

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Quintino Badam

**ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS ADVERSOS
CARDIOVASCULARES DE VACINAS CONTRA COVID 19 UTILIZADAS NO
BRASIL E EM OUTROS PAISES: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

RIO DE JANEIRO
2023

Quintino Badam

**ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS ADVERSOS
CARDIOVASCULARES DE VACINAS CONTRA COVID 19 UTILIZADAS NO
BRASIL E EM OUTROS PAISES: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Acadêmico do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da FundaçãoOswaldo Cruz, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Dra. Ana Cristina Martins de Almeida Nogueira

Co-orientador: Dra. Luciene Oliveira Morais

Rio de Janeiro

2023

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Biblioteca

Badam, Quintino

ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES DE VACINAS CONTRA COVID 19 UTILIZADAS NO BRASIL E EM OUTROS PAISES: UMA REVISÃO DE ESCOPO . / Quintino Badam. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2023.

126 f. : fig. ; tab.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2023.

Orientadora: Ana Cristina Martins de Almeida Nogueira.
Co-orientadora: Luciene Moraes.

1. COVID-19. 2. Vacinas Astrazeneca, Coronavac, Pfizer e Janssen. 3. SARS-CoV-2. I. Título.

COMPARATIVE STUDY OF ADVERSE CARDIOVASCULAR EFFECTS OF VACCINES AGAINST COVID 19 USED IN BRAZIL AND IN OTHER COUNTRIES: A SCOPE REVIEW.

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001."

Quintino Badam

**ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS ADVERSOS
CARDIOVASCULARES DE VACINAS CONTRA COVID 19 UTILIZADAS NO
BRASIL E EM OUTROS PAISES: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Dissertação apresentada ao curso de
Mestrado Acadêmico do Programa de Pós-
Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto
Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da
Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial
para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 02/05/2023

BANCA EXAMINADORA

Presidente: Profa Dra. Kátia Christina Leandro - Fiocruz

Membro Externo: Prof. Dr. Cláudio Sabbatini Capella Lopes - UFRJ

Membro: Prof. Dr. Fausto Klabund Ferraris - Fiocruz

Orientadores

Profa Ana Cristina Martins de Almeida Nogueira

Profa Luciene Oliveira Moraes

A minha família: A minha esposa
Silvina A.V.Dama, aos meus filhos:
Quidansau Badam, Lánica Badam,
Badjinca Badam , Oneydes Badam e
Erikson Camala , dedico essa dissertação,
a minha fonte de energia.

“A força mais potente do Universo é a fé”

Madre Teresa de Calcutá

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer, em primeiro lugar, à Deus, pelo dom da vida e pela força durante toda essa longa caminhada e agradecer aos meus pais.

A Dra. Ana Cristina Martins de Almeida Nogueira, que carinhosamente todo mundo chama de Tininha, que concedeu o tema, orientou e muito contribuiu para o meu crescimento acadêmico e científico.

A Dra. Luciene Oliveira Morais a expertise e orientação da revisão sistemática.

A Dra. Katia Leandro coordenadora do curso do PPGVS.

A Dra Bárbara Andréa Fortes dos Santos pela ajuda durante o trabalho.

As funcionárias da secretária de pós-graduação.

Ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/ Fiocruz) e a todos os membros do Laboratório de Imunologia Clínica do Instituto Oswaldo Cruz.

A Dra. Maria Alice Ferreira quem me apoio desde primeiros momentos.

Aos meus amigos/as, Jesse Milla Rodrigues de Miranda, Luiz Sauchay Romero, Kirenia Leyva Boza, Lauro L. Sena e Juvelina Tete de Oliveira Sanca. Agradeço pelo carinho, apoio e amizade.

Agradeço a banca examinadora pela disponibilidade, atenção e leitura dessa dissertação.

RESUMO

O advento das vacinas contra COVID-19 e a vacinação mundial em massa mudou o curso da pandemia, cujo o caminho apontava cada vez mais para a falência e exaustão dos sistemas de saúde e funerários, devido a um número crescente de internações e óbitos. Embora o número de hospitalizações e de óbitos por COVID-19 tenha claramente diminuído, a resistência da população a vacinas aumentou, por conta de desinformação na maioria dos casos, e fez com que a cobertura vacinal desejada não fosse alcançada. A consequência foi o surgimento de variantes preocupantes com maior capacidade de transmissão e maior resistência a vacina. Ainda assim, as vacinas continuam evitando hospitalização e óbitos. Efeitos adversos cardiovasculares relacionados ou não com as vacinas utilizadas no Brasil e em outros países foram relatados. A fim de buscar contribuir com dados científicos que pudessem melhor elucidar a questão de efeitos adversos, o presente trabalho teve como objetivo principal realizar um estudo de efeitos adversos cardiovasculares após vacinação pelos imunizantes contra covid-19 utilizados no Brasil, através de uma revisão de escopo. A busca por relatos de efeitos cardiovasculares em indivíduos vacinados com Pfizer/Biontech, Coronavac/Sinovac/Butantan, Astrazeneca/Oxford/Fiocruz e Janssen & Janssen foi realizada na base de dados PubMed, BVS/LILACS e Cochrane. Foram selecionados ao final 60 artigos de relatos de caso e de série de casos, onde 104 casos de indivíduos com manifestações clínicas cardiovasculares foram descritos. A maior parte dos casos foi de miocardites, em homens adultos. Nenhum estudo relacionou o quadro cardíaco do indivíduo diretamente com a vacinação e todos os casos foram reversíveis, a exceção de um caso onde havia uma comorbidade descrita pelo paciente. A partir desse estudo foi possível concluir que as vacinas são seguras e os efeitos adversos observados merecem cuidado, mas podem não estar diretamente relacionados com a vacinação.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Vacinas Astrazeneca, Pfizer/Biontech, Coronavac e Jansen J&J.

ABSTRACT

The advent of vaccines against COVID-19 and worldwide mass vaccination changed the course of the pandemic, whose path increasingly pointed to the failure and exhaustion of health systems and funerals, due to a growing number of hospitalizations and deaths. Although the number of hospitalizations and deaths from COVID-19 has clearly decreased, the population's resistance to vaccines has increased, due to misinformation in most cases, and consequently the desired vaccination coverage has not been achieved. The outcome was the emergence of variants with greater transmission capacity and greater resistance to the vaccine. Yet, vaccines continue to prevent hospitalization and deaths. Adverse cardiovascular effects related or not to vaccines used in Brazil and other countries have been reported. In order to contribute with scientific data that could better elucidate the issue of adverse effects, the present work had as its aim to study cardiovascular adverse effects after vaccination by immunizers against COVID-19 used in Brazil, through systematic review. The search for reports of cardiovascular effects in individuals vaccinated with Pfizer/Biontech, Coronavac/Sinovac/Butantan, Astrazeneca/Oxford/Fiocruz and Janssen & Janssen was carried out in the PubMed, BVS/LILACS and Cochranedatabases. In the end, 60 case reports and case series articles were selected, where 104 cases of individuals with cardiovascular clinical manifestations were described. Most cases were myocarditis in adult men. No study related the individual's heart condition directly to vaccination and all cases were reversible, except for one case where there was a comorbidity described by the patient. From this study, it was possible to conclude that vaccines are safe and the adverse effects observed deserve care, but may not be directly related to vaccination.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Vaccines Astrazeneca, PfizerBiontech, Coronavac e Jansen J&J

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional da Vigilância Sanitária

BVS - Biblioteca virtual em saúde

COVID-19 - Doença causada pela infecção com o novo coronavírus

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

EUA - Estados Unidos de América

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

HEK - Células de rim de embrião humana.

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Pana americana de saúde

PCC - População, Conceito e Contexto

PNI - Programa nacional de Imunização

RNA - Ácido Ribonucleico

SARS-COV-2 - Novo coronavírus

CDC - Centro de controle de prevenção de Doenças

EMA- Agência Europeia de Medicamentos

ACE - Enzima Conversora da Angiotencina

FDA - Administração de Alimentos e Medicamentos

CFDA - Administração de Alimentos e Medicamentos da China

LILACS - Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da saúde.

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

BIREME - Biblioteca regional de Medicina

MeSH - Termos de Cabeçalhos de Assuntos Médicos

Ptn - proteína

RE- retículo endoplasmático

VAERS – em inglês *Vaccines Adverse Effects Reporting*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Mapa da situação mundial de casos confirmados de COVID 19, em março de 2020 segundo OMS, CDC NHC e Dingxiangyuan	03
Figura 2: Mapa da situação mundial de casos de Covid-19 em 14 de Junho de 2020, antes da distribuição ampla das vacinas.	05
Figura 3: Mapa da situação mundial de casos de Covid-19, de acordo com OMS, em 6 de Abril de 2023. Quadro a esquerda do mapa descreve que globalmente, em 6 de abril de 2023, houve 762.201.169 casos confirmados de COVID-19, incluindo 6.893.190 mortes, relatadas à OMS.	06
Figura 4: Representação esquemática do vírus SARS-CoV-2. Partícula viral esférica composta por proteínas estruturais e RNA genômico	08
Figura 5: Esquema do mecanismo de infecção e replicação do SARS-CoV-2.	09
Figura 6: Fluxograma do n de artigos avaliados, incluídos ou excluídos, nas diferentes etapas da revisão sistemática	29
Figura 7: Distribuição por países dos artigos encontrados relatando casos de manifestações cardiovasculares após vacinação contra COVID-19 no período de 2020 a 2023. Valores em percentagem de um total de 60 artigos.....	43
Figura 8: Manifestações clínicas cardiovasculares após vacinação e em pacientes com COVID-19.	44
Figura 9: Frequência de manifestações clínicas descritas nos artigos encontrados versus vacinas em uso no Brasil	45
Figura 10: Relatos de casos x doses de vacinas	46
Figura 11: Número de casos de manifestações clínicas e doses das diferentes vacinas	47
Figura 12: Manifestações clínicas versus idade e sexo. Indivíduos vacinados com a vacina Astrazeneca. A figura (A) mostra o número de relatos em indivíduos >12 e > 60. A figura (B) mostra o número de relatos em indivíduos do sexo feminino e masculino	48
Figura 13: Manifestações clínicas versus idade e sexo. Indivíduos vacinados com a vacina Coronavac. A figura (A) mostra o número de relatos em indivíduos <12, >12 e > 60. A figura (B) mostra o número de relatos em indivíduos do sexo feminino e masculino	49
Figura 14: Manifestações clínicas versus idade e sexo. Indivíduos vacinados com a vacina Janssen. A figura (A) mostra o número de relatos em indivíduos >12 e > 60. A figura (B) mostra o número de relatos em indivíduos do sexo feminino e masculino	50
Figura 15: Manifestações clínicas versus idade e sexo. Indivíduos vacinados com a vacina Pfizer. A figura (A) mostra o número de relatos em indivíduos <12, >12 e > 60. A figura (B) mostra o número de relatos em indivíduos do sexo feminino e masculino	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Vacinas contra COVID 19 utilizadas no Brasil e algumas de suas características.	14
Tabela 2: Apresentação dos dados a partir do método PCC.....	20
Tabela 3: Descrição das estratégias de busca realizadas nas bases de dados	24
Tabela 4: Triagem final de artigos relatando manifestações clínicas cardiovasculares em indivíduos vacinados com as vacinas em uso no Brasil no período de 2020 a 2023.....	30

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Histórico e epidemiologia da COVID-19.....	2
1.2 Agente Etiológico	7
1.3 COVID-19	10
1.4 Vacinas	11
1.4.1 ASTRAZENECA/OXFORD/Fiocruz.....	11
1.4.2 CORONAVAC/SINOVAC/BUTANTAN	12
1.4.3 PFIZER/BIONTECH	12
1.4.4 JANSSEN & JANSSEN/CILAG.....	13
1.5. Ensaios clínicos de Vacinas.....	14
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo geral.....	18
2.2 Objetivos Específicos.....	18
3 METODOLOGIA	19
3.1 Definição da questão de pesquisa	19
3.2 Definição dos critérios de inclusão e exclusão.....	20
3.2.1 Critérios de inclusão	21
3.2.2 Critérios para exclusão dos artigos	21
3.3 Estratégia de Busca.....	22
3.4 Seleção dos estudos.....	25
3.5 Extração dos resultados	26
3.6 Análise e apresentação dos resultados	26
4. RESULTADOS	28
4.1 Manifestações clínicas cardiovasculares relatadas.....	44

4.2	Frequência de manifestações clínicas após uma ou duas doses.	45
4.3.	Frequência de manifestações clínicas em relação a gênero e faixa etária	47
5.	DISCUSSÃO	52
6.	CONCLUSÃO	55
7	REFERÊNCIAS	56
8.	Anexos	66
8.1	Anexo 1 BULA Janssen	67
8.2	Anexo 2 Bula da Pfizer	81
8.3	Anexo 3 Bula Coronavac	106
8.4	Anexo 4 Bula Astrazeneca.....	112

1. INTRODUÇÃO

O presente trabalho teve como objetivo principal realizar um estudo de efeitos adversos cardiovasculares após vacinação pelos imunizantes contra covid-19 utilizados no Brasil. Um efeito adverso pós-vacinação é qualquer ocorrência médica indesejada após a aplicação de um imunizante, sem a necessidade de uma relação causal. No caso das vacinas anti-covídicas, sejam graves ou não, os efeitos adversos pós-vacinação são de notificação compulsória. Tanto os efeitos esperados, e aqui se incluem quadros relativamente comuns por exemplo, febre, dor e inchaço no local de injeção, cansaço, dor de cabeça, dor muscular, dor nas articulações, calafrios vermelhidão no local de injeção e náusea, quanto eventos moderados e graves, tais como aumento dos gânglios linfáticos (ou ínguas), sensação de mal-estar, dor nos membros, insônia e prurido no local de injeção, paralisia facial aguda, reação alérgica grave (anafilaxia), hipersensibilidade, diarreia, vômito e dor nas extremidades. Além disso, efeitos adversos inesperados, ainda não identificados nas fases anteriores dos estudos clínicos, são relatados nessa fase pós-vacinação. Nessa dissertação, concentramos a pesquisa, realizada dentro dos preceitos de uma revisão sistemática, nos efeitos adversos cardiovasculares, sendo esses considerados como médios a severos, relatados após vacinação com os imunizantes utilizados no Brasil. Frente a massiva vacinação e as várias estratégias vacinais, a compilação desses dados de forma comparativa pode vir a auxiliar no monitoramento desses efeitos e assim contribuir com uma melhor vigilância e estratégia de vacinação nos diferentes países estudados. A utilização da revisão sistemática como ferramenta de pesquisa auxiliou na interpretação e robustez dos dados científicos obtidos.

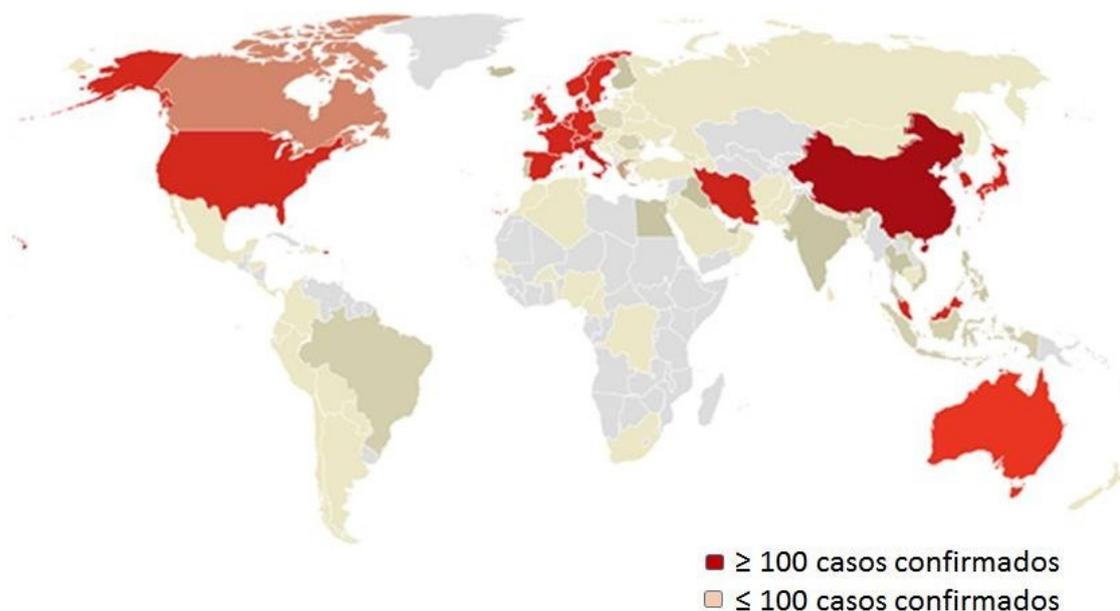
1.1 Histórico e epidemiologia da COVID-19

A COVID-19 (do inglês “*Coronavirus Disease 2019*”) é uma doença causada por uma nova cepa de coronavírus descoberta em 2019, que não havia sido identificada anteriormente em seres humanos. Em 31 de dezembro de 2019, ocorreu na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular de China, a hospitalização de indivíduos acometidos por uma pneumonia grave de causa desconhecida. A Organização Mundial de Saúde (OMS) foi alertada sobre vários casos da pneumonia nessa comunidade. Uma semana depois, a autoridade chinesa confirmou o isolamento de um novo tipo de coronavírus nas pessoas infectadas, tratava-se de Sars-Cov-2 (OPAS/OMS | Organização Pan-Americana Da Saúde, 2020).

Devido a globalização e com meios de transporte tão rápidos que o mundo dispõe, o novo vírus espalhou-se exponencialmente por toda a China e foi transmitido mundialmente num espaço de tempo muito curto, infectando grande números de pessoas e causando mortes em escala mundial. A doença teve impacto direto na política, economia, na vida social e cultural do mundo. Com aumento descontrolado dos casos de novo coronavírus, denominado de Sars-Cov-2, e mortes pela COVID-19, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que o surto de novo coronavírus constituía uma emergência de saúde pública de importância internacional. A disseminação geográfica rápida do novo coronavírus fez com que o diretor geral da OMS, no dia 11 de março de 2020, declara-se estado de pandemia (OPAS/OMS | Organização Pan-Americana Da Saúde, 2020). (Figura 1).

Desde o início da notificação da COVID-19 até 26 de dezembro de 2020 foram registrados 1,757,657 óbitos (Pubmed, 2021). Considerando esse número como 100% de óbitos pela doença no referido período de tempo, quatropaíses apareceram no topo da lista com maior número de óbitos sendo eles: EUA com 331,909 (18,88%), Índia com 147,622 (8,39%), Brasil com 140,795 (8,01%) e México com 122,026 (6,94%) (Boletim Epidemiológico No 43 - Boletim COE Coronavírus — Ministério de Saúde).

Figura 1: Mapa da situação mundial de casos confirmados de COVID 19, em março de 2020 segundo OMS, CDC NHC e Dingxiangyuan.

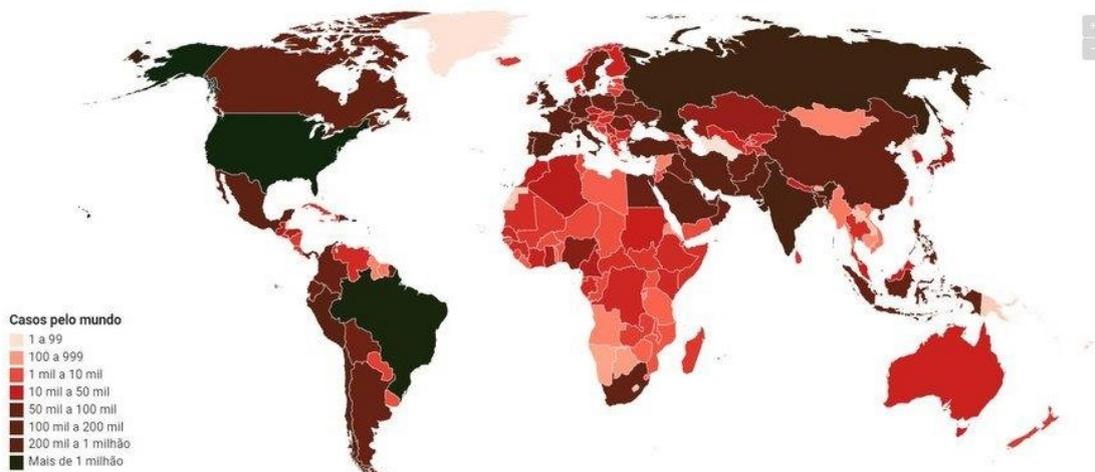


Modificado de Universidade de John Hopkins, fonte: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

A comunidade científica iniciou uma corrida sem precedentes no sequenciamento do novo vírus, na pesquisa de tratamentos e no desenvolvimento de vacinas (Uddin et al., 2020). Embora a vacinação tenha tido início já no mês de dezembro de 2020, isto só ocorreu em alguns países. A Rússia iniciou a vacinação no dia 05 de dezembro e o Reino Unido em 8 de dezembro seguido pelos EUA em 14 de dezembro (Pubmed, 2021.). Outros países do continente europeu iniciaram a vacinação a partir da segunda quinzena de dezembro, após a liberação pela agência regulatória de medicamentos da Europa (EMA), tais como: Suíça no dia 23 de dezembro, Sérvia 24 de dezembro, Alemanha 26 de dezembro, França e Itália dia 27 de

dezembro de 2020. Sem a vacinação na maioria dos países, o poder de disseminação do vírus SARS-CoV-2 foi avassalador, conforme demonstrado na figura abaixo (Figura 2).

Figura 2: Mapa da situação mundial de casos de Covid-19 em 14 de Junho de 2020, antes da distribuição ampla das vacinas.



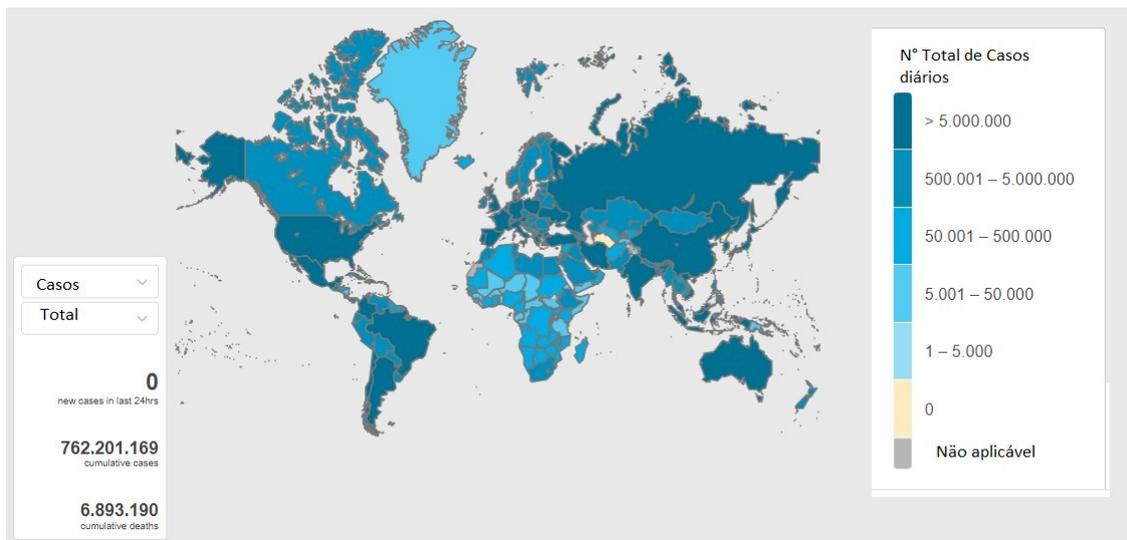
Fonte: ESTADAO: <https://twitter.com/estadao/status/1275833564345630721>

No Brasil, as ondas epidêmicas surgiram em meados de 2020 e perduraram durante todo o ano de 2021, sendo que a vacinação teve início somente em 18 de janeiro 2021 e em 7 de julho de 2021 apenas cerca de 80 milhões de indivíduos adultos (50% dos adultos) haviam recebido a primeira dose da vacina.

Em estudos feitos no Brasil onde a eficácia das vacinas em prevenir hospitalizações e óbitos foi avaliada, pode-se observar para as três vacinas estudadas uma proteção contra hospitalização bastante elevada, variando de 80 a 90%, a depender da vacina (Cerqueira-Silva et al., 2022). Outros estudos, em outros países, também demonstraram a eficácia das vacinas em reduzir hospitalizações e óbitos por Covid-19 (Self W et al., 2021). Conforme o último relatório da OMS até o fim da confecção desse documento (World Health Organization Coronavirus, 2023), desde o início da pandemia até 6 de abril de 2023, foram 762.201.169 casos confirmados de COVID-19 e mais do que 6,89 milhões de óbitos relacionadas a COVID-19 e comunicadas a OMS (Figura 3). Ainda segundo este relatório, a distribuição desigual de vacinas, bem como movimentos anti-vacina contribuíram e contribuem para a disseminação desta doença. A desinformação sobre este agravo, que ainda está sendo compreendido por cientistas em todo o globo, mas que gera efeitos colaterais que impactam diretamente na vida dos pacientes e por muitas vezes se tornam crônicos em cerca de 10 a 35% dos pacientes, somada a desinformação sobre as vacinas empurra o fim da pandemia a um horizonte mais longínquo. Destarte, com o surgimento

de novas variantes do vírus, o alastramento da doença ainda é pandêmico, embora casos de óbitos e hospitalizações demonstrem uma tendência a diminuição e este fato venha sendo relacionado ao aumento de indivíduos imunizados. No entanto, há dúvidas sobre a duração da imunidade e a eficácia das vacinas atuais para possíveis novas variantes consideradas preocupantes e isso leva a necessidade de continuar a pesquisa tanto sobre a doença e as vacinas quanto sobre seu agente etiológico. Até 4 de abril de 2023, um total de 13.337.416.815 doses de vacina foram administradas, segundo a OMS (OMS, 2023).

Figura 3: Mapa da situação mundial de casos de Covid-19, de acordo com OMS, em 6 de Abril de 2023. Quadro a esquerda do mapa descreve que globalmente, em 6 de abril de 2023, houve 762.201.169 casos confirmados de COVID-19, incluindo 6.893.190 mortes, relatadas à OMS.



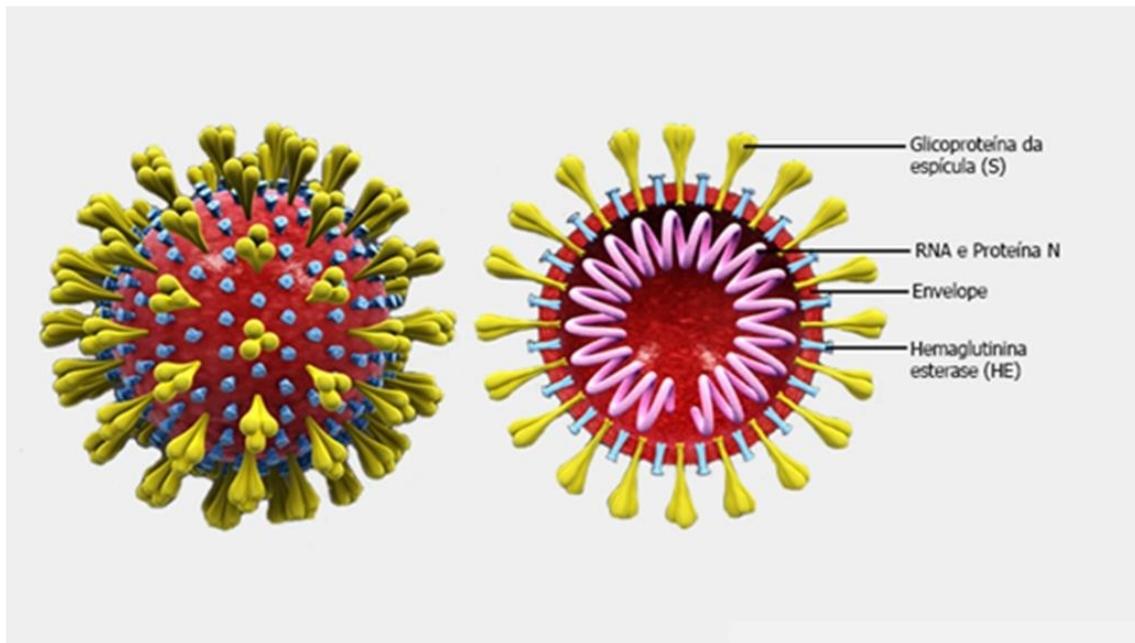
Fonte: <https://covid19.who.int/>

1.2 Agente Etiológico

O agente responsável pela COVID-19, a síndrome respiratória aguda grave (SARS), é um vírus que pertence ao gênero Betacoronavírus e à família Coronaviridae, denominado SARS-CoV-2, o qual possui elevada homologia com o vírus causador do surto de SARS em 2003, o SARS-CoV (Benvenuto et al., 2020). O novo coronavírus além de infectar seres humanos infecta também morcegos e pangolim, mamífero aparentado com tatu. Sendo uma zoonose, a transmissão do vírus ao ser humano pode ter sido decorrente do consumo de animais intermediários suscetíveis comercializados no mercado de Wuhan na China, onde a pandemia pode ter se originado (Zhang et al., 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus esférico envelopado, cuja partícula viral é constituída por um envelope lipoproteico composto pelas proteínas estruturais S, do envelope E e de membrana M. Em seu interior, a interação das proteínas N com o genoma viral confere a estabilidade ao genoma viral. As projeções da proteína S na superfície da partícula viral assimilam-se a uma coroa, conferindo assim a nomenclatura corona. O genoma do vírus foi sequenciado pela primeira vez com sucesso por (de Jesus et al., 2020) e é constituído por uma única fita de ácido ribonucleico polaridade positiva (RNA+), contendo menos de 30.000 nucleotídeos, cada um deles formado por uma molécula de açúcar (ribose), um ácido fosfórico e uma base nitrogenada. Por ser um vírus de RNA, as bases nitrogenadas são adenina, citosina, guanina e uracila. Aproximadamente 29 diferentes proteínas virais são identificadas; entre elas, as mais relevantes são: a glicoproteína *spike*, reconhecida como proteína S, e a proteína N, do nucleocapsídeo viral (Ceraolo & Giorgi, 2020). A glicoproteína S permite a entrada do vírus na célula hospedeira pela ligação ao receptor celular e à fusão da membrana. A proteína do nucleocapsídeo, por sua vez, regula o processo de replicação viral. Na figura 4 encontra-se uma ilustração do vírus e suas proteínas.

Figura 4: Representação esquemática do vírus SARS-CoV-2. Partícula viral esférica compostapor proteínas estruturais e RNA genômico.

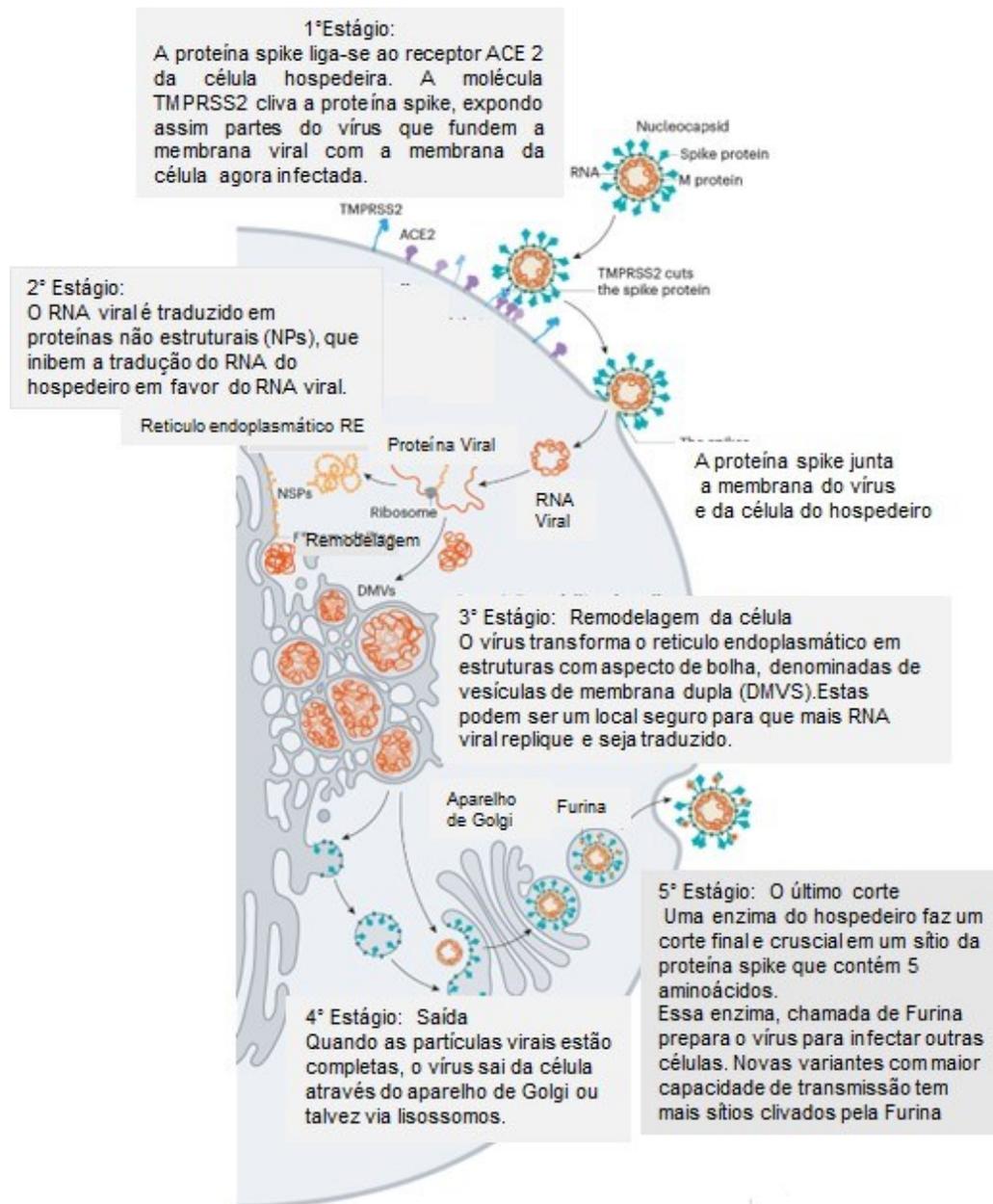


Adaptado de : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:3D_medical_animation_coronavirus_structure.jpg

A infecção e replicação do SARS-CoV-2 em células hospedeiras foi descrita, embora ainda com muitas lacunas. A partir da revisão de alguns autores, pode-se dizer de forma simplificada que o vírus da COVID-19 infecta as células hospedeiras através de uma variedade de receptores, tais como : ACE 2 (do inglês “*angiotensin converting enzyme 2*”), neuropilin-1, AXL e complexos anticorpo- FcyR. Nas células das vias respiratórias, após ligação com o receptor, por exemplo ACE2, ocorre então a interação da proteína Spike do vírus com uma proteína, a TMPRSS2 do hospedeiro que faz com que o SARS-CoV-2 seja capaz de ejetar seu material genético direto no citosol, escapando assim de endossomas. Em seguida proteínas não estruturais rapidamente inibem a tradução do RNA do hospedeiro e favorecem a tradução do RNA viral. Ao entrar no retículo endoplasmático, embora ainda hipotético, proteínas do vírus aparentam ser capazes de remodelar essa organela e formar vesículas com dupla membrana, assim formando um “abrigo” para a formação de partículas virais. Após a tradução do RNA viral, as partículas virais saem da célula hospedeira via aparelho de golgi. Ao que os estudos de mecanismos moleculares da infecção e replicação SARS-CoV-2, proteína Spike pode ser

cortada em 5 aminoácidos pela proteína furina do hospedeiro e este fato estaria relacionado, entre outras questões, com maior rapidez na infecção por variantes que contém uma proporção maior de proteínas Spike recortadas pela furina (Scudellari, 2021; Zhang et al., 2021) (Figura 5).

Figura 5: Esquema do mecanismo de infecção e replicação do SARS-CoV-2.



Fonte: Modificado de Jacksin C et al. Nature Reviews | Molecular Cell Biology volume 23 January 2022

Outra característica importante na disseminação do SARS-CoV-2 está no surgimento contínuo de novas variantes em diferentes regiões do mundo. Dentre as diversas variantes que surgiram desde o início da pandemia, algumas foram consideradas críticas e chamadas de variantes de preocupação tais como: Alfa (B.1.1.7), Beta (B 1.351), Lambda (C.37), Mu (B. 1.621), Gama (P.1), Delta (B. 1.617.2) e a Ômicron (B 1.1.529) (Ponnampalli et al., 2022). Sendo assim, esforços para encontrar novas vacinas continuam.

1.3 COVID-19

Conquanto a vacinação tenha trazido a esperança para um fim rápido da pandemia da COVID-19, o alto grau de mutação do vírus, principalmente o aumento das mutações nas proteínas S com o conseqüente aprimoramento do vírus em sua capacidade de transmissão, eficiência em replicação e escape da resposta imunológica, a continuidade de esforços por parte da comunidade científica na busca por vacinas de nova geração e na compreensão da doença e suas manifestações clínicas se tornaram de importância sumária para o real controle desta doença (Guanet al., 2020; Watson et al., 2022).

Quando um indivíduo é infectado pelo SARS-CoV-2 há um período de incubação de 3 a 5 dias, dependendo da variante viral. Pacientes acometidos podem ser assintomáticos ou sintomáticos e diversas manifestações clínicas são relatadas, podendo ser letais. Os sintomas da doença, em muitos pacientes, são considerados leves a moderados, sem necessidade de internação hospitalar, e os mais relatados são: febre, mialgia, fadiga, dor de garganta, tosse, cefaleia, anosmia e hipogeusia (Menni et al., 2022).

Já a COVID-19 grave pode levar a longos períodos de internação e sobrecarregou as unidades hospitalares durante o apogeu da pandemia, quadro somente revertido com o decorrer da vacinação em massa, por vezes atrasada por questões além da ciência. A falta de medidas claras e as ações lentas

levaram a uma enorme mortalidade e prefeituras optaram por valas comuns para conter a falência dos serviços fúnebres (Malta et al., 2021).

Os grupos de maior risco apontados pela OMS foram: idade acima de 60 anos, diabetes e doenças autoimunes em geral, cardiopatias, hipertensão, problemas renais, câncer, demência, obesidade, problemas pulmonares, tabagismo, alcoolismo e os indivíduos não vacinados contra COVID-19 (World Health Organization, 2022). A manifestação clínica mais frequente associada a gravidade da doença é a pneumonia da COVID-19 que pode levar a uma insuficiência respiratória aguda, muitas vezes levando a óbito (ATTAWAY et al., 2021). Além disso, e não menos importante, pacientes graves também apresentaram tromboembolismo, cardiopatias agudas, choque hipovolêmico, linfopenia e distúrbios do sistema nervoso central (Berlin & Thomas, 2020).

1.4 Vacinas

Ao longo da pandemia muitas vacinas vêm sendo desenvolvidas. Dentro do interesse deste trabalho, nos limitamos àquelas que vêm sendo utilizadas no Brasil e estão descritas separadamente a seguir. Copilamos na Tabela 1 estas vacinas e descrevemos também quais estão sendo utilizadas no Brasil, China, EUA e Guiné-Bissau.

1.4.1 ASTRAZENECA/OXFORD/Fiocruz.

A vacina contra COVID-19 recombinante desenvolvida pelo laboratório AstraZeneca/Universidade de Oxford em parceria com a Fiocruz é uma vacina que contém por dose de 0,5 mL. Cada dose de 0,5 mL contém 5×10^{10} partículas virais (pv) do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína SARS-CoV-2 Spike (S). Esta vacina foi produzida em células renais embrionárias humanas, HEK- 293, geneticamente modificadas (Ministério Da Saúde, 2022)

Em estudos clínicos realizados nos Estados Unidos, Peru e Chile, a vacina contra a COVID-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford com a farmacêutica AstraZeneca, apresentou eficácia de 79% na prevenção de infecções sintomáticas. Este novo número é maior que o, inicialmente, divulgado de 70%, durante o estudo de Fase 3. No entanto, com o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 a vacina perdeu eficácia na prevenção da doença, mas ainda é muito eficaz na prevenção de hospitalizações e óbitos (Cerqueira et al.,2022) No Brasil, as doses desta vacina são produzidas pela Fiocruz. O registro da ANVISA foi concedido em 12/03/2021, para adultos (Ministério da Saúde, 2022).

1.4.2 CORONAVAC/SINOVAC/BUTANTAN

Vacina adsorvida COVID-19, CORONAVAC é uma vacina que contém antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2. Cada dose de 0,5 mL contém 600 SU do vírus inativado SARS-CoV-2. Esta vacina foi aprovada em 19/01/2020 para uso emergencial no Brasil pela ANVISA. Em crianças de 6 a 17anos esta vacina foi aprovada em 16/12/2022 (*Por Unanimidade, CoronaVac é Aprovada Pela Anvisa Para Uso Emergencial Em Crianças de Seis a 17 Anos - Instituto Butantan, n.d.*)

A CoronaVac foi desenvolvida pela farmacêutica chinesa Sinovac, diferentes taxas de eficácia foram divulgadas dependendo da localidade onde foi testada. No Brasil, entretanto, um estudo do Instituto Butantan verificou uma eficácia para proteção a infecção de 50,7% e de 83,7% a 100% para casos moderados e graves, respectivamente (*The Sinovac-CoronaVac COVID-19 Vaccine: What You Need to Know, n.d.*).

1.4.3 PFIZER/BIONTECH

A vacina contra COVID-19 de RNA mensageiro foi desenvolvida pelo laboratório Pfizer/BioNTech e é registrada no Brasil pela farmacêutica Wyeth (Registro ANVISA nº1.2110.0481). Cada dose adulta de 0,3mL contém 30 µg de

RNA_m que codifica a proteína S (spike) do SARS-CoV-2. A vacina voltada à população adulta, isto é a partir dos 12 anos de idade, está disponível na apresentação de frasco multidose, 6 (seis) doses, deve ser diluída com 1,8mL de solução de cloreto de sódio. 0,9% (soro fisiológico 0,9%). Após a diluição, o frasco contém 2,25ml (*The Pfizer BioNTech (BNT162b2) COVID-19 Vaccine: What You Need to Know*, n.d.)

Desenvolvida pela farmacêutica norte-americana Pfizer e pela empresa de biotecnologia alemã, a fórmula demonstrou uma taxa eficácia de 91,3% contra a COVID-19 no estudo mais recente. Foi possível confirmar este valor seis meses após a segunda dose. Nos primeiros resultados do estudo clínico de Fase 3, a vacina demonstrou 95,3% de eficácia contra formas leves e graves da doença. Sendo esta, a única vacina disponibilizada para crianças de 5 anos a 11 anos, as datas de registro no Brasil foram distintas. Primeiro ela foi liberada para adultos em 23/02/2021, em seguida dose de adulto em crianças maiores de 12 anos em 11/06/2021 e por fim em crianças entre 5 a 11 anos de idade com dose específica para esta faixa etária em 16/12/2021 (*The Pfizer BioNTech (BNT162b2) COVID-19 Vaccine: What You Need to Know*, n.d.).

1.4.4 JANSSEN & JANSSEN/CILAG

A vacina COVID-19 recombinante da Farmacêutica Janssen, em sua composição por dose de 0,5mL contém Adenovírus tipo 26 que codifica a glicoproteína spike SARSCoV-2. Assim a vacina é produzida em linhagem celular PER.C6 TetR por tecnologia de DNA recombinante, e o CCID50 não poder ser inferior a 8,92 log₁₀ unidades infecciosas (Inf.U). Sua apresentação é em um frasco-ampola multidose de 2,5mL, sendo composta de 5 doses. A via de administração é intramuscular e é utilizada em dose de 0,5 mL (contendo 5 x 10¹⁰ partículas virais) (Vacina Covid-19 Da Janssen Chega Ao Brasil Na Próxima Semana — Ministério da Saúde, 2022.)

Formulada pelo braço farmacêutico da Johnson & Johnson, a Janssen se lançou no mercado com sua vacina com taxa de eficácia de até 72% nos Estados Unidos, de até 68% no Brasil e de até 64% na África do Sul, após a aplicação de uma única dose. Estas variações podem ocorrer porque diferentes

variantes do coronavírus já circulavam no momento dos testes e também porque populações diversas podem ter outras respostas imunológicas o mesmo vale para variações nos outros estudos. A eficácia global contra a COVID-19 sintomática foi calculada em 66,9% (Vacina Covid-19 Da Janssen Chega Ao Brasil Na Próxima Semana — Ministério da Saúde, 2022.)

O uso emergencial desta vacina aprovado pela ANVISA em 31/03/2021 para adultos (Anvisa Aprova Uso Emergencial Da Vacina Da Janssen, 2021).

Tabela 1: Vacinas contra COVID 19 utilizadas no Brasil e algumas de suas características.

Vacina	Liberação no Brasil/ Plataforma	Fabricante	Países
Coronavac	19/01/2021 Vírus inativado	Sinopharm/ Butantan	China, Guiné-Bissau
Pfizer- Biotech	23/02/2021 mRNA proteína Spike/vesícula lipídica de nanopartículas	Pfizer	EUA
Janssen	31/03/2021 Adenovírus	Johnson & Johnson	EUA, Guiné- Bissau
Astrazeneca	12/03/2021 Adenovirus de Chimpanzé	Oxford/Fiocruz	Guiné- Bissau

1.5. Ensaios clínicos de Vacinas

Após estudos pré-clínicos em animais, uma vacina pode seguir para os ensaios clínicos que são estabelecidos pela OMS. Estes são divididos em diferentes fases antes que uma vacina possa ser liberada para comercialização para uso nos humanos.

As formas tradicionais percorrem uma velocidade normal que dura de 5 a 10 ou mais anos até chegar na fase de comercialização. A fase I dura de 2 -24

meses, Fase IIA e IIB ambos duram de 6-12 meses, fase III dura de 12-36 meses e a última fase que é licenciamento da vacina dura 3-18 meses.

No caso de surtos e ou pandemias, essas fases podem não obedecer às formas tradicionais e com isso resultar em uma liberação emergencial de uma vacina em tempo muito curto, de 12 – 18 meses. Isto é realizado com intuito de frear a proliferação de uma doença que abala a população mundial. Assim sendo, as fases sobrepõem-se e a vacina candidata passa somente por duas fases. Fase I chama-se a fase do desenvolvimento inicial, que dura de 3-4 meses, e fase final que dura de 6-8 meses. Na fase de desenvolvimento há duas etapas. Na primeira é testada a segurança em cerca de 10 a 100 pessoas. Já na fase de desenvolvimento avançada, um número de 100 a 1000 pessoas são testadas, sendo que a eficácia bem como a segurança é testada nessa fase. Efeitos adversos são relatados aqui. A fase final, autorização de emergência, é realizada por agências reguladoras dos países envolvidos. Diante da emergência internacional em saúde pública, os estudos clínicos em todo o mundo têm sido desenvolvidos de forma adaptativa. Isso quer dizer que algumas das fases descritas podem ser desenvolvidas de forma simultânea para acelerar a obtenção dos resultados (Coronavirus Disease (COVID-19): Vaccine Research and Development, 2021; Vacina Contra COVID-19: Dos Testes Iniciais Ao Registro, 2021).

A vacinação no Brasil é um tema regulamentado por lei e bastante aceito pela população. A Lei 6.259/75, recepcionada pela Constituição Federal de 1988, criou o Programa Nacional de Imunizações (PNI). Este programa, conhecido mundialmente, tem a função de distribuir gratuitamente vacinas a toda a população brasileira, conforme prevê a referida lei e o Decreto 78.231/76 que regulamenta o PNI. Segundo o art. 29 da Lei 6.259/75 “é dever de todo cidadão submeter-se e os menores dos quais tenha a guarda ou responsabilidade, à vacinação obrigatória”, ficando dispensado somente aquele que apresentar atestado médico de contraindicação da aplicação da vacina. O que já é feito no Brasil, em caso de descumprimento do calendário vacinal obrigatório, é a privação de certos direitos como o salário-família, matrículas em creches, pré-escolas, ensinos fundamental, médio e em universidades, de acordo com a faixa

etária do aluno, alistamento militar, proibição viagens e entrada nos lugares públicos, recebimento de benefícios sociais concedidos pelo governo.

Porém, ocorre que as vacinas obrigatórias devem ser gratuitas e serem fornecidas com observância aos princípios da eficiência e da segurança por serem tipo de serviço público. Inclui-se todas as etapas dos ensaios clínicos devem ser cumpridas para que a vacina oferecida no PNI cumpra esses requisitos.

Após o registro e a comercialização de vacinas, dá se início a etapa de vigilância pós comercialização. Esta etapa do processo de comercialização de uma vacina engloba o monitoramento de efeitos adversos relacionados a vacinação que ainda não haviam sido detectados nas fases clínicas (Fases I, II e III) anteriores a comercialização, riscos e benefícios a longo prazo, bem como visa comparar o perfil da vacina em questão com drogas disponíveis no mercado ou para estudar novas indicações para o produto.

As vacinas contra SARS COV-2 vem sendo produzidas e distribuídas em escala mundial e em um tempo recorde, sendo estas aplicadas em todos os continentes em diferentes faixas etárias, diferentes condições socioeconômicas e culturas diversas. Do ponto de vista da vigilância pós vacinação, estes fatores tornam as vacinas contra a COVID 19 interessantes, dada a possível riqueza de informações que estão sendo geradas desde o início da vacinação. Desta forma, o presente projeto de dissertação foi motivado visando contribuir com ações da vigilância sanitária, ao fazer um levantamento de efeitos adversos leves, moderados e graves pós vacinal através do método de revisão sistemática, buscando dados de diferentes países.

Além disso, este projeto se insere no contexto da vigilância sanitária, dado ao fato que a mesma foi definida conforme a Lei 8.080 de 1990 como: „a vigilância sanitária é o conjunto de ações que visa eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo o controle de bens de consumo e o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde”. Entende-se que vigilância de efeitos adversos relacionados a vacina é uma ação

que visa precisamente eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde ou mesmo esclarecer a falta de riscos consideráveis relacionados a vacinação de forma científica e dentro das normas de órgãos regulatórios competentes tais como: ANVISA, OMS etc.

Vale ressaltar, que embora as vacinas sejam comprovadamente a melhor forma de prevenção de doenças, devido a muitos rumores há uma escalada de desconfiança da população, principalmente quando se trata de vacinas emergenciais. Esse trabalho teve como principal intuito levar luz de forma científica aos benefícios da vacinação versus possíveis efeitos adversos, considerando que este estudo poderá contribuir para possíveis estratégias em relação a vacinação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar comparativamente os efeitos adversos cardiovasculares notificados após vacinação com imunizantes contra SarsCov2, contribuindo desta forma com a vigilância pós- vacinação.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar através de revisão de escopo os efeitos adversos relacionados a cardiopatias relatados mundialmente.
- Analisar as vacinas em uso no Brasil comparativamente no contexto de relatos de cardiopatias após a vacinação.
- Avaliar a frequência de casos relatados por região mundial.
- Avaliar a frequência de casos relatados em homens e mulheres.
- Avaliar a incidência de casos por idade.
- Avaliar a incidência de casos com comorbidades e óbitos.

3 METODOLOGIA

Para atender aos objetivos deste estudo foi realizada uma revisão da literatura elaborada de acordo com a metodologia de uma revisão de escopo (*scoping review*) recomendada pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI) onde foram adotados os seguintes passos: definição do título e da questão de pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão, definição da estratégia de pesquisa, seleção dos estudos/fontes de evidência, exercício de consulta, extração dos dados, análise e apresentação dos resultados, descrição das conclusões e recomendações de pesquisas futura (Peters, 2017), descritos detalhadamente a seguir.

Uma Revisão de Escopo, que consiste em um tipo de revisão de literatura, caracterizada por examinar a extensão, alcance e natureza do conhecimento científico a respeito de um determinado tema de pesquisa condensando e publicando os dados, dessa forma apontando as lacunas de pesquisas existentes. Ao contrário dos outros tipos de revisão, que possuem maior tendência de abordar questões relativamente precisas, as revisões de escopo possuem perguntas de pesquisa mais amplas, e podem ser compostas por estudos com diferentes desenhos metodológicos (Arksey & O'Malley, 2007).

O relato deste estudo será norteado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) Checklist, que consiste em um roteiro para guiar a redação do relatório de revisão (Peters, 2017; Tricco et al., 2018).

3.1 Definição da questão de pesquisa

A questão da pesquisa é o elemento norteador do levantamento de estudos disponíveis na literatura indexada. O protocolo do JBI estabelece que a melhor maneira de se alcançar uma pergunta efetiva que direciona o trabalho de revisão é se utilizar mnemônico “PCC”, que significa P- população, C - conceito e C – Contexto (Peters, 2017; Tricco et al., 2018).

Nesta pesquisa o que se entende como População, Conceito e Contexto, encontra-se descrito na Tabela 2.

Tabela 2: Apresentação dos dados a partir do método PCC.

Mnemônico	Conceito	Questão de Estudo
P	População	Pessoas vacinadas com as vacinas Coronavac, Astrazeneca, Janssen e Pfizer-BioNTech
C	Conceito	Eventos adversos cardíacos
C	Contexto	Surgimento de doenças coronarianas após a administração da vacina

Nessa direção, conciliando os tópicos-chave do PCC com os objetivos do estudo, a questão norteadora da pesquisa de revisão de escopo foi: ***As vacinas Coronavac, Astrazeneca, Jansen e Pfizer-BioNTech utilizadas na campanha de vacinação contra a Covid-19 no Brasil promovem eventos adversos cardíacos?***

3.2 Definição dos critérios de inclusão e exclusão

Considerando que os critérios de inclusão e exclusão devem ser claramente definidos e descritos para que o leitor entenda claramente o que é proposto no estudo de revisão de escopo, e considerando, ainda, a existência de uma congruência clara entre o objetivo, a questão de pesquisa e os critérios definidos, (Peters et al., 2020), para esta revisão de escopo foram adotados os seguintes critérios de inclusão.

3.2.1 Critérios de inclusão

- a) artigos publicados no formato de artigo científico, monografias, teses e dissertações;
- b) publicação disponível na íntegra;
- c) estudos que avaliam crianças, adolescentes, adulto, idosos, gestantes vacinadas com imunizantes da Pfizer/Biontech, Coronavac/Sinovac/Butantan,
- d) Astrazeneca/Oxford/Fiocruz e Janssen & Janssen/ Cilag
- e) artigos publicados em inglês, português, espanhol e alemão
- f) sem restrição de data.
- g) avaliação dos efeitos adverso cardíacos em crianças, adolescentes, adultos, idosos e gestantes vacinados com a primeira ou segunda dose desses imunizantes

3.2.2 Critérios para exclusão dos artigos

- a) publicações no formato de cartas ao editor, editoriais, resumos de conferências, notas prévias, trabalhos apresentados em congresso pontos de vista e literatura cinza, uma vez que o presente estudo focalizou a literatura acadêmica revisada por pares,
- b) artigos incompletos;
- c) artigos que não envolvam o uso das vacinas da Pfizer/Biontech, Coronavac/Sinovac/Butantan, Astrazeneca/Oxford/Fiocruz e Janssen & janssen/Cilag.
- d) Publicações duplicadas
- e) Estudos de revisão de literatura

3.3 Estratégia de Busca

Segundo a abordagem JBI a estratégia de busca para uma Revisão de Escopo deve idealmente ser o mais abrangente possível, dentro das limitações de tempo e recursos e que quaisquer limitações em termos de amplitude e abrangência devem ser detalhadas e justificadas. (Peters, 2017).

Desta forma, no que diz respeito ao processo de elaboração/definição da estratégia de busca deste estudo de revisão, em março de 2023 foi realizado um treinamento no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da FIOCRUZ para capacitação do uso das ferramentas de busca nas plataformas de acesso à informação científica. Durante o treinamento, foram apresentadas as bases de dados que poderiam ser utilizadas no presente estudo, assim como foi demonstrada a operacionalização das buscas em diferentes bases.

A partir desse treinamento inicial o pesquisador realizou um processo de “busca teste” em diversas plataformas e com diferentes variações de descritores/termos-chave relacionados ao tema da revisão. Assim, foi possível elencar os termos-chave e as bases de dados mais estratégicos para a localização dos estudos que atendessem aos objetivos deste estudo.

Nesta etapa foram definidas as bases de dados indexadas, assim como, os termos ou palavras-chaves, seguida das estratégias de busca. Para a busca dos estudos primários quantitativas e qualitativas e identificação dos estudos relevantes, foram consultadas as bases de dados indexadas, como MEDLINE/PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) / Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane. Essas bases foram escolhidas por conta da abrangência, por serem compostas por publicações que abarcam a produção mundial de pesquisa e pelo caráter multidisciplinar.

Para melhor definição dos termos de busca nas bases selecionadas, foram utilizadas as palavras-chave:

- #1. Vaccine Sars Cov-2
- #2. Vaccine COVID
- #3. heart disease
- #4. Cardiovascular manifestations
- #5. Myocarditis
- #6. Pericarditis
- #7. Takotsubo
- #8. Kounis

Cada um dos termos indexados foram pesquisados utilizando a ferramenta da Medical Subject Headings Terms (MeSH) para a base de dados MEDLINE/PubMed e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para o BVS/LILACS, o que aumenta a possibilidade de termos semelhantes serem alcançados na pesquisa, não restringindo a busca ao termo como um tópico principal, mas também a tópicos subordinados adjacentes ao conceito.

Os levantamentos nas bases de dados foram conduzidos utilizando-se frases construídas a partir da combinação do conjunto de palavras chaves (unitermos) com operadores booleanos AND, OR e AND NOT, para relacionar, unir ou excluir os termos da pesquisa, utilizando-se ainda “aspas” para a integração de termos compostos, (parêntesis) para definir a ordem da pesquisa e separar o conjunto de termos. As estratégias foram elaboradas de acordo com as especificidades de cada base de dados.

O processo de busca dos artigos foi conduzido por dois pesquisadores independentes.

O processo de busca dos estudos teve início em março do ano de 2023, com buscas testes e análise das possibilidades de palavras-chave, e a busca final se efetivou no mês de abril de 2023, a partir da utilização das bases de dados e dos termos-chave definidos.

A estratégia adotada para a pesquisa nas bases de dados utilizando todas as palavras-chave e recursos de pesquisa estão apresentadas na tabela 3.

Tabela 3: Descrição das estratégias de busca realizadas nas bases de dados

Base de Dados	E estratégia	Data da busca
PUBMED (MESH)	("covid-19 Immunobiological*" OR "vaccine sars cov-2" OR "covid-19 vaccine" OR "Vaccine for COVID-19" OR "COVID-19 vaccination" OR "Sars cov-2 vaccination") AND ("heart disease" OR "Coronary disease" OR "cardiovascular manifestations" OR vaccine associated myocarditis OR "cardiac manifestations" OR "adverse heart effects after covid-19 vaccine" OR "COVID-19 Vaccine-Associated Myocarditis" OR "COVID-19 Vaccine Associated pericarditis" OR "COVID-19 Vaccine-Associated acute myocardial infarction" OR "COVID-19 Vaccine-Associated infarct" OR "COVID-19 Vaccine-Associated heart attack" OR "COVID-19 Vaccine-Associated takotsubo syndrome" OR "Kounis syndrome post-COVID-19 vaccination" OR "takotsubo syndrome post-COVID-19 vaccination" OR takotsubo OR Kounis) AND ("after Vaccination for COVID-19" OR "COVID-19 Vaccine-Associated" OR "after Vaccination for Sars cov-2")	24/03/2023
BVS/LILA CS	("vaccine sars cov-2" OR "covid-19 vaccine" OR "Vaccine for COVID-19" OR "COVID-19 vaccination" OR "Sars cov-2 vaccination") AND ("cardiovascular manifestations" OR "cardiovascular side effects" OR	24/03/2023

	Myocarditis OR pericarditis OR takotsubo OR Kounis OR "adverse heart effects after covid-19 vaccine")	
ne Cochra	("vaccine sars cov-2" OR "covid-19 vaccine" OR "Vaccine for COVID-19" OR "COVID-19 vaccination" OR "Sars cov-2 vaccination") AND ("cardiovascular side effects" OR Myocarditis OR "arterial hypertension" OR OR pericarditis OR takotsubo OR Kounis OR "cardiovascular manifestations" OR "cardiovascular side effects" OR "Cardiovascular adverse effects")	03/04/2023

Após a conclusão da busca nas bases de dados, todos os artigos encontrados foram transferidos para a ferramenta gerenciadora de referências Mendeley®, que procedeu a exclusão das réplicas e organização dos resumos para a fase de elegibilidade.

3.4 Seleção dos estudos

A seleção da amostra foi realizada em duas fases denominadas Fase 1 e Fase 2. Na Fase 1 foram analisados os títulos e resumos dos estudos identificados nas bases de dados indexadas, pela dupla de revisores de forma independente e cega obedecendo os critérios de inclusão/exclusão e nos casos de dúvida sobre a permanência de algum estudo foi consultado um terceiro pesquisador. Na Fase 1 também foram excluídos os estudos duplicados.

Na Fase 2 os estudos foram analisados a partir da leitura dos textos na íntegra e aplicados os critérios de inclusão e exclusão (mencionados anteriormente) por dois pesquisadores de maneira independente, confirmando a elegibilidade do artigo. Além disso foram seguidas as diretrizes do PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist, que consiste em um roteiro para guiar a redação do relatório de revisão (Peters, 2017), para sistematizar o

processo de inclusão dos estudos que compõem a presente revisão. O Diagrama do fluxo desse processo será apresentado na Figura 6 (na seção resultados).

Quando o artigo foi considerado inelegível, por isso excluído, a razão primária da exclusão foi registrada para composição do fluxo de seleção dos artigos.

3.5 Extração dos resultados

Os artigos selecionados para compor a amostra desta revisão de escopo foram lidos completamente, e os dados extraídos a partir de um formulário de mapeamento, em uma planilha do Microsoft Excel 2010, que apresentava as seguintes variáveis: título, revista, números de participantes do estudo, tipo do estudo, nome da vacina, número de doses, reações adversas, sexo, comorbidade, idade, país, autores e ano da publicação.

Após a extração, os dados foram agrupados em tabelas de forma a facilitar a análise comparativa dos estudos, favorecendo a identificação da variabilidade entre os mesmos e os dados extraídos dos artigos foram incluídos na revisão de escopo.

3.6 Análise e apresentação dos resultados

Segundo o JBI existem inúmeras possibilidades dos dados obtidos dos estudos serem analisados em uma Revisão de Escopo, a depender do propósito da revisão e do próprio julgamento dos autores. A consideração mais importante a respeito da análise é que esta deve ser realizada por métodos transparentes e de forma justificada (Peters, 2017).

Outra consideração importante é que nas revisões de escopo, a análise acontece geralmente de forma descritiva, pois a avaliação das evidências se encaixaria mais apropriadamente nos objetivos de uma revisão sistemática. (Peters, 2017). Considerando essas recomendações do JBI, nesta última fase desse estudo foi realizada a descrição e a análise das evidências encontradas, a partir do agrupamento, resumo e relato dos resultados.

Desta forma, o perfil dos estudos e suas características foram apresentados em tabelas e gráficos, de maneira a permitir a comparação dos parâmetros e pressupostos selecionados e em seguida foram discutidos criticamente, identificando problemas e

apontando lacunas nas investigações e a partir destas informações propondo uma tomada de decisão.

Portanto, de modo resumido, foram realizadas nesta fase as três etapas fundamentais a seguir:

- a) análise dos estudos;
- b) relato dos resultados;
- c) discussão e conclusões relacionadas com o propósito do estudo e as implicações para futuras pesquisas.

4. RESULTADOS

Com a busca nas bases de dados PubMed, BVS/LILACS e Cochrane foram encontrados 531 artigos para o início da avaliação no período de 2020 a 2023 (Figura 6). Artigos duplicados, artigos de revisão, revisão sistemática e que em seu título incluíam palavras como, por exemplo, terceira dose, quarta dose ou dose de reforço foram removidos, de acordo com os critérios de exclusão estabelecidos previamente e descritos na metodologia desta dissertação. Além disso, outros efeitos adversos encontrados nos títulos ou resumos, que não foram descritos como manifestações cardiovasculares, bem como outras vacinas diferentes não utilizadas no Brasil também foram removidos. Restaram, desta forma, um total de 446 artigos incluídos na próxima etapa da revisão sistemática, dito leitura completa das publicações. Entretanto, com a leitura desses artigos selecionados após vista dos títulos e resumos, muitos artigos foram considerados inelegíveis o que levou a nova exclusão, sempre com base nos critérios de exclusão e de elegibilidade (figura 6). Ao final, foram selecionados 326 artigos e desses, 60 cumpriram critério de elegibilidade já descritos anteriormente e foram resumidos na Tabela 4.

Figura 6: Fluxograma do n de artigos avaliados, incluídos ou excluídos, nas diferentes etapas da revisão sistemática.

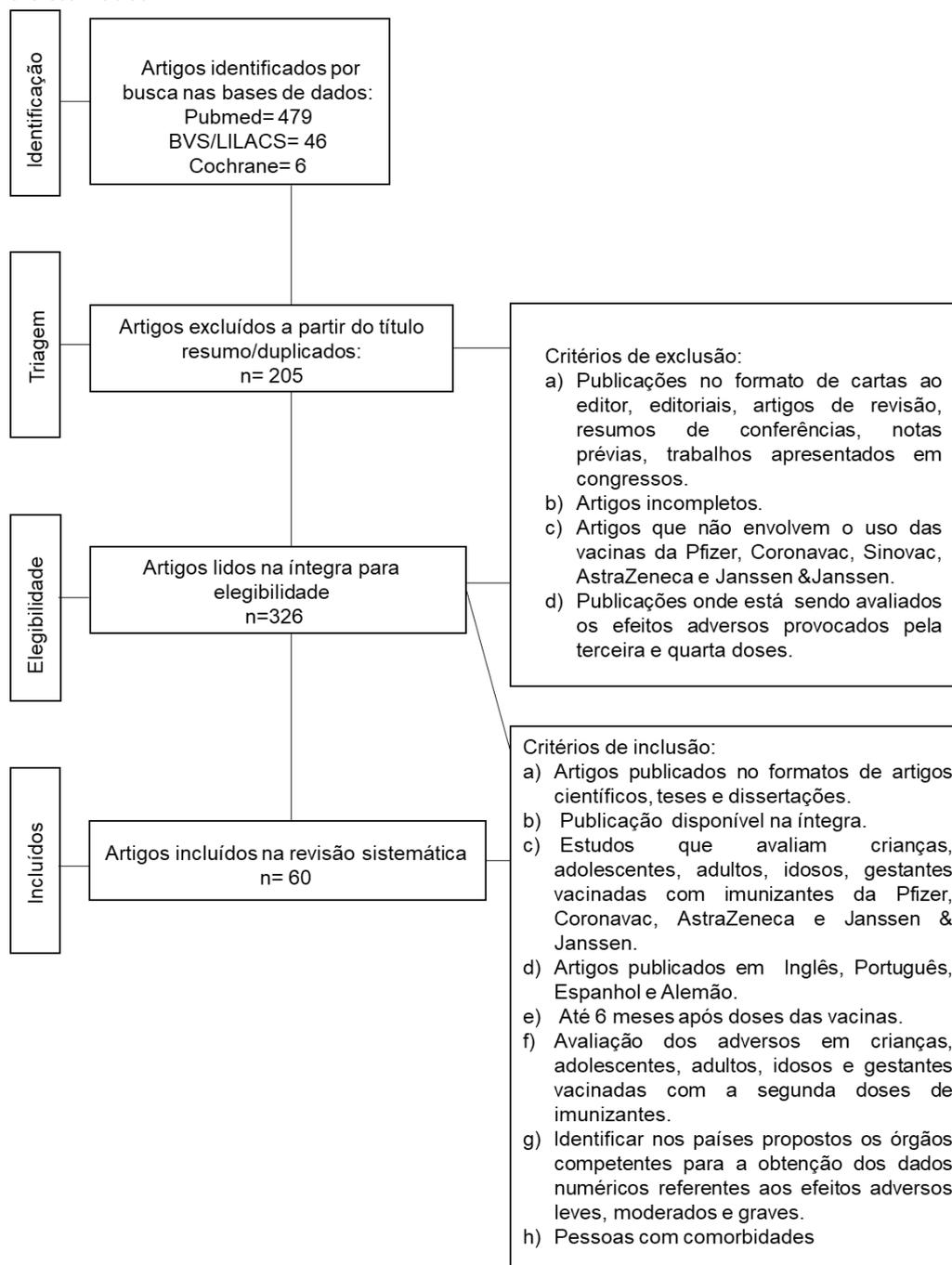


Tabela 4: Triagem final de artigos relatando manifestações clínicas cardiovasculares em indivíduos vacinados com as vacinas em uso no Brasil no período de 2020 a 2023.

Artigo	Refêrencia	N	N c/ efeito	Tipo de artigo	Vacina	n°Dose/ N de Indivíduo	Efeito Adverso	Sexo	Comorbidade	Idade	País
Myocarditis After BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination	Larson, K et al 2021	5	5	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1/1 e 2/4	Dor torácica/ miocardite	M	NI	40, 56, 26, 35 21	EUA Itália
Myocarditis After SARS-CoV-2 Vaccination: A VaccineInduced Reaction?	D'Angelo,T et al 2021	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite/ taquicardia	M	NI	30	Itália
Myopericarditis after messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccination in Adolescents 12 to 18 Years of Age	B. Das, B et al 2021	25	15	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1/1 e 2/24	Miopericardite	F/1 M/24	NI	12-18	EUA
Acute myocarditis associated with anti-COVID-19 vaccination	Nevet, A et al 2021	3	3	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite	M	NI	20, 29 24	Israel
A Case of Acute Pericarditis After COVID-19 Vaccination	Sonaglioni, A et al 2021	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Pericardite	F	NI	54	Itália

Myocarditis and pericarditis in association with COVID-19 mRNA vaccination: cases from a regional pharmacovigilance centre	Ioanna, I et al 2021	5	5	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite	F/2 M/3	Transplante renal, hipertensão, obesidade e diabetes tipo 2	17, 23, 38 88	Suíça
Acute Myopericarditis after COVID-19 Vaccine in Teenagers	Ambat, S et al 2021	2	2	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Dor torácica, miocardite e falta de ar	M	Doença de Willebrand, convulsões, deficit de atenção, asma, transtorno de ansiedade e síndrome de Lennox	16 17	EUA
A Late Presentation of COVID-19 VaccineInduced Myocarditis	Gautam, N et al 2021	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Dor torácica, miocardite	M	Diabetes tipo 2	66	EUA
Case report of acute myocarditis after administration of coronavirus disease 2019 vaccine in Japan	Ohnishi, M et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Dor torácica, miocardite	M	NI	26	Japão

Case Series of Myocarditis Following mRNA COVID Vaccine Compared to Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome: Multicenter Retrospective Study	Butbul Avie, Y et al 2022	9	9	S. de caso	Pfizer-BioNTech	1 e 2	Miocardite	M	NI	16-21	Israel
Cardiovascular Effects of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Adolescents	Mansanguan, S et al 2022	301	1	S. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite	F/99 M/202	Saudáveis/257, Asma, arlegia e rinite/44	13-18	Tailandia
Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination: A report of 7 cases	Ahmed, S et al 2022	5	5	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite	M	NI	17, 22, 16, 28 34	Iraque
Cardiac Tamponade After COVID-19 Vaccination	Hryniewicki, A et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1	Miocardite	M	Saudável	18	EUA
Myocarditis in children after COVID-19 vaccine	Othman, A et al 2022	3	3	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1/1 e 2/2	Miocardite	M	Saudável/2 Asma/1	16/2, 17/1	EUA
Cardiac magnetic resonance imaging of myocarditis and pericarditis following COVID-19 vaccination: a multicenter collection of 27 cases	Angelo Di Dedda, E et al 2022	21	7	R. de caso	Pfizer-BioNTech/18 Astrazeneca/3	2	Miocardite/pericardite	M	1 caso de autoimunidade e outras comorbidades não relacionadas	média 36	Itália

COVID-19 Vaccine-Induced Acute Perimyocarditis: A Case Report	Phogat, V et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite/pericardite	M	NI	19	EUA
Myocarditis and pericarditis following mRNA vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic disease patients: A single-center experience	Shreeya, P et al 2022	3	3	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1	Miocardite/pericardite	M/2 F/1	NI	29, 31 34	Austrália
Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series	Baumeier, C et al 2022	15	15	S. de caso	Pfizer-BioNTech/11 Astrazeneca/2 e Jansen (J&J) 2	2/1 e 1/1 Pfizer e 1/1 J&J	Mmiocardite 6 Pfizer /LVEF 15 choque cardiogenico 1 Fibrilação Atrial 1 J&J	M/9 F/6	NI	18-68	Alemanha
Cardiogenic shock temporally associated with COVID-19 vaccination after prior COVID-19 infection: A case report	Jean-Marie, E M. et al 2022	1	1	S. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Choque cardiogênico	M	NI	21	EUA
Myopericarditis following both BNT162b2 and NVX-CoV2373	Ahmad, S et al 2022	2	2	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite/miopericardite	M e F	Doença cardiovascular	25 26	Austrália
Acute Inflammatory Pericarditis following First Dose of COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Alshaikh, M et al 2022	1	1	R. de caso	Astrazeneca	1	Dor torácica/pericardite	M	Saudável	48	Arábia Saudita

Follow-up cardiac magnetic resonance in children with vaccine-associated myocarditis	Hadley, S et al 2022	15	3	S. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite	M e F	NI	< 19	Alemanha
CMR Imaging 6 Months After Myocarditis Associated with the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine	Amir, G et al 2022	15	4	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1/1 e 2/14	Miocardite	M	NI	14-19	Israel
Myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination: call for endomyocardial biopsy	Kiblboeck, D et al 2022	21	3	S. de caso	Pfizer-BioNTech	1 /1 e 2/2	Miocardite	M	NI	18, 22 38	Áustria
Fulminant myocarditis following coronavirus disease 2019 vaccination: a case report	Agdamag, A et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1	Miocardite e choque cardiogênico	F	NI	80	EUA
Type 1 Kounis Syndrome Induced by Inactivated SARS-COV-2 Vaccine	Özdemir, I et al 2022	1	1	R. de caso	CoronaVac	1	síndrome kounis	F	Asma e reações alérgicas	41	Turquia
Recurrent Kounis syndrome – a life-threatening event after COVID-19 vaccine administration	Fialho, I et al 2022	1	1	R. de caso	Astrazeneca	2	Síndrome kounis	M	NI	59	Portugal
COVID-19 mRNA Vaccination Mimicking Heart Attack in a Healthy 56-Year-Old Physician	Xinias et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Ataque cardíaco	M	NI	56	Grecia

Kounis syndrome following COVID-19 vaccination	Allam, C et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1	síndrome kounis	M	NI	64	Grecia
Frequent Premature Ventricular Contraction and Non-Sustained Ventricular Tachycardia After the SARS-CoV-2 Vaccination in Patient With Implantable Cardioverter Defibrillator Due to Acquired Long-QT Syndrome	Aiba, T et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Contração ventricular prematura e taquicardia ventricular não sustentada	F	Possui um cardioversor desfibrilador implantável, quando tinha 40 anos	46	Japão
Cardiovascular magnetic resonance findings in young adult patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination: a case series	Pat, Y et al 2021	4	4	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1/1 e 2/3	Miocardite	M	NI	22, 19, 37, 20	EUA
Myopericarditis in a previously healthy adolescent male following COVID-19 vaccination: A case report	Kelsey McLean e Tiffani J. Johnson 201	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miopericardite	M	Saudável	16	EUA

Case Report: Acute Fulminant Myocarditis and Cardiogenic Shock After Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccination Requiring Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation	Lim, T et al 2021	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite e choque cardiogenico	F	NI	38	Coreia do sul
Self-limited myocarditis presenting with chest pain and ST segment elevation in adolescents after vaccination with the BNT162b2 mRNA vaccine	Par, J et al 2021	2	2	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite	M	saudável	15 16	EUA
A Case Report for Myopericarditis after BNT162b2 COVID-19 mRNA Vaccination in a Korean Young Male	Kim, D et al 2021	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miopericardite	M	NI	29	Coreia do sul
Acute Coronary Tree Thrombosis After Vaccination for COVID-19	Tajstra, M et al 2021	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1	Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST de parede inferior	M	Câncer de próstata	86	Polonia
Cardiac Imaging of Acute Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccination	In-Cheol, K et al 2021	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite	M	NI	24	Coreia do sul

Acute ST-segment elevation myocardial infarction secondary to vaccine-induced immune thrombosis with thrombocytopenia (VITT)	Flower, L et al 2021	1	1	R. de caso	Astrazeneca	1	Infarto agudo do miocárdio	M	sem histórico cardíaco. Sua história médica era significativa apenas para tabagismo e ulceração gástrica prévia	40	Reino Unido
A COVID-Positive 52-Year-Old Man Presented With Venous Thromboembolism and Disseminated Intravascular Coagulation Following Johnson & Johnson Vaccination: A Case-Study	Omar Shazley e Moudar Alshazley 2022	1	1	R. de caso	Janssen (J&J)	NI	Trombo-embolismo e Coagulação Intravascular Disseminada	M	Paciente positivo para Covid-19 - hipertensão, hiperlipidemia, obesidade, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e diabetes melito não dependente de insulina (DMNID), ex tabagista	52	NI
Heart failure secondary to myocarditis after SARS-CoV-2 reinfection: a case report	Riedel, P et al 2021	1	1	R. de caso	CoronaVac	2	Insuficiência cardíaca secundária a miocardite	M	diabético tipo II, com histórico de infecção por SARS-CoV-2,	47	NI
Transient but recurrent complete heart block in a patient after COVID-19 vaccination – A case report	Etienne, H et al. 2021	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Bloqueio Artioventricular	F	NI	74	Bélgica

Clinical presentation and cardiac imaging findings in patient cases of perimyocarditis and pericarditis with a temporal association to SARS-CoV-2 vaccination	Pedersen et al. 2022	8	8	S. de caso	Pfizer-BioNTech/7 e Janssen (J&)/1	1/3, 2/5 Pfizer e 1 Janssen	Pericardite e miocardite	M	NI	16-36	Dinamarca
Case Report: Myocarditis Associated With COVID-19 mRNA Vaccination Following Myocarditis Associated With Campylobacter Jejuni	Kojima et al. 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite	M	Miocardite 3 anos antes da vacina por Campylobacter jejuni	17	Japão
Fulminant Myocarditis 24 Days after Coronavirus Disease Messenger Ribonucleic Acid Vaccination	Kawano et al. 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite	F	NI	60	Japão
Takotsubo syndrome after BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine: Emotional or causative relationship	Tedeschi, A et al. 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1	Takotsubo	F	várias cardiopatias	71	NI
Complete AV Block in Vaccinated COVID-19 Patient	Lee, K. et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Bloqueio Artioventricular	M	várias cardiopatias	84	China

A Case of Heart Transplantation for Fulminant Myocarditis After ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination	Kim S et al 2022	1	1	R. de caso	Astrazeneca	2	Miocardite	F	NI	63	Coreia do sul
Overlapping Myocarditis and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome After COVID-19 Messenger RNA Vaccination: A Case Report	Sanada, Y et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite leve e POST	M	NI	13	Japão
Spontaneous (dumbbell-shaped) coronary artery pseudoaneurysm after COVID-19 vaccination	Kim, J et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Pseudoaneurisma da artéria coronária	M	implante de stent coronário	76	Coreia do Sul
Short-term outcome of late gadolinium changes detected on cardiovascular magnetic resonance imaging following coronavirus disease 2019 Pfizer/BioNTech vaccine-related myocarditis in adolescents	Krupickova, S et al 2022	5	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1/3 e 2/2	Miocardite	M e F	NI	<18	Inglaterra

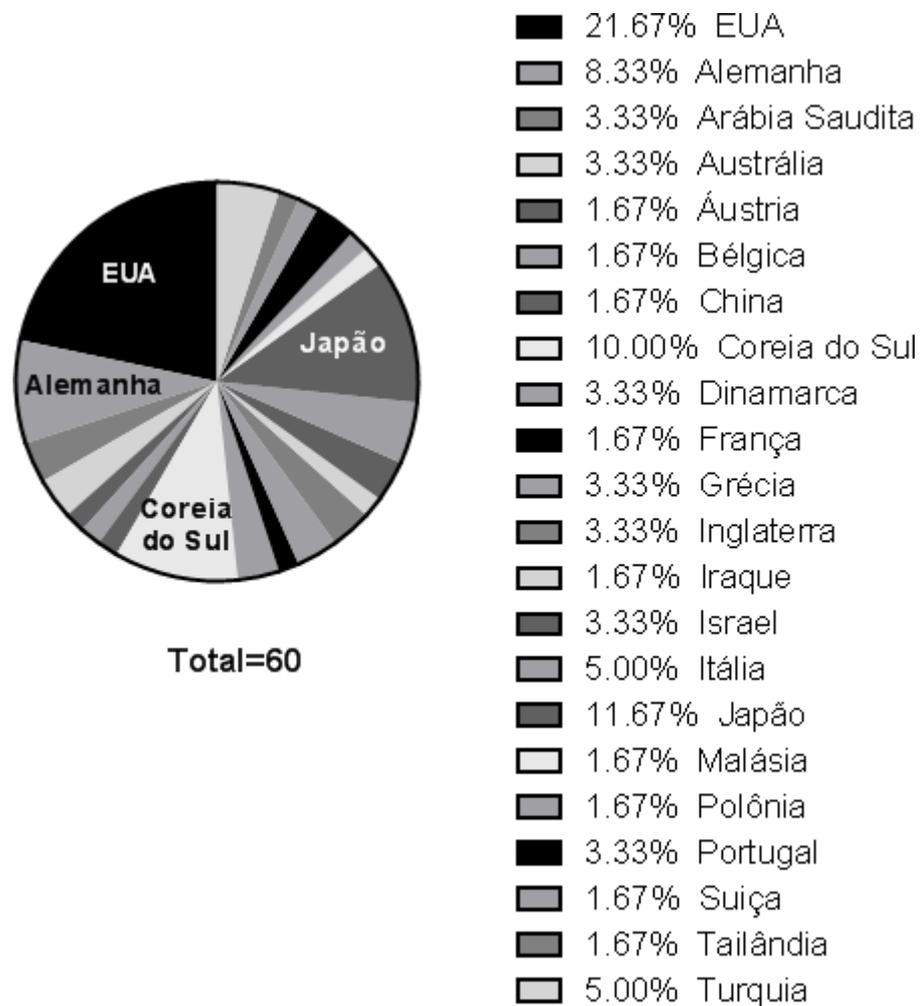
Serial histopathologic assessment of fulminant myocarditis after the first mRNA COVID-19 vaccine dose	iroshi Koiwaya, H et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1	Miocardite	M	NI	77	Japão
COVID-19 mRNA Vaccine-Associated Myocarditis	Kyaw, H et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite	M	Saudável	24	EUA
Giant cell myocarditis after first dose of BNT162b2 – a case report	Hirsch, V et al 2022	1	1	Relato de caso	Pfizer-BioNTech	1	Miocardite	M	NI	32	Alemanha
Severe myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination in a 49-year-old woman	Olmos, C et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1	Miocardite	F	Hipotireoidismo	49	NI
First Identified Case of Fatal Fulminant Necrotizing Eosinophilic Myocarditis Following the Initial Dose of the Pfizer-BioNTech mRNA COVID-19 Vaccine (BNT162b2, Comirnaty): an Extremely Rare Idiosyncratic Hypersensitivity Reaction	Ameratunga, R et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1	Miocardite necrosante/Óbito	F	Doença autoimune	57	NI

Cardiomyopathy following COVID-19 vaccination in a patient with systemic lupus erythematosus	Bhullar, A et al 2021	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite	F	Lupus eritematoso	42	Malásia
ATAK Complex (Adrenaline, Takotsubo, Anaphylaxis, and Kounis Hypersensitivity-Associated Coronary Syndrome) after COVID-19 Vaccination and Review of the Literature	Minciullo, P et al	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	1	ATAK complex	F	NI	54	Itália
Admission and follow-up cardiac magnetic resonance imaging findings in BNT162b2 Vaccine- Related myocarditis in adolescents	Özen, S et al 2023	9	9	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miopericardite	M	NI	14-17	Turquia
Acute Perimyocarditis in an Adolescent Japanese Male after a Booster Dose of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine	Yusuke et al 2022	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Perimiocardite	M	NI	14	Japão
Acute Myocarditis after COVID-19 vaccination: A case report	Bibhut, B. Das et al 2021	1	1	R. de caso	Pfizer-BioNTech	2	Miocardite	M	NI	19	França

R. de caso = relato de caso; S de caso= serie de casos; F= feminino; M= masculino; NI=não identificado: N c/ N c efeito= número de casos/ número de casos com manifestação clínica e LVEF (do inglês *Left Ventricular Ejection Fraction*)

A maior parte dos estudos encontrados eram relatos de casos (53), ora isolados, ora em pequenos grupos, mas também selecionamos alguns estudos de série de casos (7). Relatos feitos nos EUA formaram a maioria dos trabalhos aqui descritos (21,67%), seguidos por Japão (11,67%), Coreia do Sul (10%) e Alemanha (8,33%). Também foi possível encontrar artigos em outros países, porém nenhum na África, América do Sul ou Central (Tabela 4, Figura 7)

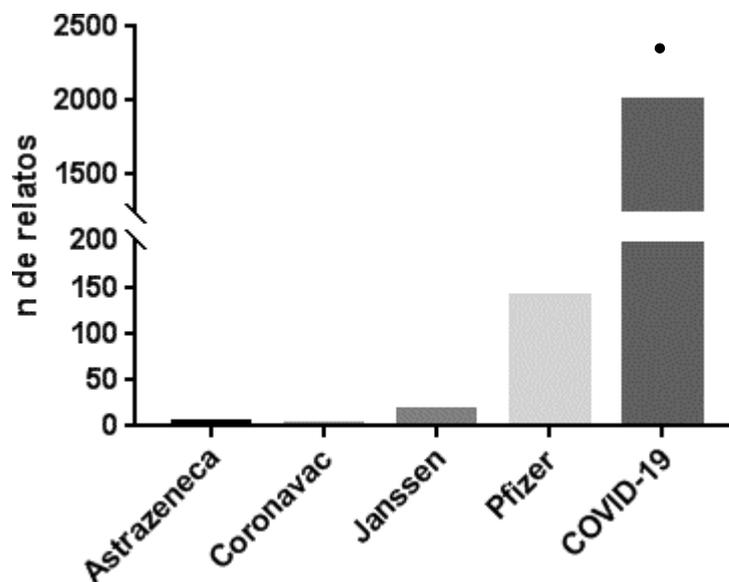
Figura 7: Distribuição por países dos artigos encontrados relatando casos de manifestações cardiovasculares após vacinação contra COVID-19 no período de 2020 a 2023. Valores em percentagem de um total de 60 artigos.



4.1 Manifestações clínicas cardiovasculares relatadas

As mais diversas manifestações clínicas cardiovasculares foram relatadas. Ao analisar a frequência de relatos por vacina, observamos uma incidência maior de casos em pessoas vacinadas com a vacina Pfizer/Biontech em comparação com as outras três. Contudo, segundo a revisão sistemática feita por (Omidi et al, 2021), relatos de manifestações cardiovasculares em pacientes infectados com o SARS- CoV-2 foram numericamente muito mais frequentes (Figura 8).

Figura 8: Manifestações clínicas cardiovasculares após vacinação e em pacientes com COVID-19.

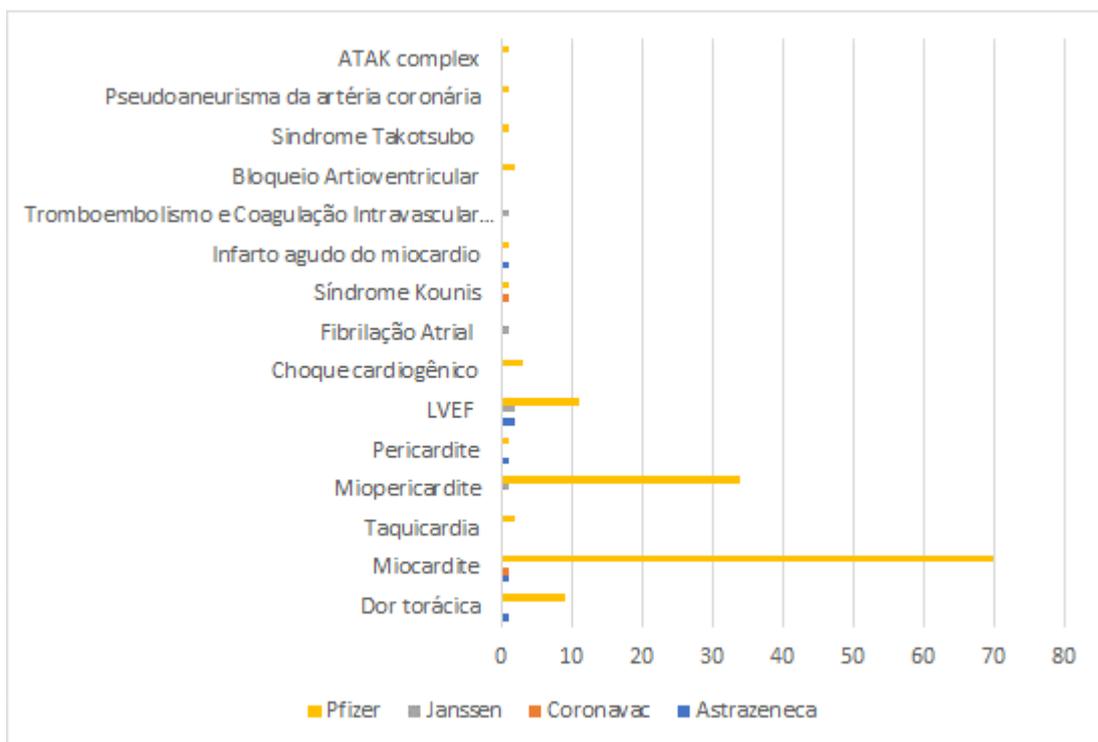


- dados referentes a pacientes de COVID-19 relatados por Omidi e colaboradores (2021).

Diversas manifestações clínicas descritas foram encontradas nos artigos triados aqui, sendo consideradas pelos autores como leve a moderadas. Dentre as manifestações clínicas, as mais frequentes foram: miocardites, seguida de miopericardite e LVEF (do inglês *Left Ventricular Ejection Fraction*). Essas manifestações foram observadas em indivíduos vacinados em sua maioria com a vacina Pfizer/Biontech, mas também com a Jansen J&J e a AstraZeneca.

Embora relatos em indivíduos manifestando doenças cardíacas pós vacinação com Coronavac sejam escassos, alguns relatos dentro de nossa triagem foram encontrados. No entanto nenhuma manifestação clínica prevalente pode ser observada em indivíduos que tomaram Coronavac, Jansen ou Astrazeneca de acordo com os dados obtidos nesse estudo(Figura 9).

Figura 9: Número de casos de manifestações clínicas descritas nos artigos encontrados versus vacinas em uso no Brasil



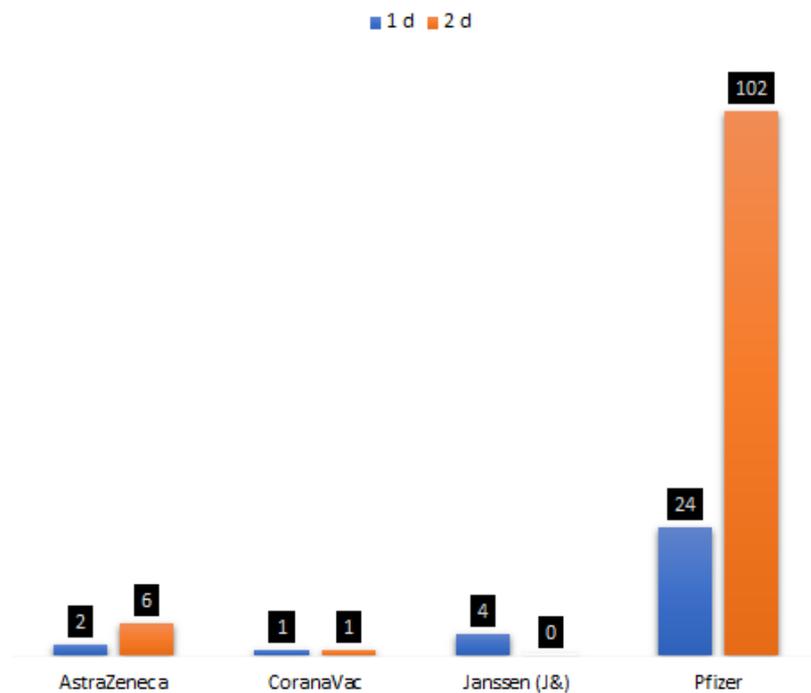
* ATAK=do inglês *Adrenaline, Takotsubo, Anaphylaxis, and Kounis Hypersensitivity-Associated Coronary Syndrome*; LVEF = do inglês *Left Ventricular Ejection Fraction*

4.2 Frequência de manifestações clínicas após uma ou duas doses.

Outra pergunta que norteou esse trabalho foi verificar se havia alguma relação entre a dose da vacinação e o relato de casos de manifestações cardiovasculares. Para responder tal pergunta, foi realizado um gráfico de

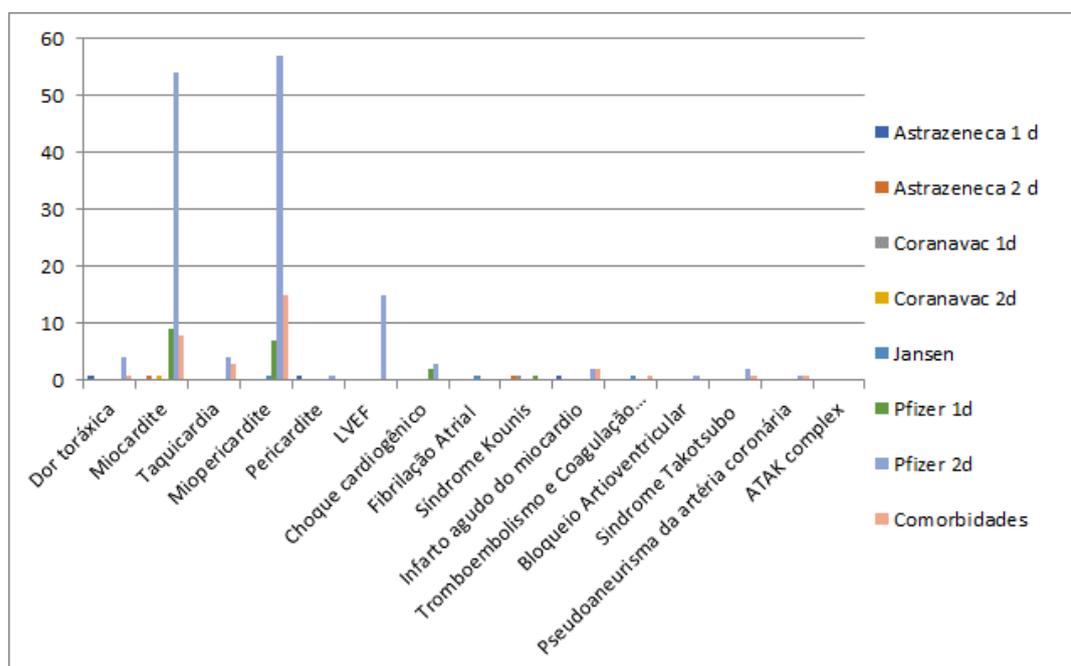
contingência, onde pudemos evidenciar duas situações. No caso da vacina Pfizer/Biontech a vasta maioria dos relatos se deram após duas doses da vacina, cerca de 80% dos casos. Já as outras vacinas os relatos ocorreram tanto após a primeira quanto após a segunda dose. No caso da Jansen, sendo essa vacina na época administrada em dose única, naturalmente não houve relato referente a uma segunda dose (Figura 10).

Figura 10: Relatos de casos x doses de vacinas



Sendo o maior número de relatos em indivíduos vacinados com 2 doses de vacina, exceto a da Jansen, fica a pergunta se seria possível observar alguma diferença na frequência de manifestações clínicas em relação as doses das vacinas. Novamente, a manifestação mais frequente foi a miopericardite, seguida por miocardite e LVEF em indivíduos que receberam 2 doses de vacina. No entanto, cerca de 21 relatos foram relacionados a indivíduos com comorbidades anteriores a vacinação. Quando colocados os relatos de comorbidade versus as manifestações clínicas, foi possível observar que a maioria de indivíduos com comorbidades diversas apresentaram miopericardite, seguido por miocardite (Figura 11).

Figura 11: Frequência de manifestações clínicas e doses das diferentes vacinas



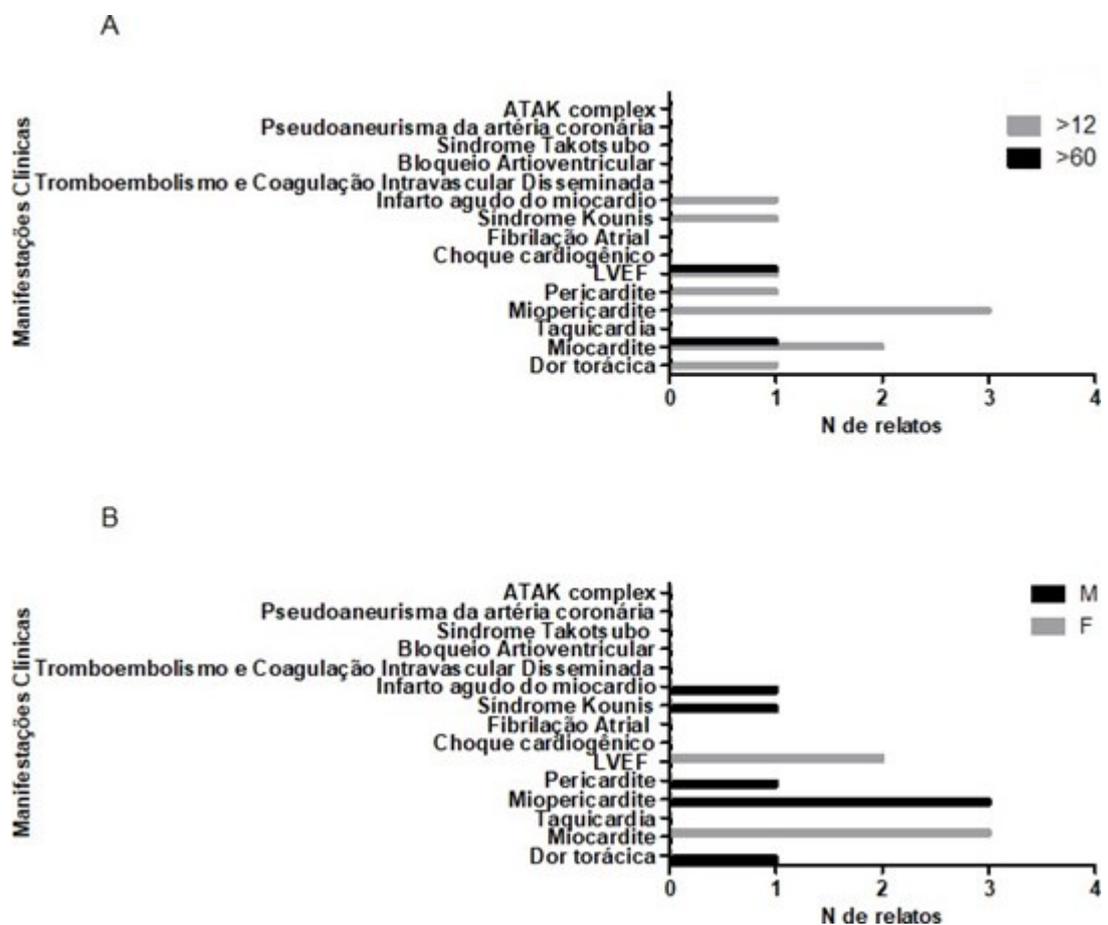
4.3. Frequência de manifestações clínicas em relação a gênero e faixa etária

O passo seguinte foi avaliar se existiu uma prevalência das manifestações clínicas cardiovasculares encontradas e vacinas em relação ao gênero e faixa etária dos indivíduos. Para investigar tal fim, manifestações clínicas versus faixa etária ou versus gênero foram analisadas por vacina. A faixa etária foi determinada de acordo com a determinação das doses de vacina (<12 anos dose infantil, > de 12 anos dose adulta e > de 60 anos idosos).

Em relação aos indivíduos vacinados com a Astrazeneca, das 15 manifestações clínicas cardiovasculares encontradas, houve relatos em sete destas, sendo as mais prevalentes miopericardite, miocardite e LVEF em indivíduos maiores de 12 e em idosos (>60 anos), não tendo sido relatado, dentro de nossas condições de estudo, manifestações em crianças (<12), (Figura 12a). Em relação ao gênero, observamos que no caso de miocardite (3) e LVEF (2) os relatos aconteceram no sexo feminino, enquanto

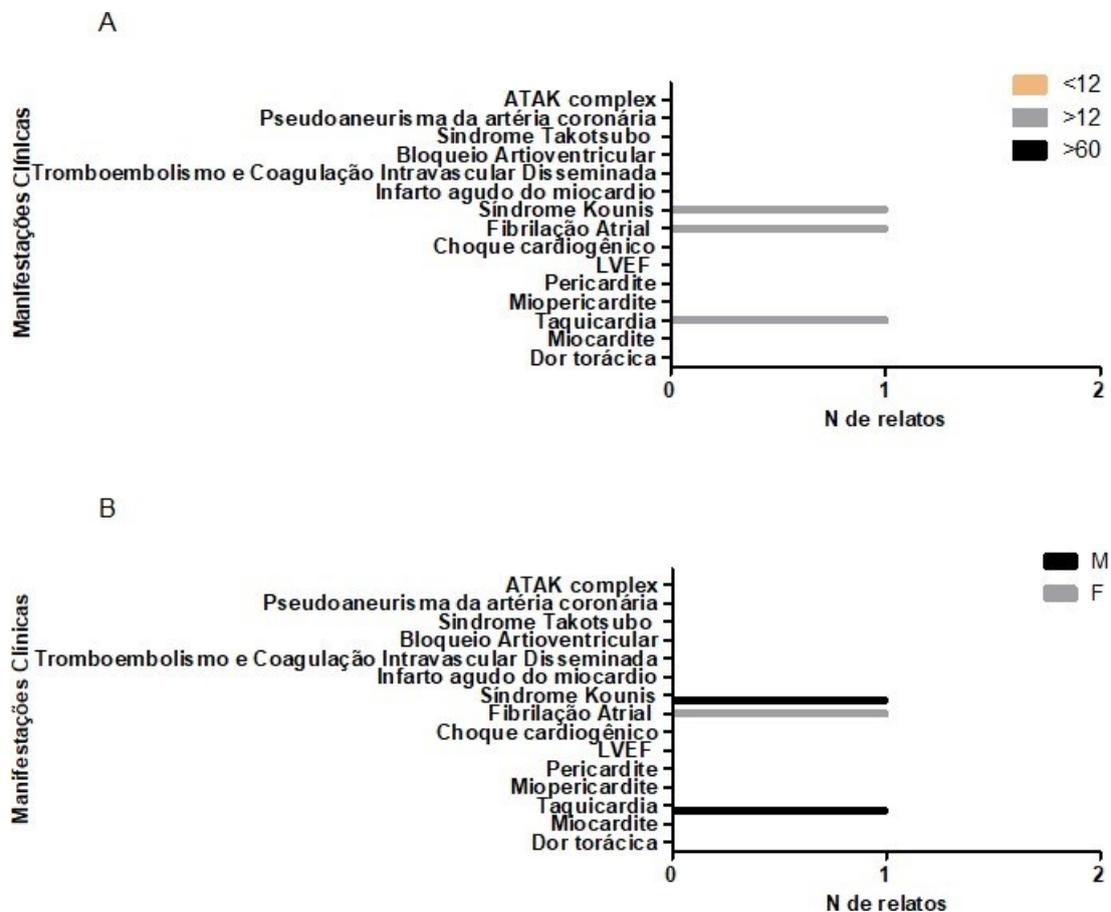
miopericardite (3) ocorreu no sexo masculino para essa vacina. O número total de homens e mulheres relatados para todas as vacinas foi de 81 e 23 respectivamente. Dessa forma, o n de indivíduos com manifestações clínicas que receberam a vacina Astrazeneca representaram cerca de 8% dos relatos analisados nesse trabalho.

Figura 12: Manifestações clínicas versus idade e sexo. Indivíduos vacinados com a vacina Astrazeneca. A figura (A) mostra o número de relatos em indivíduos >12 e > 60. A figura (B) mostra o número de relatos em indivíduos do sexo feminino e masculino



Do total de 104 indivíduos com alguma manifestação clínica, apenas 2 haviam tomado a vacina Coronavac. Estes foram indivíduos maiores de 12 anos, sendo um homem e uma mulher. As manifestações relatadas aqui foram: síndrome de Kounis, fibrilação atrial e taquicardia. O homem apresentou a síndrome de Kounis e fibrilação atrial, enquanto a mulher teve taquicardia (Figura 13).

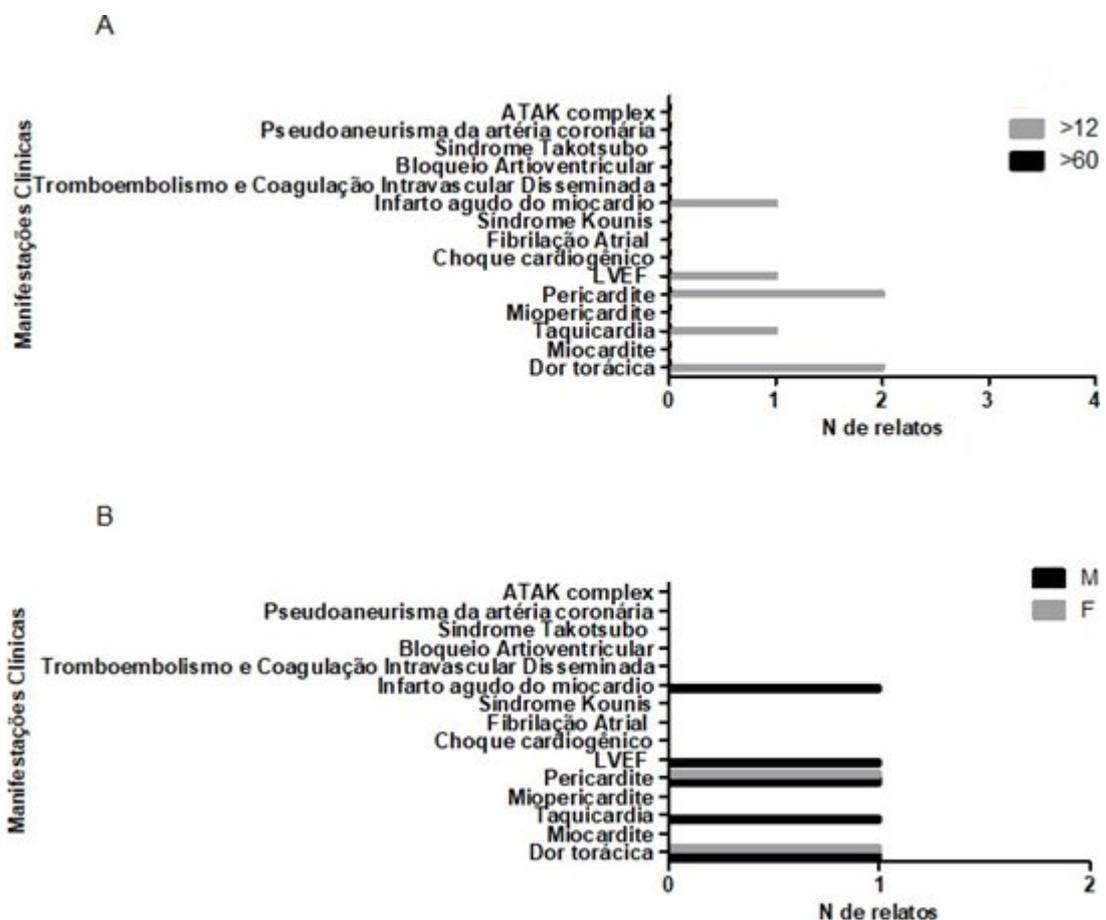
Figura 13: Manifestações clínicas versus idade e sexo. Indivíduos vacinados com a vacina Coronavac. A figura (A) mostra o número de relatos em indivíduos <12, >12 e > 60. A figura (B) mostra o número de relatos em indivíduos do sexo feminino e masculino.



Novamente, relatos em indivíduos vacinados com Jansen foram escassos, dentro dos parâmetros desta revisão sistemática. Um total de 5 manifestações clínicas foram relatadas, sendo elas: infarto do miocárdio, LVEF, pericardite, taquicardia e dor torácica. Todos os relatos foram em indivíduos

maiores de 12 anos. Quanto ao gênero, o indivíduo do sexo feminino apresentou dor torácica e pericardite. Todas as outras manifestações foram em indivíduos do sexo masculino, um total de 3 indivíduos. Desta forma, com um total de 4 pacientes, os casos com essa vacina totalizaram cerca de 3% dos casos avaliados nessa dissertação (Figura 14).

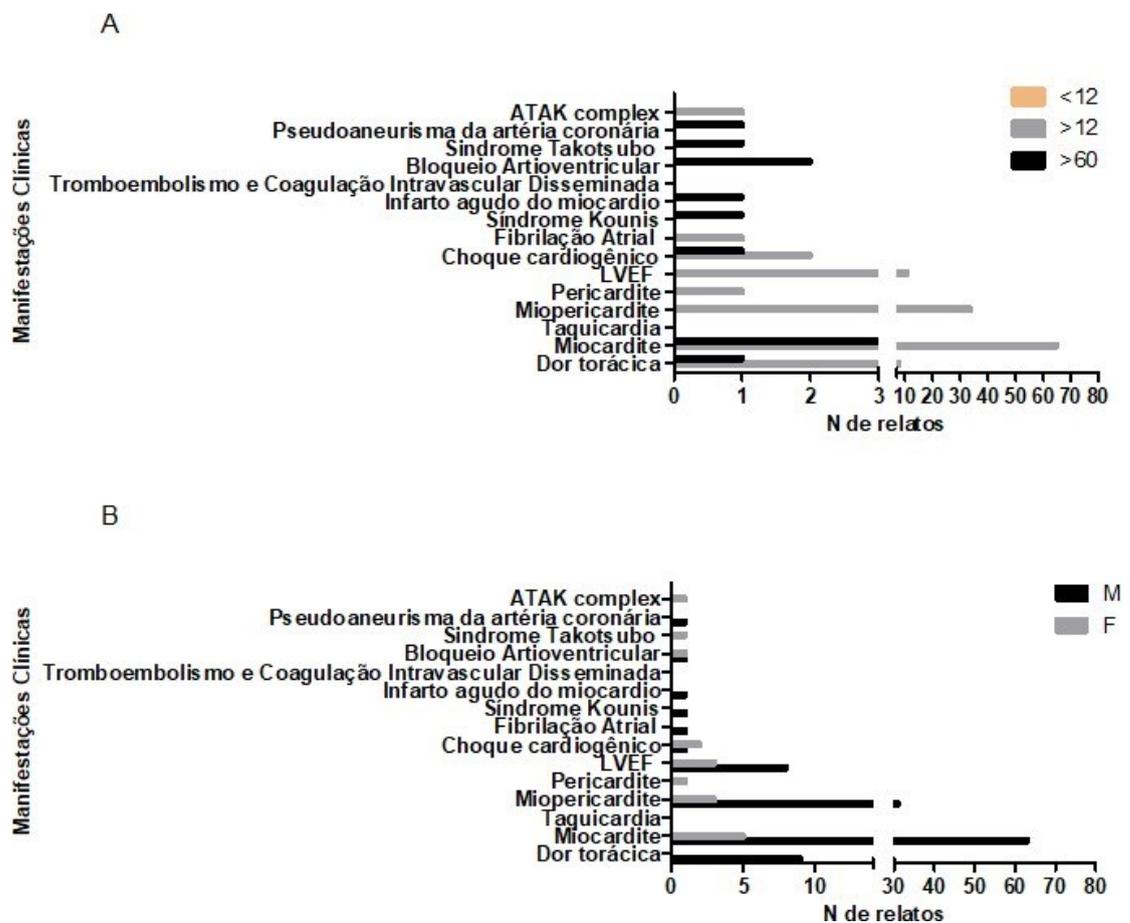
Figura 14: Manifestações clínicas versus idade e sexo. Indivíduos vacinados com a vacina Janssen. A figura (A) mostra o número de relatos em indivíduos >12 e >60. A figura (B) mostra o número de relatos em indivíduos do sexo feminino e masculino.



Partindo de uma quantidade maior de relatos, a avaliação dos dados obtidos com indivíduos vacinados com a vacina da Pfizer/Biontech foi conseqüentemente mais abrangente, compreendendo cerca de 85% dos

indivíduos analisados nos 60 artigos que foram selecionados pelos critérios de inclusão utilizados nessa revisão. Apenas duas manifestações clínicas não foram relatadas em indivíduos que tomaram Pfizer/Biontech, sendo estas tromboembolismo e coagulação intravascular disseminada e taquicardia. Todas as outras houve pelo menos 1 relato, sendo que a maioria desses foram em indivíduos maiores que 12 anos. Quanto ao sexo dos indivíduos, a maior parte foram homens. As manifestações mais frequentes foram miocardites, seguido por miopericardite e LVEF (Figura 15).

Figura 15: Manifestações clínicas versus idade e sexo. Indivíduos vacinados com a vacina Pfizer. A figura (A) mostra o número de relatos em indivíduos <12, >12 e >60. A figura (B) mostra o número de relatos em indivíduos do sexo feminino e masculino.



5. DISCUSSÃO

Não há nenhuma dúvida, do ponto de vista científico, quanto ao fato das vacinas que estão em uso tanto no Brasil quanto no mundo tenham sido e sejam eficazes na prevenção da COVID-19 grave e que a vacinação mudou o curso da pandemia, evitando mais de 20 milhões de óbitos apenas no primeiro ano de sua distribuição, conforme demonstrado matematicamente por (Watson et al 2022). No entanto, a distribuição desigual de vacinas pelo mundo, a desinformação gerada por grupos negacionistas e inação de muitos governantes fez com que cenários terríveis fossem testemunhados durante o ano de 2021, mesmo com a vacinação em andamento (Malta et al., 2021).

Contudo a pergunta que norteou esta revisão de escopo, a relembrar “As vacinas Coronavac, Astrazeneca, Jansen e Pfizer-BioNTech, utilizadas na campanha de vacinação contra a Covid-19 no Brasil promovem eventos adversos cardíacos?”, surgiu no ano de 2020 quando se iniciou este projeto, por conta de relatos, cada vez mais utilizados em canais negacionistas, do surgimento de doenças cardiovasculares logo após a vacinação, principalmente após a segunda dose. Efeitos adversos como formação de trombos, embora tenham sido considerados raros e a agência europeia de medicamentos (EMA) tenha repercutido que o benefício da vacina era maior que o risco, foram razão para que muitos países-membros da comunidade comum europeia retirassem a vacina AstraZeneca de circulação em seu território (Konstantinides, 2021). Esse fato ressalta a importância de estudos abrangentes que auxiliem tanto na tomada de decisões de políticas públicas quanto na visão científica da relação segurança versus benefício de vacinas em geral.

Nessa dissertação, utilizando a metodologia de revisão de escopo e concentrando a procura em três bases de dados, foi possível triar 60 artigos contendo 104 indivíduos com manifestações clínicas cardiovasculares após vacinação. Como esses estudos envolviam relato de casos e série de casos não foi possível fazer uma razão de incidência para que se possa estimar o risco-benefício. Entretanto, ao pensar que segundo a OMS mais de 5 bilhões de

peças estão com as doses completas de vacinas (WHO Dashboard, 2023), as manifestações clínicas cardiovasculares que foram relatadas nos 60 artigos lidos aqui, estando ou não relacionadas a vacinação, seriam eventos raros.

Al-Ali e colaboradores publicaram em 2022 uma revisão sistemática onde relatos de efeitos adversos cardiovasculares e hematológicos após vacinação, no período de 2020 a 2021, com as 4 vacinas abrangidas nessa dissertação, foram investigados. Esse estudo incluiu dados de pacientes que tiveram manifestações clínicas cardiovasculares e hematológicas. Os autores triaram 99 estudos, incluindo 52 relatos de casos, 41 série de casos e estudos também de coortes retrospectivos e dois estudos observacionais (AL-RASBI et al., 2022). No presente trabalho não foram inseridos estudos retrospectivos, a fim de reduzir a duplicação de dados. Mesmo com a diferença de base de dados avaliada pela revisão de Al-Ali et al (2022) e a aqui descrita, os resultados obtidos se assemelham, tendo os dois trabalhos apontado injúrias cardíacas, sem relacionar diretamente com as vacinas em questão. Os relatos de indivíduos com problemas cardíacos que foram vacinados com a Astrazeneca e Pfizer no estudo de Al-Ali et al., (2022) foram maioria quando comparados com indivíduos vacinados com Jansen J&J ou Coronavac, bem como nesse trabalho, onde a maior quantidade de relatos ocorreu em indivíduos vacinados com Pfizer, seguido por Astrazeneca. Novamente, uma razão matemática para aferir a incidência não pode ser dada com base em relatos clínicos. Contudo, outros estudos apontaram que a incidência de pacientes com COVID-19 hospitalizados com problemas cardíacos chegava a cerca de 20% dos casos (Li et al., 2020; Shi et al., 2020). Utilizando esses dados e os dados de indivíduos vacinados, Al-Ali et al. (2022) intuíram com os dados obtidos por eles o risco de problemas cardíacos e hematológicos e chegaram à conclusão de que este risco seria de 0,000001% (3174/3.09 bilhão). Se partíssemos do mesmo pressuposto e incluíssemos todos os relatos encontrados (104) e fizéssemos um cálculo dividindo esses relatos pelo número de vacinados, atingiríamos um percentual ainda menor. Entretanto, entendemos que não consideramos estudos retrospectivos e deveríamos aumentar também nossa busca em base de dados como por exemplo CDC ou VAERS (do inglês *Center*

of Disease Control and Prevention and Vaccines Adverse Effects Reporting, respectivamente) para que pudéssemos averiguar com maior grau de segurança a incidência desse tipo de manifestação clínica pós vacinação.

Quanto a demografia de nossos resultados, foi observado que a maioria dos relatos se deu em indivíduos adultos e homens quando avaliados casos de problemas cardíacos, na maioria miocardites conjuntamente ou separadamente de pericardites. A primeira questão a ser levantada é que miocardites e pericardites ou as duas em conjunto são de fato mais comuns em homens na faixa etária de 16 a 30 anos quando comparado a mulheres em qualquer faixa de idade (Pillay et al., 2022). Em seguida após a segunda dose, o risco não aparentou ser maior do que o já estimado antes (Pillay et al., 2022; Yechezkel et al., 2023). Novamente, sendo esses efeitos raros e havendo uma predisposição do grupo aonde esses foram mais presentes, a relação causa-efeito fica a ser comprovada. Entretanto, os próprios fabricantes das vacinas citam miocardites como raros eventos em sua bula (Anexos).

Outra questão demográfica que ficou muito clara no estudo foi a falta de relatos vistos no continente africano e na América do Sul. Na primeira triagem feita encontramos relatos na América do Sul, mas esses foram excluídos, pois tratava-se de revisões sistemáticas, não abordavam as vacinas em questão, não eram estudos sobre efeitos adversos cardiovasculares ou eram estudos envolvendo três doses das vacinas. No entanto, relatos no continente africano não foram detectados em nenhuma triagem. Embora os bancos de dados utilizados aqui sejam extremamente confiáveis e utilizados na ampla maioria dos estudos sistemáticos, pode haver de fato uma exclusão quando não inseridos bancos de dados diretamente ligados a OMS, por exemplo a VAERS. Essa questão será abordada na continuidade desse trabalho.

6. CONCLUSÃO

Ao final deste trabalho, foi possível concluir que: as vacinas utilizadas no Brasil são seguras; nenhum dos artigos incluídos demonstraram uma relação direta de causa-efeito das vacinas; as manifestações cardiovasculares relatadas foram reversíveis em todos os casos, a exceção de um que, no entanto, era de um indivíduo com comorbidade. Também pudemos concluir que houve uma tendência ao surgimento de miocardites em homens maiores de 12 anos de idade após vacinação com a vacina de RNAm, mesmo que sendo um evento raro quando comparada a quantidade de doses mundialmente aplicadas e reversível nos casos aqui relatados. Vale ressaltar que este achado está em plena concordância com o que se encontra descrito na bula da vacina. Também se conclui que a maioria dos relatos encontrados foram nos EUA e este fato sugere que a maior quantidade de relatos com vacina Pfizer/Biontech possa estar relacionado com o fato desta vacina ter sido amplamente aplicada neste país em comparação com as outras vacinas avaliadas aqui.

Com as avaliações feitas até o final da confecção deste trabalho observamos a necessidade de ampliar por um lado os bancos de dados e com isso avaliar mais países, bem como revisar outros relatos de efeitos adversos não cardiovasculares e acrescentar a revisão sistemática de relatos em pacientes infectados com COVID-19, a fim de avaliarmos melhor a questão de risco-benefício. Além disso, a vacina bivalente da Pfizer/Biontech e a vacina RNAm da Moderna também serão acrescentadas. Vamos investigar se há relatos sobre efeitos adversos após a vacinação praticada no Brasil e por fim, faremos uma revisão sistemática da resposta imunológica após vacinação heteróloga.

7 REFERÊNCIAS

- Agdamag, A. C. C., Gonzalez, D., Carlson, K., Konety, S., Mcdonald, W. C., Martin, C. M., Maharaj, V., & Alexy, T. (2022). Fulminant myocarditis following coronavirus disease 2019 vaccination: A case report. *European Heart Journal-Case Reports*, 6(1). <https://doi.org/10.1093/EHJCR/YTAC007>
- Ahmad, S., Yuson, C., Le, A., & Hissaria, P. (2022). Myopericarditis following both BNT162b2 and NVX-CoV2373. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/S13223-022-00750-7>
- Ahmed, S. K. (2022). Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination: A report of 7 cases. *Annals of Medicine and Surgery*, 77. <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2022.103657>
- Aiba, T., Ishibashi, K., Hattori, K., Wada, M., Ueda, N., Miyazaki, Y., Wakamiya, A., Yamagata, K., Inoue, Y., Miyamoto, K., Nagase, S., & Kusano, K. (2021). Frequent premature ventricular contraction and non-sustained ventricular tachycardia after the SARS-CoV-2 vaccination in patient with implantable cardioverter defibrillator due to acquired long-QT syndrome. *Circulation Journal*, 85(11), 2117. <https://doi.org/10.1253/CIRCJ.CJ-21-0515>
- Al-Ali, D., Elshafeey, A., Mushannen, M., Kawas, H., Shafiq, A., Mhaimed, N., Mhaimed, O., Mhaimed, N., Zeghlache, R., Salameh, M., Paul, P., Homssi, M., Mohammed, I., Narangoli, A., Yagan, L., Khanjar, B., Laws, S., Elshazly, M.B., & Zakaria, D. (2022). Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. In *Journal of Cellular and Molecular Medicine* (Vol. 26, Issue 3, pp. 636–653). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17137>
- Aljohani, O. A., Arcilla, L., Kaushik, N., Cresalia, N. M., Li, B., Edwell, A. A., Ramirez, A. M., & Anwar, S. (2022). Myocarditis in children after COVID-19 vaccine. *Annals of Pediatric Cardiology*, 15(3), 280–283. https://doi.org/10.4103/APC.APC_135_21
- Allam, C., Kounis, N. G., Chlawit, R., Saouma, M., & Badaoui, G. (2022). Kounis syndrome following COVID-19 vaccination. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 35(3), 369–370. <https://doi.org/10.1080/08998280.2022.2034226>
- Al-Rasbi, S., Al-Mqbal, J. S., Al-Farsi, R., Al Shukaili, M. A., Al-Riyami, M. H., Al Falahi, Z., Al Farhan, H., & Al Alawi, A. M. (2022). Myocarditis, Pulmonary Hemorrhage, and Extensive Myositis with Rhabdomyolysis 12 Days After First Dose of Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: A Case Report. *American Journal of Case Reports*, 23(1). <https://doi.org/10.12659/AJCR.934399>
- Alshaikh, M., Muharib, A., Alshehri, R., Alshoaibi, A., Qattee, M., & AlOtaiby, S. (2022). Acute Inflammatory Pericarditis following First Dose of COVID-19 Vaccine (AstraZeneca). *Case Reports in Cardiology*, 2022, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2022/9509023>
- Ambati, S., Colon, M., Mihic, M., Sanchez, J., & Bakar, A. (2021). Acute Myopericarditis after COVID-19 Vaccine in Teenagers. *Case Reports in Cardiology*, 2021, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2021/8268755>

Ameratunga, R., Woon, S. T., Sheppard, M. N., Garland, J., Ondruschka, B., Wong, C. X., Stewart, R. A. H., Tatley, M., Stables, S. R., & Tse, R. D. (2022). First Identified Case of Fatal Fulminant Necrotizing Eosinophilic Myocarditis Following the Initial Dose of the Pfizer-BioNTech mRNA COVID-19 Vaccine (BNT162b2, Comirnaty): an Extremely Rare Idiosyncratic Hypersensitivity Reaction. *Journal of Clinical Immunology*, 42(3), 441–447. <https://doi.org/10.1007/S10875-021-01187-0>

Amir, G., Rotstein, A., Razon, Y., Beyersdorf, G. B., Barak–Corren, Y., Godfrey, M. E., Lakovsky, Y., Yaeger-Yarom, G., Yarden-Bilavsky, H., & Birk, E. (2022). CMR Imaging 6 Months After Myocarditis Associated with the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *Pediatric Cardiology*, 43(7), 1522–1529. <https://doi.org/10.1007/S00246-022-02878-0>

Anvisa aprova uso emergencial da vacina da Janssen. (n.d.). Retrieved April 25, 2023, from <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/03/anvisa-aprova-uso-emergencial-da-vacina-da-janssen>

Após Reino Unido, outros países anunciam vacinação contra a Covid-19 ainda este mês-PEBMED. (n.d.). Retrieved April 25, 2023, from <https://pebmed.com.br/apos-reino-unido-outros-paises-anunciam-vacinacao-contra-a-covid-19-ainda-este-mes/>

Arksey, H., & O'Malley, L. (2007). Scoping studies: towards a methodological framework. *https://Doi.Org/10.1080/1364557032000119616*, 8(1), 19–32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>

Attaway, A. H., Scheraga, R. G., Bhimraj, A., Biehl, M., & Hatipoğ Lu, U. (2021). Severe covid-19 pneumonia: Pathogenesis and clinical management. *The BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n436>

Baumeier, C., Aleshcheva, G., Harms, D., Gross, U., Hamm, C., Assmus, B., Westenfeld, R., Kelm, M., Rammos, S., Wenzel, P., Münzel, T., Elsässer, A., Gailani, M., Perings, C., Bourakkadi, A., Flesch, M., Kempf, T., Bauersachs, J., Escher, F., & Schultheiss, H. P. (2022). Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13). <https://doi.org/10.3390/IJMS23136940>

Benvenuto, D., Giovanetti, M., Ciccozzi, A., Spoto, S., Angeletti, S., & Ciccozzi, M. (2020). The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 455. <https://doi.org/10.1002/JMV.25688>

Berlin, I., & Thomas, D. (2020). Does smoking protect against being hospitalized for COVID-19? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24), 1–2. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249559>

Bhullar, A. K., Chew, Z. C., Ong, P. S., Khor, C. G., & Mohd Amin, N. H. (2023). Cardiomyopathy following COVID-19 vaccination in a patient with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Case Reports*, 7(1), 87–91. <https://doi.org/10.1093/MRCR/RXAC070>

Boletim Epidemiológico Nº 43 - Boletim COE Coronavírus — Ministério da Saúde. (n.d.). Retrieved April 25, 2023, from <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2021/boletim-epidemiologico-covid-19-no-43.pdf/view>

Butbul Aviel, Y., Hashkes, P. J., Dizitzer, Y., Inbar, K., Berkun, Y., Eisenstein, E. M., Hamad Saied, M., Goldzweig, O., Heshin-Bekenstein, M., Ling, E., Feldon, M., Tal, R., Pinchevski-Kadir, S., Tirosh, I., Harel, L., Amarilyo, G., & Kaidar, K. (2022). Case Series of Myocarditis Following mRNA COVID Vaccine Compared to Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome: Multicenter Retrospective Study. *Vaccines*, *10*(8).<https://doi.org/10.3390/VACCINES10081207>

Ceraolo, C., & Giorgi, F. M. (2020). Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *Journal of Medical Virology*, *92*(5), 522–528. <https://doi.org/10.1002/jmv.25700>

Cerqueira-Silva, T., Oliveira, V. de A., Boaventura, V. S., Pescarini, J. M., Júnior, J. B., Machado, T. M., Flores-Ortiz, R., Penna, G. O., Ichihara, M. Y., de Barros, J. V., Barreto, M. L., Werneck, G. L., & Barral-Netto, M. (2022). Influence of age on the effectiveness and duration of protection of Vaxzevria and CoronaVac vaccines: A population-based study. *Lancet Regional Health. Americas*, *6*. <https://doi.org/10.1016/J.LANA.2021.100154>

Coronavirus disease (COVID-19): Vaccine research and development. (n.d.). Retrieved April 25, 2023, from [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccine-research-and-development](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccine-research-and-development)

D., Patel, S., Mercer, C., Chaudhuri, N. R., Patel, B., Ang, J. Y., Asmar, B., ... Khan, D. (2021). Myopericarditis after messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccination in Adolescents 12 to 18 Years of Age. *Journal of Pediatrics*, *238*, 26-32.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2021.07.044>

D'Angelo, T., Cattafi, A., Carerj, M. L., Booz, C., Ascenti, G., Cicero, G., Blandino, A., & Mazziotti, S. (2021). Myocarditis After SARS-CoV-2 Vaccination: A Vaccine-Induced Reaction? *Canadian Journal of Cardiology*, *37*(10), 1665– 1667. <https://doi.org/10.1016/J.CJCA.2021.05.010>

Das, B. B., Kohli, U., Ramachandran, P., Nguyen, H. H., Greil, G., Hussain, T., de Jesus, J. G., Sacchi, C., Candido, D. da S., Claro, I. M., Sales, F. C. S., Manuli, Di Dedda, E. A., Barison, A., Aquaro, G. D., Ismail, T. F., Hua, A., Mantini, C., Ricci, F., Pontone, G., Volpe, A., Secchi, F., Di Renzi, P., Lovato, L., Niro, F., Liguori, C., De Biase, C., Monti, L., Cirò, A., Marano, R., Natale, L., ... Francone, M. (2022). Cardiac magnetic resonance imaging of myocarditis and pericarditis following COVID-19 vaccination: a multicenter collection of 27 cases. *European Radiology*, *32*(7), 4352–4360. <https://doi.org/10.1007/S00330-022-08566-0>

E. R., da Silva, D. B. B., de Paiva, T. M., Pinho, M. A. B., Santos, K. C. de O., Hill, S. C., Aguiar, R. S., Romero, F., Dos Santos, F. C. P., Gonçalves, C. R., Timenetsky, M. D. C., Quick, J., Croda, J. H. R., de Oliveira, W., ... Faria, N. R. (2020). Importation and early local transmission of covid-19 in brazil, 2020. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, *62*. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062030>

Etienne, H., Charles, P., & Pierre, T. (2022). Transient but recurrent complete heart block in a patient after COVID-19 vaccination – A case report. *Annals of Medicine and Surgery*, *78*. <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2022.103694>

Fialho, I., Mateus, C., Martins-dos-Santos, G., Pita, J., Cabanelas, N., Baptista, S. B., & Roque, D. (2022). Recurrent Kounis syndrome – a life-threatening event after

COVID-19 vaccine administration. *Journal of Cardiology Cases*, 25(6), 400–403. <https://doi.org/10.1016/J.JCCASE.2022.01.014>

Flower, L., Bares, Z., Santiapillai, G., & Harris, S. (2021). Acute ST-segment elevation myocardial infarction secondary to vaccine-induced immune thrombosis with thrombocytopenia (VITT). *BMJ Case Reports*, 14(9). <https://doi.org/10.1136/BCR-2021-245218>

Gautam, N., Saluja, P., Fudim, M., Jambhekar, K., Pandey, T., & Al'Aref, S. (2021). A Late Presentation of COVID-19 Vaccine-Induced Myocarditis. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.17890>

Guan, Q., Sadykov, M., Mfarrej, S., Hala, S., Naeem, R., Nugmanova, R., Al-Omari, A., Salih, S., Al Mutair, A., Carr, M. J., Hall, W. W., Arold, S. T., & Pain, A. (2020). A genetic barcode of SARS-CoV-2 for monitoring global distribution of different clades during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 216–223. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.052>

Hirsch, V. G., Schallhorn, S., Zwadlo, C., Diekmann, J., Länger, F., Jonigk, D. D., Kempf, T., Schultheiss, H. P., & Bauersachs, J. (2022). Giant cell myocarditis after first dose of BNT162b2 – a case report. *European Journal of Heart Failure*, 24(7), 1319–1322. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2590>

Hryniewicki, A. T., Tolia, V. M., & Nene, R. V. (2022). Cardiac Tamponade After COVID-19 Vaccination. *Journal of Emergency Medicine*, 62(2), 250–253. <https://doi.org/10.1016/J.JEMERMED.2021.10.008>

Istampoulouoglou, I., Dimitriou, G., Späni, S., Christ, A., Zimmermanns, B., Koechlin, S., Stoeckmann, O., Winterhalder, C., Marono, D., Toma, V., & Taegtmeyer, A. B. L. (2021). Myocarditis and pericarditis in association with covid-19 mRNA-vaccination: Cases from a regional pharmacovigilance centre. *Global Cardiology Science and Practice*, 2021(3). <https://doi.org/10.21542/GCSP.2021.18>

Jean-Marie, E. M., Tabbalat, A., Raymond, C., Moghbelli, M., Armitage, K., & Neeland, I. J. (2022). Cardiogenic shock temporally associated with COVID-19 vaccination after prior COVID-19 infection: A case report. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, 13, 100113. <https://doi.org/10.1016/J.AHJO.2022.100113>

Kawano, H., Motokawa, T., Kurohama, H., Okano, S., Akashi, R., Yonekura, T., Ikeda, S., Izumikawa, K., & Maemura, K. (2022). Fulminant Myocarditis 24 Days after Coronavirus Disease Messenger Ribonucleic Acid Vaccination. *Internal Medicine*, 61(15), 2319–2325.

Kiblboeck, D., Klingel, K., Genger, M., Traxler, S., Braunsteiner, N., Steinwender, C., & Kellermaier, J. (2022). Myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination: call for endomyocardial biopsy. *ESC Heart Failure*, 9(3), 1996–2002. <https://doi.org/10.1002/EHF2.13791>

Kim, D., Choi, J. H., Jang, J. Y., So, O., Cho, E. J., Choi, H., Hong, K. S., & Park, K. T. (2021). A Case Report for Myopericarditis after BNT162b2 COVID-19 mRNA Vaccination in a Korean Young Male. *Journal of Korean Medical Science*, 36(39), 1–7. <https://doi.org/10.3346/JKMS.2021.36.E277>

- Kim, I. C., Kim, H., Lee, H. J., Kim, J. Y., & Kim, J. Y. (2021). Cardiac Imaging of Acute Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccination. *Journal of Korean Medical Science*, 36(32), 1–6. <https://doi.org/10.3346/JKMS.2021.36.E229>
- Kim, J., Cho, J. R., & Kang, M.-K. (2022). Spontaneous (dumbbell-shaped) coronary artery pseudoaneurysm after COVID-19 vaccination. *Coronary Artery Disease*, 33(5), 429–430. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001133>
- Kim, S. H., Lee, S. Y., Kim, G. Y., Oh, J. S., Kim, J., Chun, K. J., Ju, M. H., Lee, C. H., Song, Y. J., & Na, J. Y. (2022). A Case of Heart Transplantation for Fulminant Myocarditis After ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *Journal of Korean Medical Science*, 37(13). <https://doi.org/10.3346/JKMS.2022.37.E104>
- Koiwaya, H., Nishihira, K., Tomozoe, K., & Shibata, Y. (2022). Serial histopathologic assessment of fulminant myocarditis after the first mRNA COVID-19 vaccine dose. *European Heart Journal*, 43(20), 1995–1995. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac083>
- Kojima, N., Tada, H., Okada, H., Yoshida, S., Sakata, K., Usui, S., Ikeda, H., Okajima, M., Kawashiri, M. A., & Takamura, M. (2022). Case Report: Myocarditis Associated With COVID-19 mRNA Vaccination Following Myocarditis Associated With *Campylobacter* Jejuni. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.837759>
- Konstantinides, S. V. (2021). Thrombotic complications of vaccination against SARS-CoV-2: What pharmacovigilance reports tell us - And what they don't. In *European Respiratory Journal* (Vol. 58, Issue 1). European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.01111-2021>
- Krupickova, S., Voges, I., Mohiaddin, R., Bautista, C., Li, W., Herberg, J., Daubeney, P. E. F., Pennell, D. J., & Fraise, A. (2023). Short-term outcome of late gadolinium changes detected on cardiovascular magnetic resonance imaging following coronavirus disease 2019 Pfizer/BioNTech vaccine-related myocarditis in adolescents. *Pediatric Radiology*. <https://doi.org/10.1007/S00247-022-05573-7>
- Kyaw, H., Shajahan, S., Gulati, A., Synn, S., Khurana, S., Nazar, N., Shrestha, S., & Kerstein, J. (2022). COVID-19 mRNA Vaccine-Associated Myocarditis. *Cureus*, 14(1), e21009. <https://doi.org/10.7759/cureus.21009>
- Larson, K. F., Ammirati, E., Adler, E. D., Cooper, L. T., Hong, K. N., Saponara, G., Couri, D., Cereda, A., Procopio, A., Cavalotti, C., Oliva, F., Sanna, T., Ciconte, V. A., Onyango, G., Holmes, D. R., & Borgeson, D. D. (2021). Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination. *Circulation*, 144(6), 506–508. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913>
- Lee, K., Rahimi, O., Gupta, N., & Ahsan, C. (2022). Complete AV Block in Vaccinated COVID-19 Patient. *Case Reports in Cardiology*, 2022, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2022/9371818>
- Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. In *Clinical Research in Cardiology* (Vol. 109, Issue 5, pp. 531–538). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>

Lim, Y., Kim, M. C., Kim, K. H., Jeong, I.-S., Cho, Y. S., Choi, Y. D., & Lee, J. E. (2021). Case Report: Acute Fulminant Myocarditis and Cardiogenic Shock After Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccination Requiring Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 758996. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.758996>

M. F., Modat, M., Sudre, C. H., Fox, B., Hammers, A., Wolf, J., Capdevila, J., Malta, D. C., Pinheiro, P. C., Azeredo, R. T., Santos, F. M., Ribeiro, A. L. P., & Brant, L. C. C. (2021). Prevalence of high risk for cardiovascular disease among the Brazilian adult population, according to different risk calculators: A comparative study. *Ciencia e Saude Coletiva*, 26(4), 1221–1231. <https://doi.org/10.1590/1413-81232021264.01592021>

Mansanguan, S., Charunwatthana, P., Piyaphanee, W., Dechkhajorn, W., Poolcharoen, A., & Mansanguan, C. (2022). *Cardiovascular Effects of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Adolescents*. <https://doi.org/10.20944/PREPRINTS202208.0151.V1>

McLean, K., & Johnson, T. J. (2021). Myopericarditis in a previously healthy adolescent male following COVID-19 vaccination: A case report. *Academic Emergency Medicine*, 28(8), 918–921. <https://doi.org/10.1111/ACEM.14322>

Menni, C., Valdes, A. M., Polidori, L., Antonelli, M., Penamakuri, S., Nogal, A., Louca, P., May, A., Figueiredo, J. C., Hu, C., Molteni, E., Canas, L., Österdahl, Minciullo, P. L., Amato, G., Vita, F., Pioggia, G., & Gangemi, S. (2023). ATAK Complex (Adrenaline, Takotsubo, Anaphylaxis, and Kounis Hypersensitivity Associated Coronary Syndrome) after COVID-19 Vaccination and Review of the Literature. *Vaccines*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/VACCINES11020322>

Ministério da Saúde. (n.d.). Retrieved April 24, 2023, from <https://www.gov.br/saude/pt-br>

Morita, Y., Matsubara, D., Seki, M., Tamura, D., & Tajima, T. (2022). Acute Perimyocarditis in an Adolescent Japanese Male after a Booster Dose of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 258(3), 2022.J068. <https://doi.org/10.1620/tjem.2022.J068>

Nevet, A. (2021). Acute myocarditis associated with anti-COVID-19 vaccination. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 10(2), 196. <https://doi.org/10.7774/cevr.2021.10.2.196>

Ohnishi, M., Tanaka, Y., Nishida, S., & Sugimoto, T. (2022). Case report of acute myocarditis after administration of coronavirus disease 2019 vaccine in Japan. *European Heart Journal - Case Reports*, 6(1). <https://doi.org/10.1093/EHJCR/YTAB534>

Olmos, C. V., Trahan, S., Rochon, A., & Ducharme, A. (2022). Severe myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination in a 49-year-old woman. *CMAJ. Canadian Medical Association Journal*, 194(16), E581–E584. <https://doi.org/10.1503/cmaj.211687>

Omidi, F., Hajikhani, B., Kazemi, S. N., Tajbakhsh, A., Riazi, S., Mirsaiedi, M., Ansari, A., Ghanbari Boroujeni, M., Khalili, F., Hadadi, S., & Nasiri, M. J. (2021).

COVID-19 and Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 695206.

OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. (n.d.). Retrieved April 25, 2023, from <https://www.paho.org/pt/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>

Özdemir, İ. H., Özlek, B., Özen, M. B., Gündüz, R., & Bayturan, Ö. (2021). Type 1 Kounis Syndrome Induced by Inactivated SARS-COV-2 Vaccine. *Journal of Emergency Medicine*, 61(4), e71–e76. <https://doi.org/10.1016/J.JEMERMED.2021.04.018>

Özen, S., Kibar Gül, A. E., Gülhan, B., Işıksalan Özbülül, N., Kanık Yüksek, S., Terin, H., Mustafaoğlu, Ö., Bayraktar, P., Ece, İ., Çetin, İ. İ., Üçkardeş, F., Bayhan, G. İ., & Özkaya Parlakay, A. (2022). Admission and follow-up cardiac magnetic resonance imaging findings in BNT162b2 Vaccine-Related myocarditis in adolescents. *Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1080/23744235.2022.2157478>

Park, J., Brekke, D. R., & Bratincsak, A. (2021). Self-limited myocarditis presenting with chest pain and ST segment elevation in adolescents after vaccination with the BNT162b2 mRNA vaccine. *Cardiology in the Young*. <https://doi.org/10.1017/S1047951121002547>

Patel, S., Wu, E., Munda, M., & Lim, K. (2022). Myocarditis and pericarditis following mRNA vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic disease patients: A single-center experience. *Rheumatology & Autoimmunity*, 2(2), 92–97. <https://doi.org/10.1002/RAI2.12042>

Patel, Y. R., Louis, D. W., Atalay, M., Agarwal, S., & Shah, N. R. (2021). Cardiovascular magnetic resonance findings in young adult patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination: a case series. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/S12968-021-00795-4>

PEBMED - Atualizações, guidelines, notícias médicas. A principal referência em conteúdo para o profissional de saúde brasileiro. Mantenha-se atualizado. (n.d.). Retrieved April 24, 2023, from <https://pebmed.com.br/>

Pedersen, A. L. D., Wood, G., Frederiksen, C. A., Løgstrup, B. B., Jensen, M. K., Østergaard, L., Kim, W. Y., & Poulsen, S. H. (2022). Clinical presentation and cardiac imaging findings in patient cases of perimyocarditis and pericarditis with a temporal association to SARS-CoV-2 vaccination. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.964412>

Peters, M. D. J. (2017). Managing and Coding References for Systematic Reviews and Scoping Reviews in EndNote. *Medical Reference Services Quarterly*, 36(1), 19–31. <https://doi.org/10.1080/02763869.2017.1259891>

Peters, M. D. J., Marnie, C., Tricco, A. C., Pollock, D., Munn, Z., Alexander, L., McInerney, P., Godfrey, C. M., & Khalil, H. (2020). Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIM Evidence Synthesis*, 18(10), 2119–2126. <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>

Phogat, V., Nepal, S., Gadula, S. S. P., Wardeh, A., & Aiello, D. (2022). COVID-19 Vaccine-Induced Acute Perimyocarditis: A Case Report. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.31554>

Pillay, J., Gaudet, L., Wingert, A., Bialy, L., Mackie, A. S., Paterson, D. I., & Hartling, L. (2022). Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. In *The BMJ*. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069445>

Polyakov IS, Kovalenko AL, Petrovsky AN, Akobyan AV, Porhanov VA. (2022). The rare thoracic complication: perforation of gastric fundus ulcer: a case report. *J Med Case Rep*, 22;16(1):472. <https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.9800-22>

Ponnampalli, S., Venkata Suryanarayana Birudukota, N., & Kamal, A. (2022). COVID-19: Vaccines and therapeutics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 75. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2022.128987>

Por unanimidade, CoronaVac é aprovada pela Anvisa para uso emergencial em crianças de seis a 17 anos - Instituto Butantan. (n.d.). Retrieved April 25, 2023, from <https://butantan.gov.br/noticias/por-unanimidade-coronavac-e-aprovada-pela-anvisa-para-uso-emergencial-em-criancas-de-seis-a-17-anos->

Prakash, A., Baker, A. L., de Ferranti, S. D., Newburger, J. W., Friedman, K. G., & Dionne, A. (2022). Follow-up cardiac magnetic resonance in children with vaccine-associated myocarditis. *European Journal of Pediatrics*, 181(7), 2879–2883. <https://doi.org/10.1007/S00431-022-04482-Z>

Riedel, P. G., Sakai, V. F., Toniasso, S. de C. C., Brum, M. C. B., Fernandes, F. S., Pereira, R. M., Baldin, C. P., Baldin, C. de C., Takahasi, A. Y., Shiki, H., Krepsky, A. M. R., Macedo, D. T., Merlo, Á. R. C., Rohde, L. E. P., & Joveleviths, D. (2021). Heart failure secondary to myocarditis after SARS-CoV-2 reinfection: a case report. *International Journal of Infectious Diseases*, 113, 175–177.

Sanada, Y., Azuma, J., Hirano, Y., Hasegawa, Y., & Yamamoto, T. (2022). Overlapping Myocarditis and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome After COVID-19 Messenger RNA Vaccination: A Case Report. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.31006>

Schmitt, P., Demoulin, R., Poyet, R., Capilla, E., Rohel, G., Pons, F., Jégo, C., Sidibe, S., Druelle, A., Brocq, F. X., Dutasta, F., & Cellarier, G. R. (2021). Acute Myocarditis after COVID-19 vaccination: A case report. *Revue de Medecine Interne*, 42(11), 797–800. <https://doi.org/10.1016/J.REVMED.2021.10.003>

Scudellari, M. (2021). How the coronavirus infects cells - and why Delta is so dangerous. *Nature*, 595(7869), 640–644. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02039-y>

Self, W. H., Tenforde, M. W., Rhoads, J. P., Gaglani, M., Ginde, A. A., Douin, D. J., Olson, S. M., Talbot, H. K., Casey, J. D., Mohr, N. M., Zepeski, A., McNeal, T., Ghamande, S., Gibbs, K. W., Files, D. C., Hager, D. N., Shehu, A., Prekker, M.E., Erickson, H. L., Arter, O. G. (2021). Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions -

United States, March-August. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(38), 1337–1343. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM7038E1>

Shazley, O., & Alshazley, M. (2021). A COVID-Positive 52-Year-Old Man Presented With Venous Thromboembolism and Disseminated Intravascular Coagulation Following Johnson & Johnson Vaccination: A Case-Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.16383>

Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*, 5(7), 802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

Sonaglioni, A., Albin, A., Noonan, D. M., Brucato, A., Lombardo, M., & Santalucia, P. (2021). A Case of Acute Pericarditis After COVID-19 Vaccination. *Frontiers in Allergy*, 2. <https://doi.org/10.3389/FALGY.2021.733466>

Spector, T. D. (2022). Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet (London, England)*, 399(10335), 1618–1624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0)

Tajstra, M., Jaroszewicz, J., & Gąsior, M. (2021). Acute Coronary Tree Thrombosis After Vaccination for COVID-19. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 14(9), e103–e104. <https://doi.org/10.1016/J.JCIN.2021.03.003>

Tandon, A., Kane, C., Avula, S., Duru, C., Hede, S., Sharma, K., Chowdhury, Tedeschi, A., Camilli, M., Ianni, U., Tavecchia, G., Palazzini, M., Cartella, I., Gentile, P., Quattrocchi, G., Maria Spanò, F., Cipriani, M., Garascia, A., & Ammirati, E. (2022). Takotsubo syndrome after BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine: Emotional or causative relationship with vaccination? *IJC Heart and Vasculature*, 40. <https://doi.org/10.1016/J.IJCHA.2022.101002>

The Pfizer BioNTech (BNT162b2) COVID-19 vaccine: What you need to know. (n.d.). Retrieved April 25, 2023, from <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>.

The Sinovac-CoronaVac COVID-19 vaccine: What you need to know. (n.d.). Retrieved April 25, 2023, from https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know?gclid=Cj0KCQjwvtvqVBhCVARIsAFUxcRsolI-Y64eXwBE1b4gQuoS36LNpA8AmpMep-OQN2dt07rZDwf63Tq8aAuJ4EALw_wcB

Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garrity, C., Straus, S. E. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>

Uddin, M., Mustafa, F., Rizvi, T. A., Loney, T., Al Suwaidi, H., Al-Marzouqi, A. H. H., Eldin, A. K., Alsabeeha, N., Adrian, T. E., Stefanini, C., Nowotny, N., Alsheikh-Ali, A., & Senok, A. C. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: Viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. *Viruses*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/v12050526>

Vacina contra Covid-19: dos testes iniciais ao registro. (n.d.). Retrieved April 25, 2023, from <https://www.conass.org.br/vacina-contra-covid-19-dos-testes-iniciais-ao-registr/>

Vacina Covid-19 da Janssen chega ao Brasil na próxima semana — Ministério da Saúde. (n.d.). Retrieved April 24, 2023, from <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/junho/vacina-covid-19-da-janssen-chega-ao-brasil-na-próxima-semana>

Watson, O. J., Barnsley, G., Toor, J., Hogan, A. B., Winskill, P., & Ghani, A. C. (2022). Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(9), 1293–1302. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6)

World Health Organization. (n.d.). *WHO guideline on self-care interventions for health and well-being.* 156. *World Health Statistics.* (n.d.). Retrieved April 24, 2023, from <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>

Xinias, I., Mavroudi, A., Theodorou, G. T., & Roilidis, I. (2022). COVID-19 mRNA Vaccination Mimicking Heart Attack in a Healthy 56-Year-Old Physician. *Infectious Disease Reports*, 14(1), 93–97. <https://doi.org/10.3390/IDR14010011>

Yechezkel, M., Mofaz, M., Painsky, A., Patalon, T., Gazit, S., Shmueli, E., & Yamin, D. (2023). Safety of the fourth COVID-19 BNT162b2 mRNA (second booster) vaccine: a prospective and retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 11(2), 139–150. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00407-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00407-6)

Zhang, Q., Xiang, R., Huo, S., Zhou, Y., Jiang, S., Wang, Q., & Yu, F. (2021). Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/S41392-021-00653-W>

Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*, 30(7), 1346–1351.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>

8. Anexos

8.1 Anexo 1 BULA Janssen



VACINA COVID-19

(recombinante)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

suspensão para injeção

$\leq 8,92 \log_{10}$ Inf.U x 0,5 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina covid-19 (recombinante)

suspensão para injeção

APRESENTAÇÃO

Suspensão para injeção em embalagem com 10 frascos-ampola multidose de 2,5 mL. Cada frasco-ampola contém 5 doses de 0,5 mL

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Uma dose de suspensão para injeção de 0,5 mL contém Adenovírus tipo 26 que codifica a glicoproteína *spike* SARSCoV-2* (Ad26.COV2-S), não inferior a 8,92 log₁₀ unidades infecciosas (Inf.U).

* Produzido na linha celular PER.C6 TetR e por tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes: hidroxipropilbetaciclodextrina, ácido cítrico monoidratado, etanol*, ácido clorídrico, polissorbato 80, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, citrato trissódico di-hidratado e água para injetáveis.

*Cada dose (0,5 mL) contém aproximadamente 2 mg de etanol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Vacina covid-19 (recombinante) é indicada para:

- para imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada por SARS-CoV-2 em indivíduos com 18 anos de idade ou mais.

O uso desta vacina deve estar de acordo com as recomendações oficiais.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A vacina faz com que o sistema imunológico (as defesas naturais do corpo) produza anticorpos e glóbulos brancos especializados que atuam contra o vírus, dando proteção contra o COVID-19.

Nenhum dos ingredientes desta vacina pode causar COVID-19.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não deve ser usado se você é alérgico à substância ativa ou a qualquer um dos outros componentes desta vacina (listados na seção “COMPOSIÇÃO”).

Este medicamento não deve ser usado se você tem histórico de síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) confirmada após vacinação com qualquer vacina contra covid-19 (vide “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO”).

Este medicamento não deve ser usado se você recebeu um diagnóstico prévio de síndrome do extravasamento capilar sistêmico (uma condição que causa extravasamento de fluido de pequenos vasos sanguíneos).

O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrada **vacina covid-19 (recombinante)** se:

você já teve uma reação alérgica grave após a injeção de qualquer outra vacina;

você já desmaiou após receber qualquer injeção;

você está com uma infecção grave com temperatura elevada (acima de 38 °C). No entanto, você pode ser vacinado se tiver febre baixa ou infecção das vias respiratórias superiores, como um resfriado;

você tem problemas de hemorragia ou hematomas, ou se está tomando um medicamento anticoagulante (para prevenir coágulos sanguíneos);

o seu sistema imunológico não funciona corretamente (imunodeficiência) ou está tomando medicamentos que enfraqueçam o sistema imunológico (como corticosteroides em altas doses, imunossupressores ou medicamentos para câncer);

você tenha fatores de risco para coágulos sanguíneos em suas veias (tromboembolismo venoso (TEV)).

Como acontece com qualquer vacina, a vacinação com **vacina covid-19 (recombinante)** pode não proteger totalmente todos aqueles que a recebem. Não se sabe por quanto tempo você estará protegido.

Distúrbios do sangue

Tromboembolismo venoso: coágulos sanguíneos nas veias (tromboembolismo venoso (TEV)) tem sido observado raramente após a vacinação com **vacina covid-19 (recombinante)**.

Síndrome da trombose com trombocitopenia: uma combinação de coágulos sanguíneos e baixo nível de “plaquetas” (células que ajudam seu sangue a coagular) no sangue foi observada muito raramente após a vacinação com **vacina covid-19 (recombinante)**. O evento inclui casos severos de coágulos sanguíneos, incluindo em locais incomuns, como no cérebro, fígado, intestino e baço, em alguns casos em combinação com sangramento. Esses casos, na maioria das vezes, ocorreram dentro das 3 primeiras semanas após a vacinação, e em indivíduos abaixo de 60 anos de idade. Desfecho fatal foi relatado.

Indivíduos que tiveram síndrome da trombose com trombocitopenia após vacinação com qualquer vacina contra covid-19 não devem receber **vacina covid-19 (recombinante)** (ver “3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO”).

Trombocitopenia imune: níveis muito baixos de plaquetas no sangue (trombocitopenia imune), os quais podem estar associados a sangramentos, têm sido relatados muito raramente, geralmente dentro das primeiras 4 semanas após a vacinação com **vacina covid-19 (recombinante)**.

Procure atendimento médico imediato se sentir dores de cabeça fortes ou persistentes, convulsões, alterações do estado mental ou visão turva, hematomas inexplicáveis fora do local da vacinação que aparecem alguns dias após a vacinação, pequenas manchas arredondadas na pele fora do local da vacinação, desenvolver falta de ar, dor no peito, dor nas pernas, inchaço nas pernas ou dor abdominal

persistente. Informe o seu médico que você recebeu recentemente **vacina covid-19 (recombinante)**.

Síndrome do extravasamento capilar sistêmico

Casos muito raros de síndrome do extravasamento capilar sistêmico (SECS) foram relatados nos primeiros dias após a vacinação com **vacina covid-19 (recombinante)**. Ao menos um paciente afetado tinha um diagnóstico prévio de SECS. SECS é uma condição séria, potencialmente fatal, que causa extravasamento de fluidos de pequenos vasos sanguíneos (capilares), resultando em rápido inchaço dos braços e pernas, aumento repentino de peso e sensação de desmaio (pressão arterial baixa). Procure atendimento médico imediatamente se desenvolver esses sintomas nos dias após a vacinação.

Distúrbios neurológicos

Síndrome de Guillain-Barré

Procure atenção médica imediata se você desenvolver fraqueza e paralisia nas extremidades que podem progredir para o peito ou rosto (síndrome de Guillain-Barré). Essa síndrome foi relatada muito raramente após a vacinação com **vacina covid-19 (recombinante)**.

Inflamação da medula espinhal (mielite transversa)

Procure atenção médica imediata se você desenvolver fraqueza nos braços ou pernas, sintomas sensoriais (como formigamento, dormência, dor ou perda da sensação de dor) ou problemas com a função da bexiga ou do intestino.

Tal condição foi reportada muito raramente após a vacinação com **vacina covid-19 (recombinante)**.

Risco de eventos muito raros após uma dose de reforço

O risco de eventos muito raros (como distúrbios de coagulação, incluindo síndrome de trombose com trombocitopenia, síndrome do extravasamento capilar e síndrome de Guillain-Barré) após uma dose de reforço de **vacina covid-19 (recombinante)** ainda não foi caracterizado.

Crianças e adolescentes

Vacina covid-19 (recombinante) não é recomendada para crianças com menos de 18 anos. Atualmente, não há informação suficiente disponível sobre o uso de **vacina covid-19 (recombinante)** em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e vacina covid-19 (recombinante)

Informe o seu médico ou farmacêutico se você tomou, está tomando ou pode vir a tomar medicamentos ou vacinas.

Gravidez e amamentação

Se você está grávida ou amamentando, se acredita que pode estar grávida ou planeja engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber esta vacina.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Alguns dos efeitos secundários de **vacina covid-19 (recombinante)** listados na seção “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?” podem afetar temporariamente a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Espere até que esses efeitos desapareçam antes de dirigir ou usar máquinas.

Vacina covid-19 (recombinante) contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,5 mL, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Vacina covid-19 (recombinante) contém etanol

Este medicamento contém 2 mg de álcool (etanol) em cada dose de 0,5 mL. A quantidade de etanol neste medicamento é equivalente a menos de 1 mL de cerveja

ou vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá efeitos perceptíveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Mantenha esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar o frasco-ampola na embalagem original para proteger da luz.

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável pelo armazenamento desta vacina e pela eliminação correta de qualquer produto não utilizado.

O prazo de validade do produto é de 24 meses, a contar da data da sua fabricação, quando armazenado em temperatura -25°C a -15°C . Após o descongelamento, a vacina deve ser conservada sob refrigeração à temperatura de 2°C a 8°C . Nesta condição a vacina possui validade de 6 meses, observando o devido prazo de validade estabelecido para cada lote.

Conservação após a primeira punção do frasco-ampola da vacina

Após retirada a primeira dose, utilizar as doses do frasco imediatamente ou manter o frasco-ampola entre 2°C e 8°C por até 6 horas. Eliminar o frasco-ampola se a vacina não for utilizada dentro deste prazo.

Não congele novamente a vacina depois de descongelada.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Suspensão injetável (injeção).

Suspensão incolor a ligeiramente amarela, límpida a muito opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irá injetar a vacina no músculo, geralmente na parte superior do braço.

Uma dose única (0,5 mL) de **vacina covid-19 (recombinante)** é injetada para vacinação primária.

Uma dose de reforço (segunda dose) de **vacina covid-19 (recombinante)** pode ser administrada pelo menos 2 meses após a vacinação primária em indivíduos com 18 anos de idade ou mais.

Vacina covid-19 (recombinante) pode ser administrada como uma dose única de reforço a indivíduos elegíveis que completaram a vacinação primária com uma vacina de mRNA COVID-19 aprovada, na impossibilidade de administração do esquema completo de vacinação homólogo. O intervalo de dose para a dose de reforço é o mesmo autorizado para a dose de reforço da vacina usada para vacinação primária.

Após a injeção, o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irá vigiá-lo durante cerca de 15 minutos para monitorizar os sinais de uma reação alérgica.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização desta vacina, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todas as vacinas, **vacina covid-19 (recombinante)** pode causar efeitos secundários, embora nem todas as pessoas os tenham. A maioria dos efeitos colaterais ocorre em 1 ou 2 dias após a vacinação.

Procure atendimento médico imediatamente se dentro de 3 semanas após a vacinação você tenha um dos seguintes sintomas:

dores de cabeça fortes ou persistentes, visão turva, alterações do estado mental ou convulsões; • desenvolver falta de ar, dor no peito, inchaço nas pernas, dor nas pernas ou dor abdominal persistente;

notar hematomas incomuns ou manchas arredondadas na pele fora do local de vacinação.

Procure atendimento médico urgente se tiver sintomas de uma reação alérgica grave. Essas reações podem incluir uma combinação de qualquer um dos seguintes sintomas:

sensação de desmaio ou tontura
mudanças no seu batimento cardíaco
falta de ar
respiração ofegante
inchaço dos lábios, rosto ou garganta
urticária ou erupção na pele
náusea ou vômito
dor de estômago.

Os seguintes efeitos colaterais podem acontecer com esta vacina.

Muito comum: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

dor de cabeça
náusea

dores musculares
dor no local da injeção
sensação de muito cansaço

Comum: podem afetar até 1 em 10 pessoas

vermelhidão no local da injeção
inchaço no local da injeção
arrepios
dor nas articulações
tosse
febre

Incomum: podem afetar até 1 em 100 pessoas

irritação na pele
fraqueza muscular
dor no braço ou perna
sensação de fraqueza
sensação de indisposição geral
espirros
dor de garganta
dor nas costas
tremor
suor excessivo
sentimento incomum na pele, como formigamento ou sensação de formigamento (parestesia)
diarreia
vômito
tontura

Raro: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

reação alérgica
urticária

gânglios linfáticos inchados (linfadenopatia)
diminuição dos sentidos ou sensações, principalmente na pele (hipoestesia)
barulho persistente nos ouvidos (zumbido)
coágulos sanguíneos nas veias (tromboembolismo venoso [TEV])
queda facial temporária, geralmente unilateral (paralisia facial [incluindo paralisia de Bell])

Muito raro: podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

coágulos sanguíneos, muitas vezes em locais incomuns (por exemplo: cérebro, fígado, intestino, baço) em combinação com baixo nível de plaquetas sanguíneas

inflamação grave dos nervos, o qual pode causar paralisia e dificuldade de respirar (síndrome de GuillainBarré [SGB])

Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

reação alérgica grave

síndrome do extravasamento capilar sistêmico (uma condição que causa extravasamento de fluidos dos pequenos vasos sanguíneos)

níveis baixos de plaquetas no sangue (trombocitopenia imune), os quais podem estar associados a sangramento (veja “Distúrbios do sangue” na seção “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE

MEDICAMENTO?”)

inflamação da medula espinhal (mielite transversa)

inflamação de pequenos vasos sanguíneos (vasculite de pequenos vasos) com irritação da pele ou pequenas manchas vermelhas ou roxas, planas e redondas sob a superfície da pele ou hematomas

fotofobia

dor ocular

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver algum efeito secundário que o incomode ou persista.

Comunicação de efeitos colaterais

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isso inclui quaisquer possíveis efeitos colaterais não listados nesta bula. Você também pode relatar os efeitos colaterais diretamente através do sistema nacional e incluir o número do lote, se disponível. Ao relatar os efeitos colaterais, você pode ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.1236.3438

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF/SP nº 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP – CNPJ
51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Aspen SA Sterile Operations (Pty) Ltd – Gqeberha – África do Sul

OU

Catalent Indiana LLC – Indiana – Estados Unidos

OU

Grand River Aseptic Manufacturing (GRAM) - Grand Rapids – Estados Unidos

OU

Merck Sharp & Dohme Crop. – Pensilvânia – Estados Unidos

Embalado (embalagem secundária) por:

Packaging Coordinators LLC – Filadélfia – Estados Unidos

OU

Catalent Indiana LLC – Indiana – Estados Unidos

OU

Grand River Aseptic Manufacturing (GRAM) - Grand Rapids – Estados Unidos

OU

Janssen Pharmaceutica NV - Beerse - Bélgica

OU

Sharp Corporation - Pensilvânia - Estados Unidos

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68



® Marca

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/11/2022.



EUPI 90.0

VP TV 15.0

8.2 Anexo 2 Bula da Pfizer

Comirnaty®

(vacina covid-19) Pfizer Brasil Ltda.

Suspensão injetável

3 µg, 10 µg e 30 µg

Comirnaty® vacina covid-19

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Comirnaty®

Nome genérico: vacina covid-19

APRESENTAÇÕES

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades acima de 12 anos 30 µg/dose: cada frasco contém 0,45 mL de suspensão injetável concentrada (6 doses/frasco) em embalagens com 195 frascos com tampa roxa.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) 10 µg/dose: cada frasco contém 1,3 mL de suspensão injetável concentrada (10 doses/frasco) em embalagens com 10 frascos com tampa laranja.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades entre 6 meses e menos de 5 anos 3 µg/dose: cada frasco contém 0,4 mL de suspensão injetável concentrada (10 doses/frasco) em embalagens com 10 frascos com tampa de cor vinho.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 6 MESES DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa roxa:

Cada dose da vacina diluída (0,3 mL) contém:
vacina covid-19*..30 µg Excipientes**. q.s.p.

*Comirnaty® é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, embebido em nanopartículas lipídicas, com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (Original).

**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipolietilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, sacarose, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de potássio monobásico, água para injetáveis, hidróxido de sódio^a e ácido clorídrico^a. ^a = para ajuste de pH.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja:

Cada dose da vacina diluída (0,2 mL) contém:
vacina covid-19*.....10 µg Excipientes**. q.s.p.

*Comirnaty® é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, embebido em nanopartículas lipídicas, com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (Original).

**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipolietilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades entre 6 meses e <5 anos, tampa de cor vinho:

Cada dose da vacina diluída (0,2 mL) contém:
vacina covid-19*..3 µg Excipientes**. q.s.p.

*Comirnaty® é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, embebido em nanopartículas lipídicas, com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos modelos de DNA

correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (Original).

****Excipientes:** di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipoli(etileno)glicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Comirnaty® é uma vacina para prevenir a doença COVID-19 provocada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses de vida.

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A vacina faz com que o sistema imune (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células de defesa que atuam contra o vírus SARS-CoV-2, possibilitando assim a proteção contra a doença COVID-19.

Uma vez que a Comirnaty® possui apenas uma parte sintética do material genético do vírus, e não o vírus em si, ela não provoca a doença COVID-19 em quem a recebe.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Comirnaty® não deve ser administrada em pessoas que tenham apresentado reação alérgica (hipersensibilidade) aos componentes dessa vacina. Os componentes de Comirnaty® estão listados no item “Composição” desta bula.

O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Converse com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de ser administrada a vacina se você:

Alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios após qualquer outra injeção de vacina ou após você ter recebido Comirnaty® no passado.

Está se sentindo nervoso com o processo de vacinação ou já desmaiou após qualquer aplicação de injeção.

Se nesse momento está com doença aguda, ou infecção com febre alta. No entanto, você pode ser vacinado Se estiver apresentando febre baixa ou quadro leve de infecção.

Se tiver problemas de hemorragia ou coagulação, machuca-se com facilidade ou utilizar um medicamento para prevenir a formação de coágulos sanguíneos, ou qualquer tratamento para afinar o sangue.

Tem um sistema imunológico enfraquecido, ou é um imunossuprimido, seja por uma doença ou por estar fazendo uso de algum medicamento para o tratamento de alguma doença.

Está grávida ou amamentando.

Casos muito raros de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e pericardite (inflamação do revestimento exterior do coração) foram relatados após vacinação com Comirnaty®. Normalmente, os casos ocorreram com mais frequência em homens mais jovens e após a segunda dose da vacina e em até 14 dias após a vacinação. E foram menos relatadas em crianças com 5 a menos de 12 anos de idade do que em adolescentes de 12 a 17 anos de idade. Geralmente os casos são leves e os indivíduos tendem a se recuperar dentro de um curto período de tempo após o tratamento padrão e repouso. Após a vacinação, você deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, como falta de ar, palpitações e dores no peito, e procurar atendimento médico imediato, caso ocorram.

Assim como acontece com qualquer vacina, o esquema de vacinação de 2 doses de Comirnaty® pode não proteger totalmente todos os indivíduos que a recebem. Não se sabe quanto tempo dura a proteção gerada pela vacina em quem a recebe.

Crianças e adolescentes

Não se recomenda a sua utilização em crianças com idade inferior a 6 meses de vida.

Interações medicamentosas

Essa vacina não foi avaliada para uso concomitante, ou seja, no mesmo dia ou junto com outra vacina. É recomendado que sejam seguidas as recomendações locais.

Gravidez e amamentação

Se você está grávida ou amamentando, acredita que pode estar grávida ou está planejando ter um bebê, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de receber esta vacina.

Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica.

Dirigir veículos e utilizar máquinas

Alguns dos efeitos da vacinação mencionados na questão 8. Quais os males que este medicamento pode causar? podem afetar temporariamente a sua capacidade de dirigir ou utilizar máquinas. Aguarde até que estes efeitos tenham desaparecido antes de dirigir ou utilizar máquinas.

Comirnaty® é essencialmente livre de potássio e sódio

Esta vacina contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose, ou seja, é essencialmente "livre de potássio".

Esta vacina contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente "livre de sódio".

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A seguinte informação sobre o armazenamento, o prazo de validade e a utilização e manuseio destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no cartucho e no rótulo após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa roxa:

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Quando estiver pronto para descongelar ou usar a vacina:

As bandejas com tampas abertas contendo os frascos, ou as bandejas contendo menos de 195 frascos, quando retiradas do compartimento de congelamento ($< -60\text{ °C}$) podem permanecer à temperatura ambiente ($< 25\text{ °C}$) por até 3 minutos para retirada dos frascos ou para a transferência entre ambientes de temperatura ultrabaixa.

Uma vez retirado da bandeja, o frasco deve ser descongelado para utilização.

Após exposição à temperatura ambiente, quando as bandejas de frascos retornarem ao compartimento de congelamento, elas devem permanecer no compartimento de congelamento durante, pelo menos, 2 horas antes de serem removidas novamente.

Para condições de conservação após descongelamento e diluição do medicamento, vide subitem Prazo de validade de Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa roxa.

Prazo de validade de Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa roxa:

Frasco fechado

18 meses a temperatura entre -90 °C e -60 °C .

Alternativamente, os frascos fechados podem ser armazenados e transportados entre -25 °C a -15 °C por um período único de até 2 semanas e podem retornar a -90 °C a -60 °C .

Uma vez retirada do armazenamento de congelamento, a vacina fechada pode ser armazenada por até 1 mês entre 2 °C e 8 °C . Dentro do prazo de validade de 1 mês a 2 °C a 8 °C , até 48 horas podem ser usadas para o transporte. Antes do uso, a vacina fechada pode ser armazenada por até 2 horas a temperatura até 30 °C .

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Tratamento de variações de temperatura, uma vez removido do congelador

Os dados de estabilidade indicam que o frasco fechado é estável por até: 24 horas

quando armazenado em temperaturas de -3 °C a 2 °C. um total de 4 horas quando armazenado em temperaturas de 8 °C a 30 °C; isto inclui as 2 horas a temperatura até 30 °C como detalhado acima.

Essas informações têm como objetivo orientar os profissionais de saúde apenas em caso de variação temporária de temperatura.

Transferência entre ambientes de temperatura ultrabaixa (<-60 °C)

As bandejas de frascos com tampa fechada, contendo 195 frascos, quando removidas do compartimento de congelamento (<-60 °C) podem permanecer em temperatura ambiente (<25 °C) por até 5 minutos para transferência entre ambientes de temperatura ultrabaixa.

Após exposição à temperatura ambiente, quando as bandejas de frascos retornarem ao compartimento de congelamento, elas devem permanecer no compartimento de congelamento durante, pelo menos, 2 horas antes de serem removidas novamente.

Transferência de frascos congelados armazenados entre -25 °C a -15 °C

As bandejas de frascos com tampa fechada, contendo 195 frascos, quando removidas do compartimento de congelamento (-25 °C a -15 °C) podem permanecer em temperatura de até 25 °C por até 3 minutos.

As bandejas de frascos com tampa aberta ou bandejas de frascos contendo menos de 195 frascos, removidos do compartimento de congelamento (-25 °C a -15 °C), podem permanecer em temperatura de até 25 °C por até 1 minuto.

Uma vez que o frasco é removido da bandeja de frascos, ele deve ser descongelado para uso.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física, incluindo durante o transporte, foi demonstrada durante 6 horas a uma temperatura entre 2 °C e 25 °C após diluição em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Do ponto de vista microbiológico, a vacina deve ser utilizada imediatamente. É fortemente recomendado que o produto diluído seja mantido entre 2-8 °C, considerando as possíveis variações climáticas. O produto diluído não utilizado no período de 6 horas deverá ser descartado.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja, podem ser armazenados em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C por um único período de até 10 semanas, não excedendo a data de validade original (EXP). Alternativamente, a vacina pode ser armazenada em um freezer de -90 °C a -60 °C. O prazo de validade para armazenamento entre -90 °C e -60 °C está impresso no frasco e no cartucho após “EXP”. A vacina pode ser recebida congelada entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada também pode ser armazenada entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento. Ao mover o produto para um armazenamento entre 2 °C a 8 °C, o prazo de validade atualizado deve ser escrito na embalagem externa e a vacina deve ser usada ou descartada dentro do prazo de validade atualizado. A data de validade original deve ser riscada.

Se a vacina for recebida entre 2 °C e 8 °C, deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C. Verifique se a data de validade foi atualizada para refletir a data de validade refrigerada e se a data de validade original foi riscada.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Durante o armazenamento, minimize a exposição à luz ambiente e evite a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Quando conservada congelada entre -90 °C e -60 °C, a vacina também pode ser descongelada entre 2 °C e 8 °C ou à temperatura ambiente (até 30 °C).

Uma vez descongelada, a vacina não pode ser congelada novamente.

Os frascos descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Prazo de validade de Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja

Frasco fechado

18 meses quando armazenado a temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja, pode ser recebido congelado entre -90 °C e -60 °C. As vacinas congeladas também podem ser armazenadas entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento.

Uma vez retirado do armazenamento de congelamento, o frasco fechado pode ser armazenado em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C durante um período único de 10 semanas, não excedendo a data de validade impressa (EXP).

Ao mover o produto para um armazenamento entre 2 °C e 8 °C, a data de validade atualizada deve ser escrita na embalagem externa e a vacina deve ser usada ou descartada até a data de validade atualizada. A data de validade original deve ser riscada.

Se a vacina for recebida entre 2 °C e 8 °C, deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C. Verifique se a data de validade na embalagem externa foi atualizada para refletir a data de validade do armazenamento em geladeira e se a data de validade original foi riscada.

Quando armazenada congelada entre -90 °C e -60 °C, a vacina pode ser descongelada a 2 °C a 8 °C ou a temperaturas de até 30 °C.

Antes do uso, os frascos fechados podem ser armazenados por até 12 horas em temperaturas entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 25 °C, após diluição em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua os riscos de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. É fortemente recomendado que o produto diluído seja mantido entre 2 °C e 8 °C, considerando as possíveis variações climáticas. O produto diluído não utilizado no período de 12 horas deverá ser descartado.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa de cor vinho Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa de cor vinho, pode ser armazenado em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C por um único período de até 10 semanas, não excedendo a data de validade original (EXP). Alternativamente, a vacina pode ser armazenada em um freezer de -90 °C a -

60 °C. O prazo de validade para armazenamento entre -90 °C e -60 °C está impresso no frasco e no cartucho após “EXP”.

A vacina será recebida congelada entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada também pode ser armazenada entre 90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento. Ao mover o produto para um armazenamento entre 2 °C a 8 °C, o prazo de validade atualizado deve ser escrito na embalagem externa e a vacina deve ser usada ou descartada dentro do prazo de validade atualizado. A data de validade original deve ser riscada.

Se a vacina for recebida entre 2 °C e 8 °C, deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C. Verifique se a data de validade foi atualizada para refletir a data de validade refrigerada e se a data de validade original foi riscada.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Durante o armazenamento, minimize a exposição à luz ambiente e evite a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Quando conservada congelada entre -90 °C e -60 °C, a vacina também pode ser descongelada entre 2 °C e 8 °C ou à temperatura ambiente (até 30 °C).

Uma vez descongelada, a vacina não pode ser congelada novamente.

Os frascos descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Prazo de validade de Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa de cor vinho

Frasco fechado

18 meses quando armazenado a temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa de cor vinho, será recebido congelado entre -90 °C e -60 °C. As vacinas congeladas também podem ser armazenadas entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento.

Uma vez retirado do armazenamento de congelamento, o frasco fechado pode ser armazenado em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C durante um período único de 10 semanas, não excedendo a data de validade original (EXP).

Ao mover o produto para um armazenamento entre 2 °C e 8 °C, a data de validade atualizada deve ser escrita na embalagem externa e a vacina deve ser usada ou descartada até a data de validade atualizada. A data de validade original deve ser riscada.

Se a vacina for recebida entre 2 °C e 8 °C, deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C. Verifique se a data de validade na embalagem externa foi atualizada para refletir a data de validade do armazenamento em geladeira e se a data de validade original foi riscada.

Quando armazenada congelada entre -90 °C e -60 °C, a vacina pode ser descongelada a 2 °C a 8 °C ou a temperaturas de até 30 °C.

Antes do uso, os frascos fechados podem ser armazenados por até 12 horas em temperaturas entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 25 °C, após diluição em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua os riscos de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. É fortemente recomendado que o produto diluído seja mantido entre 2 °C e 8 °C, considerando as possíveis variações climáticas. O produto diluído não utilizado no período de 12 horas deverá ser descartado.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto: dispersão congelada branca a esbranquiçada.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Indivíduos com 12 anos de idade ou mais:

Uma dose da vacina Comirnaty® (diluir antes de usar) (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa roxa, equivalente a 0,3 mL é administrada como injeção no músculo da parte superior do braço (deltoide).

Para que o esquema vacinal fique completo, você deve receber duas doses da vacina Comirnaty® (diluir antes de usar) (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa roxa, com um intervalo recomendado de 21 dias (3 semanas), entre a primeira e a segunda dose.

Dose de reforço em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Uma dose de reforço de Comirnaty® (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa roxa, pode ser administrada por via intramuscular após pelo menos 6 meses após a segunda dose em indivíduos com 12 anos de idade ou mais. A decisão de quando e para quem implementar uma dose de reforço de Comirnaty® (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa roxa, deve ser feita com base nos dados de efetividade da vacina disponíveis, levando em consideração dados de segurança limitados.

Comirnaty® (diluir antes de usar) (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa roxa, destinado a pessoas com 12 anos de idade ou mais não pode ser utilizado em indivíduos com idades entre 6 meses e 11 anos de idade (ou seja, 6 meses a menos de 12 anos de idade).

Você pode não estar protegido até pelo menos 7 dias após a segunda dose da vacina.

Indivíduos de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade)

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja, é administrada como injeção no músculo da parte superior do braço (deltoide) após diluição como uma série primária de 2 doses (0,2 mL).

Se no intervalo entre a primeira e a segunda dose a criança completar 12 anos de idade ela deve receber a segunda dose da vacina de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) (10 µg - tampa laranja).

Dose de reforço em indivíduos de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade)

Uma dose de reforço de Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja, pode ser administrada por via intramuscular pelo menos 6 meses após a segunda dose em indivíduos de 5 anos a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade).

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja, não pode ser utilizado em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos ou com idade inferior a 5 anos.

Para que o esquema vacinal fique completo, você deve receber duas doses da vacina Comirnaty®, com um intervalo recomendado de 21 dias (3 semanas) entre a primeira e a segunda dose.

Intercambialidade

A intercambialidade de Comirnaty® com outras vacinas COVID-19 para completar a série de vacinação primária não foi estabelecida. Os indivíduos que receberam 1 dose de Comirnaty® devem receber uma segunda dose de Comirnaty® para completar a série de vacinação primária.

Você pode não estar protegido até pelo menos 7 dias após a segunda dose da vacina.

Indivíduos de 6 meses a <5 anos de idade

Em indivíduos de 6 a menos de 12 meses de idade, Comirnaty® (diluir antes de usar) para idade de 6 meses a <5 anos, tampa de cor vinho, é administrado como

injeção no músculo na face anterolateral da coxa. Em indivíduos com idade igual ou superior a 1 ano, Comirnaty® (diluir antes de usar) para idade de 6 meses a <5 anos, tampa de cor vinho, é administrado como injeção no músculo na face anterolateral da coxa ou no músculo da parte superior do braço (deltoide) após diluição como uma série primária de 3 doses (0,2 mL). As 2 doses iniciais são administradas com 3 semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose administrada pelo menos 8 semanas após a segunda dose.

Indivíduos que passarão de 4 anos para 5 anos de idade entre suas doses na série vacinal devem receber sua dose adequada à idade no momento da vacinação e o intervalo entre as doses é determinado pela idade do indivíduo no início da série vacinal.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa de cor vinho, não pode ser usado em indivíduos com 5 anos de idade ou mais.

Intercambialidade

A intercambialidade de Comirnaty® com outras vacinas COVID-19 para completar a série de vacinação primária não foi estabelecida. Os indivíduos que receberam 1 dose de Comirnaty® devem receber uma segunda e terceira doses de Comirnaty® para completar a série de vacinação primária.

Os indivíduos podem não estar protegidos até pelo menos 7 dias após a série primária de 3 doses da vacina.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty®, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todas as vacinas, a Comirnaty® pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização em pessoas com 5 anos de idade ou mais:

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, diarreia, dor nas articulações, dor muscular, dor e inchaço no local de injeção, cansaço, calafrios e febre.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): náusea, vômito e vermelhidão no local de injeção.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento dos gânglios linfáticos (ou ínguas), reações de hipersensibilidade [por exemplo, erupção cutânea (lesão na pele), prurido (coceira), urticária (alergia da pele com forte coceira), angioedema (inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa)], diminuição de apetite, insônia, tontura, letargia (cansaço e lentidão de reações e reflexos), hiperidrose (suor excessivo), suor noturno, dor nos membros (braço), astenia (fraqueza, cansaço físico intenso), sensação de mal-estar e prurido no local de injeção.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): paralisia facial aguda.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): miocardite (infecção das fibras do coração) e pericardite (inflamação do revestimento externo do coração).

Desconhecidas (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave (anafilaxia), parestesia (aparecimento, sem estimulação, de sensações espontâneas e mal definidas ("formigamento")), hipoestesia (diminuição da sensibilidade), eritema multiforme (reação na pele que causa manchas ou placas vermelhas, que se parecem com um alvo ou "olho de búfalo" e apresenta um centro vermelho escuro rodeado por halos vermelhos e pálidos), sangramento menstrual aumentado, inchaço extenso do membro vacinado, inchaço da face (pode ocorrer inchaço da face em pacientes que receberam preenchedores dermatológicos faciais).

Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização em indivíduos de 2 a menos de 5 anos de idade:

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia, febre, dor no local de injeção, cansaço, vermelhidão no local de injeção.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, vômito, dor nas articulações, dor muscular, calafrios, inchaço no local de injeção.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento dos gânglios linfáticos (ou ínguas), erupção cutânea (lesão na pele), urticária (alergia da pele com forte coceira), diminuição de apetite, náusea e dor nos membros (braço), astenia (fraqueza, cansaço físico intenso).

Desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave (anafilaxia).

Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização em indivíduos de 6 meses a menos de 2 anos de idade:

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diminuição de apetite, irritabilidade, febre, sensibilidade no local da injeção, vermelhidão no local de injeção.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): erupção cutânea (lesão na pele), diarreia, vômito, inchaço no local de injeção.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento dos gânglios linfáticos (ou ínguas), urticária (alergia da pele com forte coceira), dor de cabeça, letargia (cansaço e lentidão de reações e reflexos), cansaço, calafrios.

Desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave (anafilaxia).

Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização após dose de reforço em pessoas com 18 anos de idade ou mais:

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, dor nas articulações, dor muscular, dor no local de injeção, cansaço e calafrios.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento dos gânglios linfáticos (ou ínguas), diarreia, vômito, febre, inchaço no local de injeção e vermelhidão no local de injeção.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): erupção cutânea (lesão na pele), diminuição de apetite, tontura, náusea e dor nos membros (braço).

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): miocardite (infecção das fibras do coração) e pericardite (inflamação do revestimento externo do coração).

Desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave (anafilaxia).

Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização após dose de reforço em pessoas com 16 anos de idade ou mais:

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento dos gânglios linfáticos (ou ínguas) e dor nos membros (braço).

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): prurido (coceira), erupção cutânea (lesão na pele), diminuição do apetite, letargia (cansaço e lentidão de reações e reflexos), náusea, hiperidrose (suor excessivo), suor noturno, astenia (fraqueza, cansaço físico intenso) e mal-estar.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): urticária (alergia da pele com forte coceira).

Desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave (anafilaxia).

Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização após dose de reforço (terceira dose) em crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade):

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, dor muscular, dor no local de injeção, cansaço, inchaço no local de injeção, vermelhidão no local de injeção e calafrios.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento dos gânglios linfáticos (ou ínguas), diarreia, vômito, dor nas articulações, febre.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): erupção cutânea (lesão na pele).

Desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave (anafilaxia).

Período pós-comercialização:

Casos de sintomas gripais (como dor orofaríngea, coriza, congestão nasal, tosse), fotofobia (intolerância á luz), dor ocular, tontura, disgeusia (alteração do paladar), tinido (sensação subjetiva de ouvir bater de campainha e outros ruídos) e parestesia foram identificados no período pós-comercialização.

Comunicação dos efeitos adversos

Se tiver quaisquer efeitos adversos, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Estes incluem quaisquer efeitos adversos possíveis não mencionados nesta bula. Ao comunicar os efeitos adversos pode ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de sobredosagem, é recomendado que seu médico monitore seus os sinais vitais e trate os eventuais sintomas, se possível.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800-722-6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0481

Farmacêutica Responsável: Andrea T. Nichele – CRF-SP nº 44063

Registrado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH

Donaustraße 99, 3400

Klosterneuburg – Áustria

OU

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, 2870

Puurs – Bélgica

OU

mibe GmbH Arzneimittel

Münchener Straße 15, 06796

Brehna - Alemanha

OU

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH

Emil-von-Behring-Straße 76, 35401

Marburg - Alemanha

OU

Pharmacia & Upjohn Company LLC

7000 Portage Road, 49001

Kalamazoo – EUA

OU

Hospira, Inc.

1776 North Centennial Drive, 67460

McPherson – EUA

OU

Exelead, Inc.

6925 Guion Road, 46268

Indianápolis – EUA

OU

Baxter Oncology GmbH Kantstraße 2, 33790

Halle (Westfalen) – Alemanha

OU

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst-Brüningstraße 50

Frankfurt am Main – Alemanha

OU

Patheon Italia S.p.A

Viale G.B. Stucchi, 110 – 20900

Monza - Itália

OU

Delpharm Saint Remy

Rue de l' Isle

28380 Saint Remy sur Avre

França

OU

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse

CH-4332 Stein

Suíça

OU

Siegfried Hameln GmbH Langes Feld 13

31789 Hameln

Alemanha

OU

Catalent Anagni S.R.L.

Località Fontana del Ceraso SNC

Strada Provinciale 12

Casilina, N. 41

03012 Anagni FR

Itália

OU

Allergopharma GmbH & Co. KG

Hernann-Körner-Straße 52^d

21465 Reinbek

Alemanha

Embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, 2870

Puurs - Bélgica

OU

Pharmacia & Upjohn Company LLC 7000 Portage Road, 49001

Kalamazoo – EUA

OU

Hospira, Inc.

1776 North Centennial Drive, 67460

McPherson – EUA

OU

Baxter Oncology GmbH Kantstraße 2, 33790
Halle (Westfalen) – Alemanha

OU

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst-Brüningstraße 50
Frankfurt am Main – Alemanha

OU

Patheon Italia S.p.A
Viale G.B. Stucchi, 110 – 20900
Monza - Itália

OU

Delpharm Saint Remy
Rue de l' Isle
28380 Saint Remy sur Avre
França

OU

Novartis Pharma Stein AG Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein
Suíça

OU

Siegfried Hameln GmbH

Langes Feld 13

31789 Hameln

Alemanha

OU

mibe GmbH Arzneimittel Münchener Straße 15, 06796

Brehna – Alemanha

OU

Catalent Anagni S.R.L.

Località Fontana del Ceraso SNC Strada Provinciale 12

Casilina, N. 41

03012 Anagni FR

Itália

Importado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

COMSUI_52

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br



8.3 Anexo 3 Bula Coronavac

DIZERES DE TEXTO DE BULA – PACIENTE

vacina adsorvida covid-19 (inativada)

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

Apresentação monodose:

- Cartucho com 40 frascos-ampola com uma dose de 0,5 mL contendo 600 SU do antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2 cada.

Apresentações multidoses

2 doses

- Cartucho com 40 frascos-ampola com 2 doses de 0,5 mL contendo 600 SU do antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2 cada.

10 doses

- Cartucho com 20 frascos-ampola com 10 doses de 0,5 mL contendo 600 SU do antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2 cada.

A **vacina adsorvida covid-19 (inativada)** deve ser administrada por **VIA INTRAMUSCULAR. NÃO UTILIZE A VACINA POR VIA INTRAVENOSA, SUBCUTÂNEA OU INTRADÉRMICA.**

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 0,5 mL de suspensão injetável contém 600 SU do antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2.

Excipientes: hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio, água para injetáveis.

Este produto não contém conservantes.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A vacina adsorvida covid-19 (inativada) é indicada para imunização ativa para prevenir casos de COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, em indivíduos a partir de 3 anos de idade que sejam suscetíveis ao vírus.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A vacinação com a vacina adsorvida covid-19 (inativada) estimula o corpo a induzir imunidade contra o vírus SARS-CoV-2 para a prevenção de doenças causadas pelo mesmo.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve ser vacinado se tem ou já teve alergia a algum componente da vacina adsorvida covid-19 (inativada). Se você estiver com alguma doença aguda, com febre, início agudo de doenças crônicas não controladas no momento da vacinação, esta vacina não é indicada.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

A vacina adsorvida covid-19 (inativada) não deve, sob circunstância alguma, ser administrada por via intravenosa, subcutânea ou intradérmica.

- O frasco deve ser agitado antes de ser administrado;
- A vacina não deverá ser usada caso o frasco esteja rachado, com o rótulo mal impresso ou apagado, ou se houver algum corpo estranho dentro do frasco;
- A apresentação monodose da vacina deverá ser administrada tão logo seja aberta;
- As apresentações multidoses com 2 ou 10 doses da vacina podem ser utilizadas em até 08 horas após abertura, desde que mantidas em condições assépticas e sob temperatura entre +2°C e +8°C;
- O volume de vacina a ser aplicado é de 0,5 mL, o que corresponde a uma dose;
- Caso você tenha feito uso de imunoglobulina humana, o intervalo de administração deverá ser com um mês de intervalo, de forma a não interferir na resposta imunológica.

Esta vacina, assim como para todas as vacinas injetáveis, deve ser administrada com precaução caso você tenha trombocitopenia ou coagulopatias, uma vez que podem ocorrer hemorragias após a aplicação intramuscular. Além disso, não é recomendado o uso dessa vacina em crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos imunocomprometidos, pois não há resultados de estudos conduzidos com a vacina adsorvida covid-19 (inativada) nessa população.

Assim como ocorre com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico adequado devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Caso você tenha deficiência na produção de anticorpos, seja por problemas genéticos, imunodeficiência ou terapia imunossupressora, a resposta imunológica pode não ser alcançada.

Uso na gravidez e lactação:

Estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas ou lactantes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico:

Não há resultados de estudos conduzidos com a vacina adsorvida covid-19 (inativada) na população pediátrica abaixo de 3 anos.

Uso pediátrico em imunocomprometidos:

Não há resultados de estudos conduzidos com a vacina adsorvida covid-19 (inativada) na população pediátrica imunocomprometida entre 3 e 17 anos.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Interações medicamentosas:

Se você faz uso de medicamentos que afetam a resposta imune, a vacina pode não gerar a resposta imune esperada. Fale com seu médico assistente para que avalie se você pode iniciar o esquema vacinal.

Não há estudos sobre uso desta vacina em pessoas que tomaram outras vacinas contra COVID-19.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

A vacina adsorvida covid-19 (inativada) deve ser armazenada e transportada sob refrigeração, entre +2°C e +8°C, protegida da luz. A vacina não deve ser congelada.

Desde que mantida sob refrigeração, entre +2°C e +8°C, e protegida da luz, o prazo de validade da vacina adsorvida covid-19 (inativada) é de 12 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade*: vide embalagem.

*O prazo de validade aprovado para este uso emergencial é de 12 meses a partir da data de fabricação.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas:

Esta vacina é uma suspensão injetável, opalescente, com possível formação de precipitado estratificado, que pode ser disperso com agitação. Nenhum aglomerado deve ser encontrado ao agitar.

Esta vacina não deve ser utilizada caso haja alteração na coloração ou presença de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Posologia:

Cada dose de 0,5 mL da vacina adsorvida covid-19 (inativada) contém 600 SU de antígeno (substância que, introduzida no organismo, provoca a formação de anticorpo) do vírus inativado SARS-CoV-2.

Modo de usar:

Adultos e Idosos: O esquema de imunização é de 2 doses de 0,5 mL com intervalo de 2-4 semanas entre as doses.

Crianças acima de 3 anos e Adolescentes menores de 18 anos: O esquema de imunização é de 2 doses de 0,5 mL com intervalo de 4 semanas entre as doses.

Recomenda-se a administração da vacina na região deltoide da parte superior do braço por via intramuscular.

Agite o frasco-ampola antes do uso.

Ainda não foi determinado se doses de reforço do produto serão necessárias.

Nenhuma das apresentações da vacina adsorvida covid-19 (inativada) contém conservantes.

A apresentação monodose deve ser usada imediatamente após abertura.

As apresentações multidose com 2 ou 10 doses podem ser utilizadas em até 08 horas após as suas aberturas, desde que mantidas em condições assépticas e sob temperatura entre +2°C e +8°C.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso haja esquecimento de administração da dose, por favor, informe seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todo medicamento, a vacina adsorvida covid-19 (inativada) pode provocar eventos adversos, dos quais alguns podem exigir atendimento médico.

Reações adversas em população pediátrica

- **Reações adversas observadas a partir dos estudos clínicos fase I/II em Crianças acima de 3 anos e Adolescentes**
 - **Reação muito comum (podem ocorrer em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)**
 - Local: dor
 - **Reação comum (podem ocorrer entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)**
 - Local: Inchaço
 - Sistêmica: febre, dor de cabeça, tosse, coriza, dor de garganta, diminuição do apetite, mialgia (dor muscular)
 - **Reação incomum (podem ocorrer entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)**
 - Local: prurido (coceira), endureção (endurecimento), eritema
 - Sistêmica: diarreia, náusea, vômitos, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, tontura, eritema (vermelhidão), prurido, pápula, fadiga, dor laríngea (dor na garganta), eritema de faringe (vermelhidão na garganta), infecção de vias aéreas

superiores, blefarite (inflamação das bordas das pálpebras), herpangina (infecção viral na parte posterior da garganta), linfadenopatia (nódulos linfáticos com tamanho, consistência ou número anormais)

Intensidade das Reações Adversas: A intensidade das reações adversas observadas nos ensaios clínicos de fase I/II com este produto foram de grau 1 (leve) e grau 2 (moderada), e as taxas de incidência foram de 23,96% e 11,06%, respectivamente. Não houve reações adversas de grau 3 (grave).

Reações adversas em população adulta e de idosos

• **Reações adversas observadas a partir dos estudos clínicos fase I/II em Adultos (18-59 anos) e Idosos (com mais de 60 anos):**

- **Reação muito comum (podem ocorrer em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)**
 - o Local: dor
- **Reação comum (podem ocorrer entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)**
 - o Sistêmica: fadiga, febre, mialgia, diarreia, náusea, dor de cabeça
- **Reação incomum (podem ocorrer entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)**
 - o Local: coloração anormal no local da administração, inchaço, prurido, eritema, hipoestesia local, endurecimento
 - o Sistêmica: vômitos, dor abdominal inferior, distensão abdominal, tonturas, tosse, perda de apetite, hipersensibilidade, pressão arterial elevada, hipersensibilidade alérgica ou imediata.

Intensidade das Reações Adversas: As intensidades das reações adversas observadas nos ensaios clínicos de fase I/II com este produto em adultos acima de 18 anos foram de grau 1 (leve) e grau 2 (moderada), e a incidência foi de 23,73% e 1,94%, respectivamente. Não ocorreram reações adversas de grau 3 (grave). A maioria das reações adversas apresentaram recuperação em uma semana.

• **Reações adversas observadas a partir do estudo clínico fase III em Adultos (18-59 anos) até 7 dias após a administração da segunda dose da vacina:**

- **Reação muito comum (podem ocorrer em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)**
 - o Local: dor
 - o Sistêmica: dor de cabeça, cansaço
- **Reação comum (podem ocorrer entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)**
 - o Sistêmica: enjoo, diarreia, dor muscular, calafrios, perda de apetite, tosse, dor nas articulações, coceira, coriza, congestão nasal
 - o Local: vermelhidão, inchaço, endurecimento, coceira
- **Reação incomum (podem ocorrer entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)**
 - o Sistêmica: vômito, febre, vermelhidão, reação alérgica, dor garganta, dor ao engolir, espirros, fraqueza muscular, tontura, dor abdominal, sonolência, mal estar, dor nas extremidades, dor abdominal superior, dor nas costas, vertigem, falta de ar, inchaço
 - o Local: hematoma

- **Reações adversas observadas a partir do estudo clínico fase III em Idosos (acima de 60 anos) até 7 dias após a administração da segunda dose da vacina:**

- **Reação muito comum (podem ocorrer em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)**
 - Local: dor
- **Reação comum (podem ocorrer entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)**
 - Sistêmica: enjoo, diarreia, dor de cabeça, cansaço, dor muscular, tosse, dor nas articulações, coceira, coriza, dor ao engolir, congestão nasal
 - Local: coceira, vermelhidão, inchaço, endureção
- **Reação incomum (podem ocorrer entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)**
 - Sistêmica: vômito, calafrios, diminuição de apetite, reação alérgica, tontura, hematoma, hipotermia, desconforto nos membros, fraqueza muscular
 - Local: hematoma

Além disso, existem riscos teóricos de que indivíduos vacinados poderiam desenvolver Doença Agravada pela Vacina, ou seja, ter uma doença mais grave do que teria caso não tivesse tomado a vacina, mas até o momento não há relato que isso tenha acontecido com o vírus que causa a COVID-19. Esta vacina foi testada anteriormente em animais e estes não apresentaram esta forma de infecção mais grave.

- **Relatos Pós-comercialização**

Foram relatados espontaneamente durante o uso pós-aprovação da vacina adsorvida covid-19 (inativada) o evento adverso raro Síndrome de Guillain-Barré (Síndrome caracterizada por sintomas que começam como fraqueza e formigamento nos pés e nas pernas que se espalham para a parte superior do corpo, podendo ocorrer paralisia e dores, e raramente pode ser fatal), disgeusia (alteração do paladar que pode afetar a percepção de sabores), paralisia facial (enfraquecimento ou paralisia dos músculos de um lado da face, ocorre devido à inflamação do nervo facial), dor ocular (dor nos olhos), fotofobia (sensação de incômodo devido à luz), tínido (percepção de som agudo ou zumbido), parestesia (sensação de formigamento), convulsão (contratura involuntária da musculatura, que provoca movimentos desordenados), dermatite alérgica, exantema (erupção cutânea), choro, urticária (coceira), desconforto no peito, hiperidrose (suor excessivo), síncope (perda súbita e transitória da consciência), eritema faringeo, palidez, púrpura de Henoch-Schönlein (tipo de inflamação de pequenos vasos com aparecimento de manchas arroxeadas na pele), choque anafilático, síndrome nefrótica (alteração renal com perda de proteínas na urina), púrpura trombocitopênica (manchas arroxeadas na pele com diminuição de plaquetas), encefalite, encefalomielite disseminada aguda e desmielinização. Como tais eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável a frequência ou estabelecer relação causal com a exposição à vacina.

Em caso de evento adverso, mesmo que não seja os informados acima, contate o serviço de atendimento ao consumidor da empresa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

Notifique também os eventos adversos para a empresa através do Serviço de Atendimento ao Consumidor através do telefone 0800 701 2850 ou e-mail sac@butantan.gov.br

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Apresentação monodose e apresentação com 2 doses:

Fabricado por:

SINOVAC LIFE SCIENCES CO., LTD.

No. 21, Tianfu Street,

Daxing Biomedicine Industrial Base of Zhongguancun Science Park,

Daxing District, Beijing, China

Importado por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã

CEP: 05503-900 - São Paulo/SP

CNPJ: 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

Apresentação multidose com 10 doses:

Fabricado por:

SINOVAC LIFE SCIENCES CO., LTD.

No. 21, Tianfu Street,

Daxing Biomedicine Industrial Base of Zhongguancun Science Park,

Daxing District, Beijing, China

Importado, Envasado e Embalado por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã

CEP: 05503-900 - São Paulo/SP

CNPJ: 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850

e-mail: sac@butantan.gov.br

Venda sob prescrição médica.

ou

Uso sob prescrição médica – venda proibida ao comércio.

Esta bula foi aprovada para uso emergencial pela ANVISA em XX/XX/2022.



8.4 Anexo 4 Bula Astrazeneca

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina covid-19 (recombinante)

APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável em embalagem com 50 frascos-ampola contendo 2,5 mL (5 doses)

cada.

VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

vacina covid-19 (recombinante) (5 doses)

Cada frasco-ampola contém 5 doses de vacina covid-19 (recombinante). Cada dose de 0,5 mL contém

5 × 10¹⁰ partículas virais (pv) de vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa glicoproteína SARS-CoV-2 Spike (S). Produzido em células renais embrionárias humanas (HEK) 293 geneticamente modificadas.

Esse produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs).

Excipientes: L-Histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, polissorbato 80, etanol, sacarose, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado (EDTA) e água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Vacina covid-19 (recombinante) é indicada para a imunização ativa de indivíduos a partir de 18 anos de idade para a prevenção da doença do coronavírus 2019 (COVID-19).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A vacina covid-19 (recombinante) estimula as defesas naturais do corpo (sistema imune). Isso faz com que o corpo produza sua própria proteção (anticorpos) contra o vírus causador da COVID-19, o SARS-CoV-2. Isso ajudará a proteger você contra a COVID-19 no futuro. Nenhum dos ingredientes dessa vacina pode causar a COVID-19.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve receber a vacina covid-19 (recombinante):

- Se você já teve uma reação alérgica grave ao princípio ativo ou a qualquer dos ingredientes da vacina covid-19 (recombinante). Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupção cutânea (manchas vermelhas na pele) com coceira, falta de ar e inchaço da face ou da língua. Contacte imediatamente o seu médico ou profissional de saúde ou dirija-se imediatamente ao pronto-socorro do hospital mais próximo se tiver uma reação alérgica.

- Se você já teve ao mesmo tempo um coágulo sanguíneo importante e baixos níveis de plaquetas (trombocitopenia), após receber a vacina covid-19 (recombinante) ou qualquer outra vacina para a COVID-19.

- Se você já teve um diagnóstico de síndrome de extravasamento capilar (uma condição que causa vazamento de fluidos de pequenos vasos sanguíneos).

Se você não tiver certeza quanto a isso, converse com o seu profissional de saúde.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Converse com o profissional de saúde antes da vacinação:

- Se você já teve uma reação alérgica grave (anafilaxia) após qualquer injeção de qualquer outra vacina ou após ter recebido a vacina covid-19 (recombinante) no passado;
- Se você já desmaiou após qualquer injeção com agulha;
- Se seu sistema imune não funciona adequadamente (imunodeficiência) ou se estiver recebendo medicamentos que enfraquecem o sistema imune (como corticosteroides em doses altas, imunossupressores ou medicamentos contra o câncer);
- Se você atualmente tem uma infecção grave com febre alta (maior que 38°C). No entanto, uma febre leve ou uma infecção leve, como um resfriado, não são razões para atrasar a vacinação;
- Se você já teve um coágulo sanguíneo no passado ou um distúrbio autoimune (doença em que o sistema imune do corpo ataca suas próprias células) incluindo trombocitopenia imune (PTI);
- Se você tem um problema com sangramentos ou aparecimento de marcas roxas ou se você estiver recebendo medicamentos que afinam o sangue (anticoagulante).

Se você não tiver certeza se qualquer das situações acima se aplica a você, converse com o profissional de saúde antes de receber a vacina.

Casos muito raros de coágulos sanguíneos com níveis baixos de plaquetas no sangue foram observados após a vacinação com a vacina covid-19 (recombinante). A maioria desses casos ocorreu nos primeiros 21 dias após a vacinação e alguns casos tiveram um resultado fatal.

Coágulos sanguíneos no cérebro, não associados a níveis baixos de plaquetas no sangue, foram observados muito raramente após a vacinação com a vacina covid-19 (recombinante). Porém, não foi determinado se esses eventos foram devido à vacina. Alguns casos tiveram um resultado fatal.

Níveis muito baixos de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia imune), que podem estar associados a sangramento, foram relatados muito raramente, geralmente nas primeiras quatro semanas após a vacinação com a vacina covid-19 (recombinante).

Procure atendimento médico urgente se alguns dias após a vacinação você:

- sentir uma dor de cabeça grave ou persistente, visão turva, confusão ou convulsões;
- desenvolver falta de ar, dor no peito, inchaço nas pernas, dor nas pernas ou dor abdominal persistente;
- notar hematomas espontâneos e incomuns na pele ou identificar pontos redondos além do local da vacinação.

Casos muito raros de síndrome de extravasamento capilar foram observados após a vacinação com a vacina covid-19 (recombinante). Alguns desses pacientes tinham um diagnóstico prévio da doença. A síndrome de extravasamento capilar é uma doença grave e potencialmente fatal que leva ao vazamento de fluidos de pequenos vasos sanguíneos (capilares), resultando no rápido inchaço dos braços e pernas, aumento repentino de peso e sensação de tontura (pressão arterial baixa). Procure atendimento médico imediatamente se desenvolver esses sintomas nos dias após a vacinação.

Procure atendimento médico imediato se você desenvolver fraqueza e paralisia nas extremidades que podem progredir para o peito e rosto (síndrome de Guillain-Barré). Isso foi relatado muito raramente após a aplicação da vacina covid-19 (recombinante) e sua relação com a vacina ainda não foi estabelecida.

O risco de eventos muito raros (como distúrbios de coagulação incluindo síndrome de trombose com trombocitopenia, síndrome de extravasamento capilar, síndrome de Guillain-Barré e mielite transversa) após a administração de uma dose de reforço da vacina covid-19 (recombinante) não foi caracterizado.

Como com qualquer vacina, a vacina covid-19 (recombinante) pode não proteger todo mundo que é vacinado contra a COVID-19. Ainda não se sabe por quanto tempo as pessoas que recebem a vacina estarão protegidas.

A efetividade da vacina pode variar de acordo com a variante do vírus SARS-CoV-2.

Crianças e adolescentes

Não há dados atualmente disponíveis sobre o uso da vacina covid-19 (recombinante) em crianças e adolescentes menores que 18 anos de idade.

Outros medicamentos e a vacina covid-19 (recombinante)

Informe o seu profissional de saúde se você estiver tomando, se tomou recentemente ou se poderá tomar qualquer outro medicamento ou vacina.

Dirigir e usar máquinas

A vacina covid-19 (recombinante) não tem efeito conhecido sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas. No entanto, os efeitos colaterais listados no item “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?” podem impactar sua capacidade de dirigir e usar máquinas. Se você ficar indisposto, não dirija ou use máquinas.

Gravidez e amamentação

Categoria B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe o seu profissional de saúde se você estiver grávida, amamentando, pensando engravidar ou planejando ter um bebê. Há dados limitados sobre o uso da vacina covid-19

(recombinante) em mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Seu profissional de saúde discutirá com você se você pode receber a vacina.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O profissional de saúde é responsável pelo armazenamento dessa vacina e descarte adequado de qualquer produto não usado.

A vacina covid-19 (recombinante) deve ser conservada sob refrigeração (2 a 8°C). Não congelar. Armazenar na embalagem externa a fim de proteger da luz. Não agitar.

Após a retirada da primeira dose, a vacina covid-19 (recombinante) deve ser administrada em no máximo:

- 6 horas se armazenada em temperatura ambiente, até 30°C, ou

- 48 horas sob refrigeração (2 a 8°C).

O frasco pode ser refrigerado novamente, mas o tempo cumulativo de armazenamento em temperatura ambiente não deve exceder 6 horas e o tempo total cumulativo de armazenamento não deve exceder 48 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A vacina covid-19 (recombinante) é uma suspensão incolor a levemente marrom, clara a levemente opaca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de Usar

A vacina covid-19 (recombinante) é injetada em um músculo (usualmente no braço).

Durante e após cada injeção da vacina, o profissional de saúde poderá observá-lo por cerca de 15 minutos para monitorar sinais de uma reação alérgica.

Posologia

Você receberá 2 injeções. Você será informado quando precisará retornar para a segunda injeção da vacina covid-19 (recombinante).

A segunda injeção pode ser administrada entre 4 e 12 semanas após a primeira injeção.

Quando a vacina covid-19 (recombinante) é administrada como a primeira injeção, recomenda-se que a vacina covid-19 (recombinante) (e não outra vacina para COVID-19) seja administrada como segunda injeção para concluir o esquema primário de vacinação.

Você pode receber uma injeção de reforço da vacina covid-19 (recombinante). A decisão de quando e para quem implementar uma terceira dose de vacina covid-19 (recombinante) deve ser feita com base nos dados de eficácia da vacina disponíveis, levando em consideração os dados de segurança limitados. A injeção de reforço, com a mesma vacina ou vacina diferente das primeiras doses, pode ser dada a partir de 3 meses após você ter completado o esquema primário de vacinação com a vacina covid-19 (recombinante) ou com a vacina adsorvida covid-19 (inativada) do Instituto Butantan, ou com a vacina de RNAm da Pfizer em casos de indisponibilidade desta ou de contraindicação.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de retornar no momento programado para a segunda injeção, consulte o profissional de saúde. É importante que você retorne para a segunda injeção da vacina covid-19 (recombinante).

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, essa vacina pode causar efeitos colaterais, apesar de nem todas as pessoas os apresentarem.

Foram observados coágulos sanguíneos importantes em combinação com níveis baixos de plaquetas no sangue (trombocitopenia) muito raramente (com uma frequência inferior a 1 em 100.000 indivíduos vacinados).

Procure atendimento médico imediatamente se, alguns dias após a vacinação, você tiver algum dos seguintes sintomas:

- sentir uma dor de cabeça grave ou persistente, visão turva, confusão ou convulsões
- desenvolver falta de ar, dor no peito, inchaço nas pernas, dor nas pernas ou dor abdominal persistente

- notar hematomas incomuns na pele ou identificar pontos redondos além do local da vacinação

Procure atendimento médico urgente se tiver sintomas de uma reação alérgica grave. Essas reações podem incluir uma combinação de qualquer um dos seguintes sintomas:

- sensação de desmaio ou tontura
- mudanças no seu batimento cardíaco
- falta de ar ou respiração ofegante
- inchaço dos lábios, rosto ou garganta

Em estudos clínicos com a vacina, a maioria dos efeitos colaterais foi de natureza leve a moderada e resolvida dentro de poucos dias. Menos efeitos colaterais foram relatados após a segunda dose.

Se efeitos colaterais como dor e/ou febre estiverem incomodando, informe o seu profissional de saúde, ele poderá indicar o uso de algum medicamento para alívio destes sintomas, como por exemplo medicamentos contendo paracetamol.

Após a vacinação, você pode ter mais de um efeito colateral ao mesmo tempo (por exemplo, dores musculares/articulares, dores de cabeça, calafrios e mal-estar geral). Se algum dos seus sintomas persistir, consulte o seu profissional de saúde.

Os efeitos colaterais que ocorreram durante os estudos clínicos com a vacina covid-19 (recombinante) foram:

Muito comum (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Sensibilidade, dor, sensação de calor, coceira ou hematoma (manchas roxas)

onde a injeção é administrada

- Sensação de indisposição de forma geral
- Sensação de cansaço (fadiga)
- Calafrio ou sensação febril
- Dor de cabeça
- Enjoos (náusea)
- Dor na articulação ou dor muscular

Comum (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Plaquetas sanguíneas baixas (trombocitopenia)
- Inchaço, vermelhidão ou um caroço no local da injeção
- Febre
- Enjoos (vômitos), diarreia ou dor abdominal
- Dor nas pernas ou braços
- Sintomas semelhantes aos de um resfriado como febre acima de 38°C, dor de garganta, coriza (nariz escorrendo), tosse e calafrios*.

- Sensação de tontura

Incomum (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Sonolência, letargia
- Diminuição do apetite
- Linfonodos (ínguas) aumentados
- Sudorese excessiva, coceira na pele ou erupção na pele
- Espasmos musculares
- Sensação como dormência, formigamento, alfinetadas e agulhadas em alguma parte do corpo

(parestesia)

- Diminuição da sensibilidade ao toque em determinada região do corpo (hipoestesia).

- Percepção ou captação de certos barulhos ou zumbidos nos ouvidos (tinido).

Rara (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- Paralisia facial

Muito rara (pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)

- Coágulos sanguíneos importantes em combinação com níveis baixos de plaquetas no sangue (trombocitopenia) foram observados com uma frequência inferior a 1 em 100.000 indivíduos vacinados.

- Doença autoimune que compromete o funcionamento do sistema nervoso periférico e caracterizado inicialmente por fraqueza muscular (Síndrome de Guillain-Barré)

- Vazamento do conteúdo de pequenos vasos sanguíneos (capilares) (Síndrome de extravasamento capilar)

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Reação alérgica grave (anafilaxia)
- Inchaços graves nos lábios, face, boca e garganta (que pode causar dificuldade em engolir ou respirar)

- Doença em que o sistema imunológico provoca uma diminuição da quantidade de plaquetas (trombócitos) presentes no sangue (trombocitopenia imune)

- Inflamação da medula espinhal (mielite transversa)
- Alteração do paladar (disgeusia)
- Dor na superfície ou no fundo do olho (dor ocular)
- Sensibilidade à luz, desconforto provocado pela luz nos olhos (fotofobia)
- Obstrução das veias cerebrais por coágulos (trombos) (trombose dos seios venosos cerebrais)

- Formação de coágulo no sangue (trombo) que obstrui ou dificulta a circulação de um vaso sanguíneo (tromboembolismo venoso)
- Inflamação das veias do sangue na pele, geralmente com erupção na pele e pequenos pontos vermelhos ou roxos (vasculite cutânea)

Em ensaios clínicos, foram notificados casos muito raros de eventos associados a inflamação do sistema nervoso, que podem causar dormência, sensação de formigamento e/ou perda de sensibilidade. No entanto, não está confirmado se esses eventos foram devido à vacina.

* Algumas pessoas relataram calafrios com tremores (em alguns casos rigidez) e aumento da temperatura corporal, possivelmente com sudorese, dor de cabeça (incluindo dores semelhantes à enxaqueca), náusea, dores musculares e mal-estar, começando em até um dia da vacinação e durando geralmente um ou dois dias. Se a sua febre for alta e durar mais de dois ou três dias, ou se apresentar outros sintomas persistentes, isso pode não ser devido aos efeitos colaterais da vacina e você deve seguir as orientações apropriadas de acordo com seus sintomas.

Se você observar qualquer efeito colateral não mencionado nessa bula, informe o profissional de saúde.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não há tratamento específico para uma superdose com a vacina covid-19 (recombinante). No caso de uma superdose, você deve ser monitorado e receber tratamento sintomático conforme adequado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.1063.0156.001-4

Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal – CRF-RJ 3726

Registrado e fabricado por:

Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro – Brasil
CEP: 21040-900
CNPJ: 33.781.055/0001-35
SAC: 0800 021 0310
Indústria Brasileira

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/04/2023.