 3 (possível), nível 4, e nível 5 (16-17, 49). Finalmente, de acordo com o algoritmo de árvore de decisão para SGB e Síndromes de Miller Fisher de Nível de Certeza Diagnóstica (definição de caso da *Brighton collaboration*), o SGB foi classificado em 5 níveis: nível 1 (definitivo); nível 2 (provável); nível 3 (possível); nível 4; e nível 5 (50).

Observações importantes

A notificação de uma determinada suspeita de RAM não pressupõe necessariamente a existência de uma relação causal entre a reação adversa notificada e um determinado medicamento de acordo com a informação de diversas agências de medicamentos, como a EMA ou o INFARMED, I.P. (16-17, 51-52).

Resultados e Discussão

RAM graves

Das 11.314 RAM notificadas (100%), 36% (n = 4015) foram classificadas como graves, enquanto 64% foram classificadas como não graves (16-17). No geral, mais de 90% de todos os casos graves (n = 4.015) estavam relacionados com incapacidades temporárias (por exemplo, absentismo no trabalho). No que concerne à distribuição das RAM notificadas graves, 9,6% (n = 1.087) foram classificadas como “incapacidade” e 0,6% (n = 68) foram classificadas como “podem ter conduzido à morte” (16-17). A distribuição das RAM graves notificadas de acordo com a classificação da OMS pode ser consultada na Tabela 1 (valores de n) e Figura 1 (%).

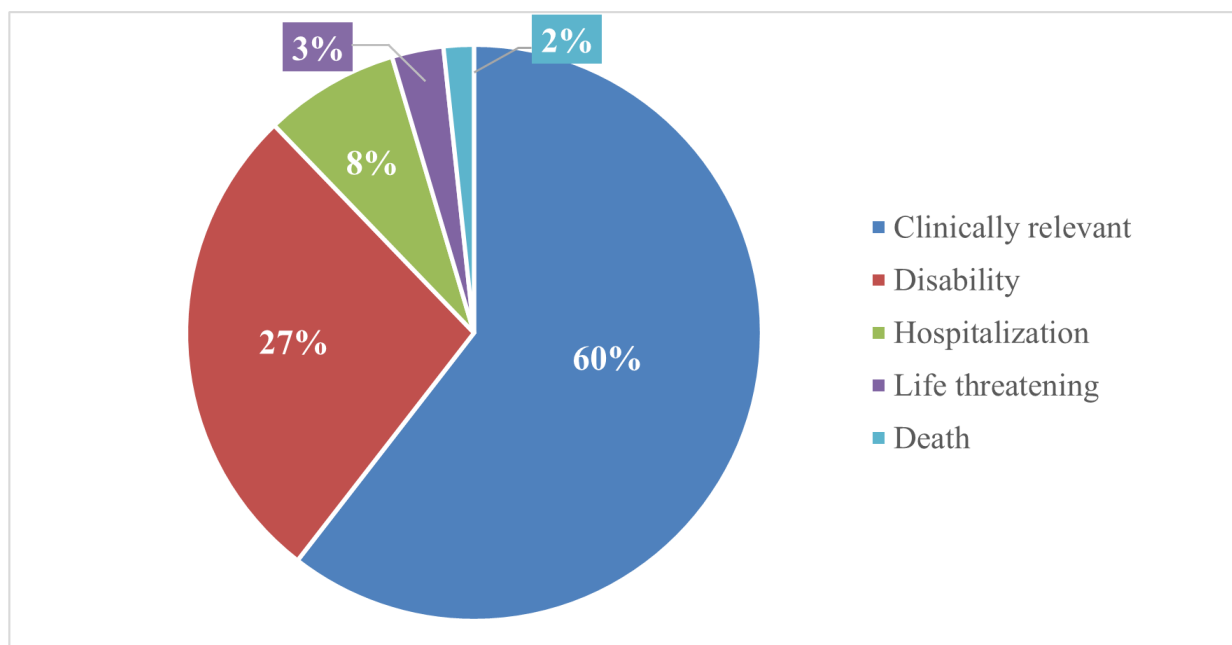


Figure 1 - Distribution of serious notified ADR per WHO classification in Portugal up to July 2021 (n=4015, 100%) (16-17).

Figura 1 - Distribuição de RAM notificadas graves por classificação da OMS em Portugal até julho de 2021 (n=4015, 100%) (16-17).

Table 1 - Distribution of serious notified ADR per WHO classification in Portugal up to July 2021 (n=4015, 100%) (16-17).

Tabela 1 - Distribuição de RAM notificadas graves por classificação da OMS em Portugal até julho de 2021 (n=4015, 100%) (16-17).

Serious notified ADR	N
Clinically relevant	2408
Disability	1087
Hospitalization	303
Congenital anomaly	0
Life threatening	116
Death	68

Reports associated with serious ADRs: TTS, GBS, and myocarditis/pericarditis

Thrombosis with thrombocytopenia syndrome

In Portugal, up to 22 July 2021 (cumulative number of all COVID-19 vaccines = 11,002,983), 7 cases of TTS were identified, all related with the vaccine Vaxzevria, as follows (16-17):

- Confirmed cases of TTS (n = 2);
- Probable cases of TTS (n = 2);
- Possible cases of TTS (n = 3).

Guillain-Barré syndrome

In Portugal, up to 22 July 2021 (cumulative number of all COVID-19 vaccines = 11,002,983), 13 cases of GBS potentially related to COVID-19 vaccination were identified: 11 cases of GBS potentially related to the vaccine Vaxzevria (3 cases from level 2 (probable) and 8 cases from level 4) and 2 cases of GBS with the Janssen vaccine (1 case from level 1 (definitive) and 1 case from level 4) (16-17).

Myocarditis/pericarditis

Overall, 9 cases of myocarditis/pericarditis were identified in Portugal up to 22 July 2021. All cases were related to Comirnaty and occurred in subjects who were more than 30 years of age (16-17).

Discussion

The discussion is organized in four sections: one section on severity and classification of ADRs and three sections on the studied serious and rare ADRs, respectively: TTS, GBS, and myocarditis/pericarditis. The reply to the four defined research questions is addressed and discussed in these sections.

Severity and classification of ADRs

Serious adverse events to COVID-19 vaccines are rare (i.e., may affect up to 1 in 1,000 people) (23, 53). Positively, only around one third from all reports of ADRs were classified as serious, and more than 90% from all serious cases were related to a situation of temporary incapacity, which support a favorable safety profile of COVID-19 vaccines in Portugal. ADRs

Notificações relacionadas com RAM graves: TTS, SGB e miocardite/pericardite

Síndrome de trombose com trombocitopenia

Em Portugal, até 22 de julho de 2021, o número acumulado de todas as vacinas contra a COVID-19 administradas era de 11.002.983, tendo sido identificados 7 casos de TTS, todos relacionados com a vacina Vaxzevria, como a seguir se descreve (16-17):

- Casos confirmados de TTS (n = 2);
- Casos prováveis de TTS (n = 2);
- Casos possíveis de TTS (n = 3).

Síndrome de Guillain-Barré

Em Portugal, até 22 de julho de 2021, o número acumulado de todas as vacinas contra a COVID-19 administradas foi de 11.002.983, tendo sido identificados 13 casos de SGB com a vacinação contra a COVID-19: 11 casos de SGB potencialmente relacionados com a vacina Vaxzevria (3 casos do nível 2 (prováveis) e 8 casos do nível 4) e 2 casos de SGB potencialmente relacionado com a vacina da Janssen (1 caso do nível 1 (definitivo) e 1 caso do nível 4) (16-17).

Miocardite/pericardite

Foram identificados 9 casos de miocardite/pericardite em Portugal até 22 julho de 2021. Todos os casos foram relacionados com a Comirnaty e ocorreram em indivíduos com mais de 30 anos de idade (16-17).

Discussão

A discussão encontra-se organizada em quatro seções: uma secção sobre a gravidade e classificação das RAM e três seções sobre as RAM graves e raras, respetivamente: TTS, SGB e miocardite/pericardite. A resposta às quatro questões de investigação definidas é abordada e discutida nestas seções.

Gravidade e classificação das RAM

As RAM graves das vacinas contra a COVID-19 são raras (i.e., podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) (23, 53). Positivamente, no presente estudo, apenas cerca de um terço de todas as notificações de RAM foram classificadas como graves e mais de 90% de todos esses casos graves estavam relacionados a uma situação de incapacidade temporária, o que corrobora o perfil de segurança favorável das vacinas contra a COVID-19 em Portugal. Estes dados estão alinhados com o perfil

reports from the EU (EudraVigilance database) present a similar profile, with most cases of suspected ADRs being associated with non-serious adverse reactions (e.g., 'flu-like' illness, headache, pain at the application site, chills, fatigue, nausea, fever, dizziness, weakness, myalgia, and tachycardia) (38).

In Portugal, deaths after COVID-19 vaccination have occurred in subjects with a median age of 78 years. These deaths may not be directly related with the administration of these vaccines. For instance, fatalities may be explained by the natural patterns of morbidity or mortality of the Portuguese population (68 deaths per 11002983 administered vaccines in Portugal up to July 2021) (16-17). The reported deaths to the TGA after COVID-19 vaccination in Australia (810 reports of deaths received and reviewed in about 56.2 million administered doses of COVID-19 vaccines up to 31-3-2022) were proportionally higher than in Portugal. However, TGA only linked death to COVID-19 vaccination in 11 cases (people aged 34-81 years old) (18).

The percentage of reported deaths in the present study was also lower than the percentage reported in Gee *et al.* (2020) (15), *i.e.*, 0.6% vs. 1.6%, which may be explained by different populational characteristics or different percentages of self-reports. It is possible that some ADRs may have not been notified/reported by citizens in Portugal, for instance due to the lack of knowledge of some patients/citizens about how to report an ADR online. Further studies are recommended on the present topic, such as studies to characterize the social determinants related to self-reporting of ADRs or clinical studies to characterize the pathophysiological mechanism of serious and rare or potential fatal ADRs.

Reports related to serious and rare ADRs: TTS, GBS, and myocarditis/pericarditis

An adverse event after vaccination 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” (9). Thus, adverse reactions to COVID-19 vaccines (serious and non-serious) must be closely monitored through self-reports, along with additional clinical and/or pharmacoepidemiologic studies (if necessary) to monitor their safety and efficacy profile.

de notificações na UE (base de dados EudraVigilance), verificando-se que a maioria das notificações de suspeitas de reações adversas relacionadas a RAM não graves foi apenas de carácter geral (por exemplo, sintomas 'semelhantes a uma gripe', dor de cabeça, dor no local da aplicação, calafrios, fadiga, náusea, febre, tontura, fraqueza, mialgia e taquicardia) (38).

Os casos fatais ocorreram em indivíduos com idade média de 78 anos e pode não ter estado diretamente relacionada com a administração da vacina. Estas fatalidades podem ser explicadas pelos padrões naturais de morbidade ou mortalidade da população portuguesa (68 mortes por 11002983 vacinas administradas em Portugal até julho de 2021) (16-17). As fatalidades notificadas à TGA após a vacinação da COVID-19 na Austrália (810 notificações de fatalidades recebidas e revistas em cerca de 56,2 milhões de doses administradas de vacinas da COVID-19 até 31-3-2022) foram proporcionalmente mais elevadas do que em Portugal. No entanto, a TGA apenas associou a morte à vacinação para COVID-19 em 11 casos (pessoas com idades entre 34 e 81 anos) (18).

A percentagem de óbitos descritos no presente estudo também foi inferior do que a percentagem relatada em Gee *et al.* (2020) (10), ou seja, 0,6% vs. 1,6%, o que pode ser explicado por diferentes características populacionais ou por diferentes percentagens de auto-notificações. É possível que nem todas as RAM sejam reportadas/notificadas pelos cidadãos em Portugal. Por exemplo, devido ao desconhecimento de alguns doentes/cidadãos sobre como notificar uma RAM online. Estudos adicionais sobre o presente tópico são recomendados, por exemplo, estudos para caracterizar os determinantes sociais relacionados com a auto-notificação de RAM ou estudos clínicos para caracterizar o mecanismo fisiopatológico de RAM graves e raras ou potencialmente fatais.

Notificações relacionadas com RAM raras e graves: TTS, SGB e miocardite/pericardite

Uma reação adversa após a vacinação é definida como “qualquer evento médico desfavorável que se segue à imunização e que não tem necessariamente uma relação causal com o uso da vacina” (9). Assim, as RAM das vacinas COVID-19 (graves e não graves) devem ser monitorizadas de perto por meio de auto-notificações, a par de estudos clínicos e estudos pharmacoepidemiológicos (se necessário) para supervisionar seu perfil de segurança e eficácia.

Additionally, it is expected that all EU member states follow the recommendations of the EMA, regarding the analysis/classification of the reports of ADRs such as TTS, GBS, and myocarditis/pericarditis. Reports of suspected ADRs are sent by medical agencies, such as INFARMED, I.P., to EudraVigilance database, which is “the system for managing and analyzing information on suspected adverse reactions to medicines which have been authorized or being studied in clinical trials in the European Economic Area (EEA). The EMA operates the system on behalf of the EU medicines regulatory network” (54-55). Thus, ADRs information of COVID-19 vaccines from EudraVigilance seem suitable to be compared between the member states of UE.

Thrombosis with thrombocytopenia syndrome

Diverse cases of thrombosis with thrombocytopenia, including cerebral venous thrombosis, were reported with both COVID-19 vaccines (Vaxzevria and Janssen) within the EU (56-59). For example, 11 cases of unusual thrombotic events in combination with thrombocytopenia were reported in Germany and Austria (March 2021); median age of 36 years; 9 out of 11 cases were women, and 6 of them died. These cases occurred 5-20 days after vaccination (60). Females seem to be affected more often by sinus vein thromboses associated with two of the vector-based vaccines (61). Similar clinical observations were reported for 5 cases in 130,000 vaccinated subjects in Norway (3 subjects died) (62). Particularly, up to 3 April 2022, 166 TTS (38 fatal) reports have been communicated to EudraVigilance database for Vaxzevria and 40 TTS (9 fatal) reports for Janssen vaccine, with 151,876,503 administered doses of Vaxzevria and 632,903,54 administered doses of Janssen vaccine in the EU on 7 April 2022 (54, 63).

As expected, the occurrence of TTS was very rare in Portugal: only 2 confirmed cases of TTS (all with Vaxzevria) per 11,002,983 administered COVID-19 vaccines (Vaxzevria, n = 1,141,821) up to 22 July 2021. The inexistence of confirmed cases of TTS associated with Janssen vaccines in Portugal up to July 2021 may be justified by the lower number of administered doses of this vaccine at a national level (i.e., 444,733) (16-17).

Adicionalmente, espera-se que todos os estados-membros da UE sigam as recomendações da EMA, no que diz respeito à análise/classificação das notificações de RAM, como trombose com TTS, SGS e miocardite/pericardite. As notificações de suspeitas de RAM são enviadas pelas agências de medicamentos, como o INFARMED, I.P. para a base de dados EudraVigilance, que é “o sistema de gestão e análise de informação sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos autorizados ou em estudo em ensaios clínicos no Espaço Económico Europeu (EEE). A EMA opera o sistema em nome da rede reguladora de medicamentos da UE” (54-55). Assim, as informações de RAM de vacinas COVID-19 da EudraVigilance parecem adequados para serem comparadas entre os estados-membros da UE.

Síndrome de trombose com trombocitopenia

Com ambas as vacinas: Vaxzevria e Janssen registaram-se vários casos de síndrome de trombose com trombocitopenia, incluindo trombose venosa cerebral na UE (56-59). Por exemplo, 11 casos de reações adversas trombóticas incomuns em combinação com trombocitopenia foram reportados na Alemanha e na Áustria (março de 2021): 9 em 11 dos casos eram mulheres, das quais 6 morreram (idade mediana de 36 anos). Estes casos ocorreram 5-20 dias após a vacinação (60). As mulheres parecem ser mais frequentemente afetadas por trombose venosa cerebral, que pode ser associada às duas vacinas baseadas em vetores (61). Observações clínicas semelhantes verificaram-se entre 130.000 indivíduos vacinados na Noruega: morte de 3 indivíduos em 5 dos casos identificados (62). Particularmente, até 3 de abril de 2022, 166 notificações de TTS (38 fatais) foram comunicadas à base de dados EudraVigilance para a vacina COVID-19 Vaxzevria e 40 notificações de TTS (9 fatais) para a vacina Janssen, com 151.876.503 doses administradas da vacina COVID-19 Vaxzevria e 632.903.54 doses da vacina Janssen administradas na UE, em 7 de abril de 2022 (54, 63).

Como esperado, a TTS ocorreu muito raramente em Portugal: apenas 2 casos confirmados de TTS foram notificados (todos com Vaxzevria) em 11.002.983 vacinas contra a COVID-19 administradas (Vaxzevria, n = 1.141.821) até 22 de julho de 2021. A inexistência de casos confirmados de TTS associados às vacinas Janssen em Portugal até julho de 2021 pode ser justificada pelo menor número de doses administradas desta vacina a nível nacional (i.e., 444.733) (16-17).

Additionally, the TGA has evaluated the reports of TTS according to similar criteria to those applied in Portugal. These criteria respectively were, as follows: INFARMED, I.P.: thrombosis in an atypical location; platelet count $<150 \times 10^9$ per L; D-Dimers $>4,000$ ng/mL; and anti-PF4+ antibodies (16-17) vs. TGA: “patients with any site of new thrombosis who have recently received vaccination against COVID (day 4-20), should be further investigated for TTS”: (1) the platelet count is $<150 \times 10^9/L$ and either (2) D-dimers are elevated (5x ULN) or (3) fibrinogen is reduced, and either positive ELISA test for anti-PF4 antibodies and functional HIT testing (64). TGA have identified about 2 cases of TTS in every 100,000 vaccinated people with Vaxzevria (after the first dose). This risk significantly decreased after the second dose (i.e., 0.3 in every 100,000 vaccinated people) (18). TGA reports of TTS for Vaxzevria totaled 112 cases classified as possible or probable (62 confirmed, 50 probable) from approximately 8.1 million vaccine doses up to 19 August 2021 (39). The confirmed cases of TTS per million Vaxzevria doses administered are proportionally higher in Australia than Portugal, although classified as rare in both territories. Discrepancies between Portugal and Australia, regarding the number of confirmed cases of TTS may have been due to differences between subjects’ genetic susceptibility, morbidities, evaluation methodology, underreporting, or other. Further studies are recommended on this topic.

Guillain-Barré syndrome

A possible a causal relationship between COVID-19 vaccine Janssen and GBS was communicated by PRAC (20, 65). Regarding the reports of GBS in the EudraVigilance database, up to 3 April 2022, 1451 reports (22 fatal) of GBS for Vaxzevria (151.876.503 administered doses of Vaxzevria, 7 April 2022) and 474 reports (3 fatal) of GBS were reported for the Janssen vaccine (63.290.354 administered doses of the Janssen vaccine, 7 April 2022) (16-17, 54). It is important to notice that some of the reported cases may eventually be explained by the natural patterns of occurrence of GBS in the population (16-17, 54). Additionally, differences between the constitution of the two vaccines may explain variations between the report rates of GBS. For instance, Vaxzevria and Janssen adenovirus vectors present substantial differences (specimen origin): the Ad26.COVS vaccine uses a human Ad26-based vector, whereas the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine uses a chimpanzee adenovirus-based vector (58, 66).

Adicionalmente, a TGA avaliou as notificações de TTS de acordo com critérios semelhantes aos aplicados em Portugal. Esses critérios foram respetivamente: INFARMED, I.P.: trombose em local atípico; contagem de plaquetas $<150 \times 10^9$ por L; D-dímeros >4.000 ng/mL; e anticorpos anti-PF4+ (16-17) vs. TGA: “doentes que receberam recentemente vacinação contra COVID e com ocorrência de uma trombose em qualquer local (dia 4-20), devem ser investigados para TTS”: (1) a contagem de plaquetas $<150 \times 10^9/L$ e (2) os D-dímeros estão elevados (5x ULN) ou (3) o fibrinogénio está reduzido, e qualquer teste ELISA positivo para anticorpos anti-PF4 e teste HIT funcional (64). A TGA identificou cerca de 2 casos de TTS em cada 100.000 pessoas vacinadas com Vaxzevria (após a primeira dose). Este risco diminuiu significativamente após a segunda dose (i.e., 0,3 em cada 100.000 pessoas vacinadas) (18). De acordo com a TGA, as ocorrências TTS após a vacina Vaxzevria totalizaram 112 casos (62 confirmados, 50 prováveis) de aproximadamente 8,1 milhões de doses de vacina administradas até 19 de agosto de 2021 (39). A proporção de casos confirmados de TTS por milhão de doses administradas de Vaxzevria foi proporcionalmente superior na Austrália comparativamente a Portugal, sendo esta reação adversa classificada como rara em ambos os territórios. As discrepâncias entre Portugal e a Austrália relativamente ao número de casos confirmados de TTS podem ser explicadas: por diferenças na suscetibilidade genética dos sujeitos, no tipo de morbilidades, nas metodologias de avaliação aplicadas, por subnotificação ou outras. Deste modo, recomendam-se mais estudos sobre este tema.

Síndrome de Guillain-Barré

Uma possível relação causal entre a vacina COVID-19 Janssen e a ocorrência de SGB já foi comunicada pelo PRAC (20, 65). Em relação às notificações de SGB na base de dados EudraVigilance, até 3 de abril de 2022, 1451 notificações (22 fatais) de SGB com a Vaxzevria (151.876.503 doses administradas de Vaxzevria, 7 de abril de 2022) e 474 notificações (3 fatais) de SGB para a vacina Janssen (63.290.354 doses administradas de vacinas Janssen, 7 de abril de 2022) (16-17, 54). De ressaltar, que alguns dos casos relatados podem ser explicados pelos padrões naturais de ocorrência de SGB na população (16-17, 54). Adicionalmente, diferenças entre a constituição das duas vacinas podem eventualmente explicar variações entre as taxas de notificação de SGB para ambas as vacinas. Por exemplo, os vetores de adenovírus Vaxzevria e Janssen apresentam diferenças substanciais (origem do espécime): a vacina Ad26.COVS usa um vetor baseado em Ad26 humano,

In Portugal, the number of cases of GBS potentially related to the administration of a COVID-19 vaccine was higher for Vaxzevria ($n = 11$) (2,003,932 administered doses of Vaxzevria up to July 2021 in Portugal) than Janssen ($n = 2$) (444,733 administered doses of Janssen COVID-19 up to 22 July 2021) (16-17), which may be explained by the lower number of Janssen vaccines administered in Portugal up to 22 July 2021 or due to differences in the constitution of vaccines (as previously mentioned).

Overall, 310 preliminary reports of GBS were identified in VAERS (March 24, 2022), after the administration of more than 18.5 million J&J/Janssen COVID-19 vaccine doses in the USA (21). VAERS have not followed the Brighton collaboration criteria regarding the classification of GBS, because of the limited number of reported cases (13). TGA reported GBS in about one in every 100,000 people after vaccination with Vaxzevria, while Janssen vaccine was not being administered in Australia on 31-3-2022 (18). Additionally, on 9-4-2022, there was no published information in the official websites of TGA or the FDA supporting that these medicine agencies had followed the Brighton collaboration criteria to classify GBS reports. Proportionally, the reported cases of GBS in Portugal were also lower than in the USA and Australia, which eventually may be explained by underreporting of GBS after COVID-19 vaccination in Portugal, populational differences (e.g., genetic patterns, which can be associated with different susceptibilities), and/or discrepancies in the applied evaluation methodologies of ADRs.

According to the data from some regions, the number of reported cases of GBS have increased since the beginning of pandemic, with diverse reports of GBS after a COVID-19 infection (e.g., the rate per year was estimated to be 2.43/1,000,000 and 0.93/1,000,000 in 2020 and 2019, respectively, in northern Italy). On the other hand, COVID-19 vaccination may indirectly contribute to reduce the incidence of GBS, since immunization reduces the risk of infection (22, 38). For example, the risk of GBS after influenza infection or vaccination was evaluated in Ontario, Canada (1993 and 2011), with 1 GBS admission per million vaccinations being found in comparison to 17 GBS admissions per million cases of influenza (67).

enquanto a vacina ChAdOx1 nCoV-19 usa um vetor baseado em adenovírus de chimpanzé (58, 66).

Em Portugal, o número de casos de SGB potencialmente relacionados com a administração de uma vacina contra a COVID-19 foi superior com a Vaxzevria ($n = 11$) (2.003.932 doses de Vaxzevria administradas até julho de 2021 em Portugal) comparativamente à vacina da Janssen ($n = 2$) (444.733 doses administradas de Janssen COVID-19 até 22 de julho de 2021), o que pode ser explicado pelo número inferior de vacinas da Janssen administradas em Portugal até julho de 2021 ou devido a diferenças na constituição das vacinas (como já mencionado).

Foram identificados 310 casos preliminares de SGB no VAERS (24 de março de 2022), após a administração de mais de 18,5 milhões de doses da vacina J&J/Janssen COVID-19 nos EUA (21). Os critérios de colaboração de Brighton em relação à classificação do SGB não foram seguidos pelo VAERS, devido ao número limitado de casos relatados (13). A TGA identificou um caso de SGB em cada 100.000 pessoas após a vacinação com Vaxzevria, enquanto a vacina Janssen não estava a ser administrada na Austrália em 31-3-2022 (18). Além disso, em 04-09-2022, não havia informações publicadas nos sites oficiais da TGA ou FDA, em como estas agências do medicamento seguiram os critérios de colaboração de Brighton para classificar as notificações de SGB. Proporcionalmente, os casos notificados de SGB em Portugal também foram inferiores aos dos EUA e da Austrália, o que pode indicar uma eventual subnotificação de casos de SGB após a vacinação para COVID-19 em Portugal. Situação que eventualmente pode ser explicado por diferenças populacionais (por exemplo, padrões genéticos, que podem estar associados a diferentes suscetibilidades), e/ou discrepâncias nas metodologias de avaliação das RAM.

De acordo com os dados de algumas regiões, o número de casos notificados de SGB tem aumentado desde o início da pandemia, com diversas notificações de SGB após uma infecção por COVID-19 (por exemplo, a taxa por ano foi estimada em 2,43/1.000.000 e 0,93/1.000.000 em 2020 e 2019, respetivamente, no norte da Itália). Por outro lado, a vacinação contra COVID-19 pode contribuir indiretamente para reduzir a incidência de SGB, uma vez que a imunização reduz o risco de infecção (22, 38). Ou seja, as vacinas conferem proteção contra a doença COVID-19, o que provavelmente se relaciona com uma diminuição do número de casos de SGB (22-38). Por exemplo, o risco de SGB após infecção ou vacinação por gripe foi avaliado em Ontário, no Canadá (1993 e 2011), com 1 admissão por SGB por milhão de

PRAC has taken some regulatory actions on this topic, such as the recommendation that health professionals and vaccinated subjects (non-replicative viral vector vaccines) give special attention to the possible appearance of signs or symptoms of GBS. Particularly, the PRAC (meeting of 5-8 July 2021) recommended an update to the product information for Vaxzevria to include a warning to raise the awareness of healthcare professionals to report GBS cases following vaccination (16-17, 31). As well, GBS was listed and classified as a very rare side effect in the summary of product characteristics of the COVID-19 vaccine Janssen following PRAC recommendations (20).

Myocarditis/pericarditis

Myocarditis and pericarditis occur within 10 days after vaccination, particularly after the second dose of Comirnaty (Pfizer-BioNTech), and more often in younger men. Positively, these cardiac events are usually transient and resolve following rest, with only some patients requiring hospitalisation (39). According to the PRAC, *myocarditis and pericarditis can occur in very rare cases following vaccination with Comirnaty and Spikevax (previously Moderna COVID-19 vaccine)*. A detailed review by PRAC, including the data from EudraVigilance database respectively found 145 cases of myocarditis and 138 cases of pericarditis in the EEA among the recipients of the Comirnaty vaccine (among approximately 177 million doses of Comirnaty have been administered in EEA, 31 May 2021) and 19 cases of myocarditis and 19 cases of pericarditis in recipients of Spikevax (among approximately 20 million doses of Spikevax have been administered in EEA, 31 May 2021) (19).

TGA have classified as likely myocarditis: 36 cases level 1, 373 cases level 2, and 100 cases level 3 for Comirnaty (Pfizer) (38.4 million doses given) and 1 case level 1, 66 cases level 2, and 13 cases level 3 for Spikevax (Moderna) (4 million doses given) up to 27 March 2022. The applied criteria by TGA to classify the likely cases of myocarditis were, as follows: “cases classified as level 1 are confirmed to be myocarditis based on strong clinical evidence including the patient's

vacinações em comparação com 17 admissões por SGB por milhão de casos de gripe (67).

O PRAC fez diversas recomendações regulamentares, nomeadamente que os profissionais de saúde e os indivíduos vacinados (vacinas de vetor viral não replicativo) tivessem uma especial atenção relativamente ao eventual aparecimento de sinais ou sintomas de SGB. Particularmente, o PRAC (reunião de 5 a 8 de julho de 2021) recomendou uma atualização das informações do produto para Vaxzevria, bem como pretendeu alertar/sensibilizar os profissionais de saúde a reportarem casos de SGB após a vacinação (16-17, 31). Além disso, a RAM SGB foi listada e classificada como muito rara no resumo das características do medicamento da vacina COVID-19 Janssen, de acordo com as recomendações do PRAC (20).

Miocardite/pericardite

A miocardite e a pericardite ocorreram até 10 dias após a vacinação, particularmente após a segunda dose de Comirnaty (Pfizer-BioNTech), e mais frequentemente em homens mais jovens. De um modo positivo, essas reações adversas cardíacas foram em geral transitórias e desaparecem após o repouso, com apenas alguns doentes a necessitar de tratamento hospitalar (39). De acordo com o PRAC, a miocardite e a pericardite podem ocorrer em casos muito raros após a vacinação com Comirnaty e Spikevax (anteriormente vacina COVID-19 Moderna). Numa análise detalhada do PRAC, incluindo os dados da base de dados EudraVigilance, respetivamente foram identificados: 145 casos de miocardite e 138 casos de pericardite no EEA entre pessoas que receberam Comirnaty (aproximadamente 177 milhões de doses de Comirnaty foram administradas no EEA, 31 maio de 2021) e 19 casos de miocardite e 19 casos de pericardite, entre pessoas que receberam Spikevax (aproximadamente 20 milhões de doses de Spikevax foram administradas no EEA, 31 de maio de 2021) (19).

A TGA classificou como casos prováveis de miocardite: 36 casos de nível 1, 373 casos de nível 2 e 100 casos de nível 3 para Comirnaty (Pfizer) (38,4 milhões de doses administradas) e 1 caso de nível 1, 66 casos de nível 2 e 13 casos de nível 3 para Spikevax (Moderna) (4 milhões de doses administradas) até 27 de março de 2022. A seguir apresentam-se os critérios aplicados pela TGA para classificar os casos prováveis de miocardite: “os casos classificados como nível 1 são confirmados como miocardite com base em fortes evidências clínicas, incluindo os sintomas do doente e os resultados de exames de imagem que indiquem

symptoms, and results of tests and imaging indicating a diagnosis of myocarditis. Level 2 cases are probably myocarditis based on a combination of symptoms and routine tests for heart conditions. Level 3 cases are possibly myocarditis based on symptoms and a doctor's report that myocarditis is the most likely diagnosis in the absence of medical tests and investigations. For all cases of suspected myocarditis, where possible, other known causes of the patient's symptoms or test results are ruled out before cases are classified" (18), i.e., the criteria of Brighton Collaboration to define myocarditis were not specifically followed by TGA.

Globally, the number of cases of myocarditis/pericarditis after COVID-19 vaccination in Portugal up to 22 July 2021 were proportionally lower than the number of reported cases in EEA and TGA, i.e., 8 cases of myocarditis/pericarditis (all with Comirnaty; 7 412 497 administered doses): 2 cases from level 1 - definitive; 1 case from level 2 - likely, and 2 cases from level 3 - possible (16-17). However, these findings are not directly comparable with other regions, which have not specifically followed the Brighton collaboration criteria in the classification of myocarditis/pericarditis (e.g., TGA in Australia). As well, these findings can indicate underreporting of ADRs by citizens and/or healthcare professionals in Portugal, populational differences (e.g., genetic profile or patterns of morbidity) and/or discrepancies in the applied evaluation methodologies of ADRs between regions.

Considering that PRAC has confirmed a possible association between the administration of mRNA vaccines and the appearance of myocarditis/pericarditis., the regulatory recommendations of PRAC were to list myocarditis and pericarditis as new adverse reactions in the product information (e.g., in the package leaflets of these vaccines) as well as to inform healthcare professionals and subjects on the present topic, for instance, to motivate them to report these ADRs (16-17, 31).

Practical implications and future research

Divulgations/campaigns on how to report ADRs in mass media and social networks can be useful to raise the awareness of the general public on the present topic, since reports of ADRs are fundamental to establish a causal relationship between ADRs and the administration of a certain medicine. The establishment of these causal relationships follow narrow scientific and regulatory criteria (e.g., generation and evaluation

o diagnóstico de miocardite. Os casos de nível 2 são classificados como sendo provavelmente miocardite, com base numa combinação de sintomas e exames de rotina para doenças cardíacas. Os casos de nível 3 são classificados com sendo possivelmente de miocardite, com base nos sintomas e no relatório de um médico, que indique que a miocardite é o diagnóstico mais provável (na ausência de exames e investigações médicas). Para todos os casos de suspeita de miocardite, sempre que possível, outras causas conhecidas dos sintomas do doente ou resultados de exames devem ser excluídos antes da classificação dos casos" (18), i.e., os critérios da *Brighton Collaboration* para definir miocardite não foram especificamente seguidos pela TGA.

Globalmente, o número de casos de miocardite/pericardite após vacinação contra a COVID-19 em Portugal até 22 de julho de 2021 foi proporcionalmente inferior ao número de casos notificados no EEA e TGA, ou seja, 8 casos de miocardite/pericardite (todos com Comirnaty; 7 412 497 doses administradas): 2 casos do nível 1 - definitivo; 1 caso do nível 2 - provável e 2 casos do nível 3 - possível (16-17). No entanto, estes dados não são diretamente comparáveis com outras regiões, que não tenham seguido especificamente os critérios de colaboração de Brighton na classificação de miocardite/pericardite (e.g., TGA na Austrália). Além disso, estes dados podem ser explicados por subnotificação de RAM por cidadãos e/ou profissionais de saúde em Portugal, ou diferenças populacionais (e.g., características genéticas ou padrões de morbidade) e/ou discrepâncias nas metodologias de avaliação de RAM entre regiões.

Tendo em conta que o PRAC confirmou uma possível associação entre a administração de vacinas de mRNA e o aparecimento de miocardite/pericardite, as recomendações regulamentares do PRAC passaram por listar a miocardite e a pericardite como novas reações adversas nos materiais informativos destes produtos (e.g., no folheto informativo). Além disso, verificou-se uma divulgação desta informação junto dos profissionais de saúde e dos indivíduos que tomam essas vacinas, por exemplo, para os motivar a notificar estas RAM (16-17, 31).

Implicações práticas e proposta de investigações futuras

Divulgações/campanhas nos meios de comunicação de social e nas redes sociais sobre como notificar RAM, podem ser úteis para aumentar a consciencialização do público sobre este tópico, uma vez que as notificações de reações adversas são fundamentais para estabelecer uma

of signs, i.e., in pharmacovigilance a signal is defined as “information arising from one or multiple sources, including observations and experiments, which suggests a new potentially causal association, or a new aspect of a known association between an intervention and an event or set of related events, either adverse or beneficial, that is judged to be of sufficient likelihood to justify verificatory action”) (16-17). ADRs (serious and non-serious) should be narrowly and continually monitored to detect any possible modification in the patterns of ADRs at a global level.

Additionally, complementary pharmacoepidemiologic and clinical studies with a rigorous scientific design can be recommended to monitor the safety profile of COVID-19 vaccines (68), although complementary clinical studies are only proposed in situations that clearly need explanation. For instance, if the methods described above are insufficient to establish a potential association between the exposure to a particular medicine and a certain adverse reaction (69). Findings from these studies may be especially relevant to the implementation of political and public health measures (e.g., to accurately select the safest vaccines against COVID-19 in a certain region) and/or to monitor the safety of COVID-19 vaccines in the long term.

Study limitations

Comparisons of the profile of ADRs between different countries are not possible, as equivalent evaluation methodologies of ADRs may have not been followed (e.g., Brighton collaboration criteria were not specifically followed in all regions/countries). Additionally, clinical data from individual reported cases are not public (e.g., in the pharmacovigilance reports/bulletins), which necessarily limited the analyses/comparisons provided.

relação causal entre uma determinada reação adversa e a toma de um medicamento. O estabelecimento de uma relação causal entre as RAM e a administração de um determinado medicamento deve seguir critérios científicos e regulamentares rigorosos (e.g. geração e avaliação de sinais, sendo que se entende como sinal em farmacovigilância, qualquer “informação proveniente de diversas fontes, incluindo dados observacionais e experimentais, que possa sugerir uma nova potencial associação causal ou um novo aspecto de uma associação conhecida (e.g., uma alteração da frequência de ocorrência) entre uma intervenção e um acontecimento, benéfico ou adverso, cujo grau de probabilidade se considera suficiente para justificar uma ação de verificação (estudo adicional)”) (16-17). RAM (graves e não graves) devem ser estreitamente monitorizadas para detetar qualquer possível modificação nos padrões de RAM a nível global.

Adicionalmente, estudos clínicos e pharmacoepidemiológicos complementares apenas são propostos em situações que claramente necessitem de esclarecimentos adicionais, por exemplo, se os métodos anteriormente descritos forem insuficientes para estabelecer uma potencial associação entre a exposição a um determinado fármaco e a reação adversa (69). Os resultados desses estudos podem ser especialmente relevantes para a implementação de medidas políticas e de saúde pública (por exemplo, para selecionar com precisão as vacinas mais seguras contra COVID-19 numa determinada região) e/ou para acompanhar no longo prazo a segurança das vacinas COVID-19.

Limitações do estudo

Tendo em conta que as metodologias de avaliação de RAM nem sempre foram iguais (por exemplo, os critérios de colaboração de Brighton não foram seguidos especificamente em todas as regiões/países), a comparação do perfil de RAM entre países pode não ser possível. Além disso, os dados clínicos dos casos individuais notificados não são públicos (e.g., nos relatórios/boletins de farmacovigilância), o que necessariamente limita as análises/comparações.

Conclusion

In general, the proportion of reported ADRs (serious and non-serious) was low (1 ADR and 0.4 serious ADRs per 1,000 administered COVID-19 vaccines) in Portugal up to 22 July 2021 (16-17). These findings support the maintenance of a favorable safety profile of COVID-19 vaccines at a national and international level.

The report of suspected adverse reactions *per se* is not enough to determine the likelihood of a certain adverse reaction and/or to prove/confirm a potential link between the medicine/vaccine and the observed adverse reaction (51-52). For instance, the occurrence of deaths or other serious reported ADRs may be explained by the normal patterns of mortality and/or morbidity rates of populations.

As expected, the reports of potentially serious ADRs after COVID-19 vaccination, namely TTS, GBS, and/or myocarditis/pericarditis were very rare at national and international levels. These three ADRs may have been underreported in Portugal in comparison to other countries, such as Australia or the USA. However, these differences may be explained by differences between populations and/or the application of different methodological approaches to evaluate ADRs.

Authors Contributions Statement

This work was fully carried out by Carla Pires (conceptualization, drafting, data analysis, and reviewing).

Funding

None.

Acknowledgements

Not applicable.

Conflict of Interests

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

Conclusão

Em geral, a proporção de RAM notificadas (graves e não graves) foi pouco frequente (1 RAM por 1.000 vacinas COVID-19 administradas e 0,4 RAM graves por 1.000 vacinas COVID-19 administradas) em Portugal até 22 de julho de 2021 (16-17). Estes resultados suportam a manutenção de um perfil de segurança favorável das vacinas contra a COVID-19 a nível nacional e internacional.

A notificação de suspeita de RAM por si só não é suficiente para determinar a probabilidade de uma determinada reação adversa e/ou para provar/confirmar uma potencial ligação entre o medicamento/vacina e a reação adversa observada (51-52). Por exemplo, a ocorrência de fatalidades ou outras RAM graves notificadas pode ser explicada pelos padrões normais de mortalidade e/ou de morbilidade das populações.

Como esperado, as notificações de RAM potencialmente graves após a vacinação contra a COVID-19, nomeadamente TTS, SGB e/ou miocardite/pericardite foram muito raras a nível nacional e internacional. Estas três RAM podem ter sido subnotificadas em Portugal, por exemplo, em comparação com outros países, como Austrália ou os EUA. Ainda que, essas diferenças podem eventualmente ser explicadas por diferenças entre populações e/ou pela aplicação de diferentes abordagens metodológicas para avaliar as RAM.

Declaração sobre as contribuições do autor

Este trabalho foi totalmente concretizado por Carla Pires (desenho do estudo, redação, análise de dados e revisão).

Financiamento

Nenhum.

Agradecimentos

Não aplicável

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

1. Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 91(1), 157–160. <https://doi.org/10.23750/abm.v9i1i.9397>
2. WHO. (2022). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2022. Available online: <https://covid19.who.int/> (accessed on 9-4-2022)
3. DGS – Direção Geral de Saúde. (2022). Portuguese COVID-19 report on 3-2-2022. Available online: <https://covid19.min-saude.pt/relatorio-de-situacao/> (accessed on 30-4-2022).
4. 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.
5. EMA. (2021). COVID-19 vaccines: authorized, 2021. Available 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> (accessed on 5-9-2021).
6. Williams, J., Degeling, C., McVernon, J., & Dawson, A. (2021). How should we conduct pandemic vaccination? *Vaccine*, 39, 994–999.
7. 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.
8. WHO. (2021). Statement for healthcare professionals: How COVID-19 vaccines are regulated for safety and effectiveness, 11 June 2021. Available online: <https://www.who.int/news/item/11-06-2021-statement-for-healthcare-professionals-how-covid-19-vaccines-are-regulated-for-safety-and-effectiveness> (accessed on 5-9-2021).
9. WHO. (2020). COVID-19 vaccines: Safety Surveillance Manual, 2020. Available online: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_AEFI.pdf?ua=1 (accessed on 4-9-2021).
10. FDA. (2021). What is a Serious Adverse Event? Available online: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event> (accessed on 3-4-2021).
11. NSW government. (2021). Adverse Event Following Immunisation control guideline. Available online: <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/controlguideline/Pages/adverse.aspx> (accessed on 4-4-2021).
12. Pires C. (2021). What Is the State-of-the-Art in Clinical Trials on Vaccine Hesitancy 2015-2020? *Vaccines*, 9, 348.
13. Our world in data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Available online: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (accessed 9-4-2022).
14. Jęskowiak, I., Wiatrak, B., Grosman-Dziewiszek, P., & Szelaż, (2021). A. The Incidence and Severity of Post-Vaccination Reactions after Vaccination against COVID-19. *Vaccines*, 9, 502.
15. Gee, J., Marquez, P., Su, J., et al. (2021). First Month of COVID-19 vaccine Safety Monitoring — United States, December 14, 2020–January 13, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 70:283–288.
16. INFARMED, I.P. (2021). Pharmacovigilance Report – Monitorization of the safety of COVID-19 vaccines up to 22-7-2022. [Relatório de Farmacovigilância Monitorização da segurança das vacinas contra a COVID-19 em Portugal up to 22-7-2021].
17. INFARMED, I.P. (2021). Pharmacovigilance Bulletin: monitorization of the safety of COVID-19 vaccines up to 22-7-2021. [Monitorização da segurança das vacinas contra a COVID-19 em Portugal até 22-7-2021]. V. 25, Number 5, 2021. Available 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> (accessed on 23-10-2021).
18. TGA. (2022). COVID-19 vaccine weekly safety report - 31-03-2022. Available online: <https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-31-03-2022> (accessed on 6-4-2022).
19. EMA. (2021). Comirnaty and Spikevax: possible link to very rare cases of myocarditis and pericarditis. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis> (accessed on 6-4-2022).
20. EMA. (2021). COVID-19 vaccine Janssen: Guillain-Barré syndrome listed as a very rare side effect. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-guillain-barre-syndrome-listed-very-rare-side-effect> (accessed on 3-4-2021).
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2022). Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination. Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html> (accessed on 3-4-2021).
22. Uncini, A., Vallat, J.M., & Jacobs, B.C. (2020). Guillain-Barre´ syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91, 1105–10.
23. 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.
24. EMA’s COVID-19 taskforce. (2021). EMA raises awareness of clinical care recommendations to manage suspected thrombosis with thrombocytopenia syndrome, June 2021. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-raises-awareness-clinical-care-recommendations-manage-suspected-thrombosis-thrombocytopenia> (accessed on 11-9-2021).
25. WHO. (2021). Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19). Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342999/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed on 3-4-2021).
26. Alam, W. (2021). COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A review of the potential mechanisms and proposed management. *Science progress*, 104, 368504211025927.
27. Oldenburg, J., Klamroth, R., Langer, F., et al. (2021). Diagnosis and management of vaccine related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie*, 41, 184–189.
28. EMA. (2021). COVID-19 vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets, April 2021. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (accessed on 10-9-2021).
29. 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.
30. Wise, J. (2021). Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n699.
31. PRAC. (2021). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 July 2021. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-july-2021> (accessed on 11-9-2021).
32. Rao, S. J., Khurana, S., Murthy, G., Dawson, E. T., Jazebi, N., & Haas, C. J. (2021). A case of Guillain-Barre syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 11(5), 597–600. <https://doi.org/10.1080/20009666.2021.1954284>.
33. Luk, A., Clarke, B., Dahdah, N., Ducharme, A., Krahn, A., McCrindle, B., et al. (2021). Myocarditis and Pericarditis following COVID-19 mRNA Vaccination: Practical Considerations for Care Providers. *The Canadian journal of cardiology*, S0828-282X(21)00624-3.
34. Shimabukuro, T. (2021). COVID-19 vaccine safety updates Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 23 June 2021. Available online: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf> (accessed on 12-9-2021).

35. Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. (2021). Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2021.15072.
36. Heymans, S., & Cooper, L. T. (2022). Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: clinical observations and potential mechanisms. *Nature reviews. Cardiology*, 19(2), 75–77. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00662-w>.
37. WHO. (2021). COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS): updated guidance regarding myocarditis and pericarditis reported with COVID-19 mRNA vaccines. Available online: <https://www.who.int/news/item/09-07-2021-gacvs-guidance-myocarditis-pericarditis-covid-19-mrna-vaccines> (accessed on 4-4-2021).
38. Koike, H., Chiba, A., & Katsuno, M. (2021). Emerging Infection, Vaccination, and Guillain-Barré Syndrome: A Review. *Neurology and therapy*, 1–15.
39. Therapeutic Goods Administration. (2021). COVID-19 vaccine weekly safety report - 19-08-2021. Available online: <https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-19-08-2021> (accessed on 12-9-2021).
40. HMA & EMA. (2017). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), 2017. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf (accessed on 5-9-2021).
41. FDA. (2018). Finding and Learning about Side Effects (adverse reactions), 2018. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs-finding-and-learning-about-side-effects-adverse-reactions> (accessed on 5-9-2021).
42. Francis, A. I., Ghany, S., Gilkes, T., & Umakanthan, S. (2021). Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgraduate medical journal* 2021, 140654. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140654>.
43. Serviço Nacional de Saúde (SNS). (2022). Vaccination of children aged 5 to 11. [Vacinação de crianças dos 5 aos 11]. Available online: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2022/01/11/vacinacao-de-criancas-dos-5-aos-11/> (accessed on 5-2-2022).
44. INFARMED, I.P. (2016). Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos. Available online: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalram> (accessed on 4-4-2021).
45. Felicetti, P., Trotta, F., Bonetto, C., et al. Collaboration Vasculitis Working Group (2016). Spontaneous reports of vasculitis as an adverse event following immunization: A descriptive analysis across three international databases. *Vaccine*, 34(51), 6634–6640. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.027>
46. Lei n.º 21/2014 - Aprova a lei da investigação clínica. Available online: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/21-2014-25344024> (accessed on 4-4-2021).
47. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67). Available online: https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/dir_2001_83_cons_2012_en_0.pdf (accessed on 4-4-2021).
48. Brighton Collaboration. Interim case definition of thrombosis with thrombocytopenia (TTS). Available online: <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/05/TTS-Interim-Case-Definition-v10.16.3-May-23-2021.pdf> (accessed on 9-4-2022).
49. Brighton Collaboration. Myocarditis/Pericarditis Case Definition. Available online: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/07/BC-Myocarditis-Algorithm_-7-15-2021_FINAL.docx (accessed on 9-4-2022).
50. Brighton Collaboration. GBS Case Definition. Available online: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/04/GBS_Decision-Tree-Algorithm.pdf (accessed on 9-4-2022).
51. EMA. (2014). Recommendation on harmonizing the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products (revision 1), 2014. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/guidance/recommendation-harmonising-approach-causality-assessment-adverse-events-veterinary-medicinal> (accessed on 12-9-2021).
52. EMA. (2021). EudraVigilance: European database of suspected adverse drug reaction reports. Available online: <https://www.adrreports.eu/> (accessed on 23-10-2021).
53. EMA. (2022). Product-information templates – Human. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/product-information-templates-human> (accessed on 5-4-2022).
54. EMA. (2022). EudraVigilance database. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance> (accessed on 8-4-2022).
55. EMA. (2021). EudraVigilance Disclaimer. Available online: <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> (accessed on 8-4-2022).
56. 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. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Suspected-adverse-reactions-to-COVID-19-vaccination-and-safety-of-SoHO.pdf> (accessed on 23-10-2021).
57. Riad, A., Pokorná, A., Mekhemar, M., Conrad, J., Klugarová, J., Koščík, M., et al. (2021). Safety of ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine: Independent Evidence from Two EU States. *Vaccines*, 9, 673.
58. 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.
59. 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.
60. Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T.E., Weisser, K., Kyrle, P.A., & Eichinger, S. (2021). Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*, 384, 2092-2101.
61. Brady, E., Nielsen, M. W., Andersen, J. P., & Oertelt-Prigione, S. (2021). Lack of consideration of sex and gender in COVID-19 clinical studies. *Nature communications*, 12, 4015.
62. Brüssow, H. (2021). COVID-19: vaccination problems. *Environmental microbiology*, 23, 2878–2890.
63. European Centre for Disease Prevention and Control. (2022). COVID-19 vaccine Tracker. Available online: <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#distribution-tab> (accessed on 8-4-2022).
64. THANZ Advisory Statement for Haematologists. (2021). Suspected Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT)/Vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT). Available online: <https://www.racgp.org.au/FSDEDEV/media/documents/RACGP/Coronavirus/THANZ-VIPIT-VITT-Advisory-statement.pdf> (accessed on 7-4-2022).
65. Dyer O. (2021). Covid-19: Regulators warn that rare Guillain-Barré cases may link to J&J and AstraZeneca vaccines. *BMJ (Clinical research ed.)*, 374, n1786.
66. Sadoff, J., Davis, K., & Douoguih, M. (2021). Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination— response from the manufacturer. *N Engl J Med*, 384, 1965-1966.
67. Kwong, J.C., Vasa, P.P., Campitelli, M.A., Hawken, S., Wilson, K., et al. (2013). Risk of Guillain-Barre syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis*, 13, 769-776.
68. Kant, A., van Hunsel, F., & van Puijenbroek, E. (2021). Numbers of spontaneous reports: How to use and interpret?. *British journal of clinical pharmacology*, 10.1111/bcp.15024. *Advance online publication*. <https://doi.org/10.1111/bcp.15024>
69. EMA. (2022). Good pharmacovigilance practices. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices> (accessed on 5-4-2022).