

Recebido: 02-01-2022 | Aprovado: 15-02-2022 | DOI: <https://doi.org/10.23882/rmd.22090>

A pandemia de COVID-19 em Portugal: Evolução, Vacinação e Farmacovigilância

The COVID-19 pandemic in Portugal:
Evolution, Vaccination and Pharmacovigilance

Renato Ferreira-da-Silva^{1,2,3*}, Mário Macedo⁴, Jaime Conceição^{3,5}

Agradecimentos: Este trabalho foi financiado por Fundos Nacionais e Comunitários do Fundo Social Europeu (FSE) através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia (Portugal), no âmbito da bolsa de doutoramento 2020.10231.BD (DOCTORATES 4 COVID-19) de Renato Ferreira-da-Silva.

Resumo: A doença provocada pelo novo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19) foi relatada pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, China, e posteriormente disseminou-se por todo o mundo. A 2 de março de 2020, foram confirmados os primeiros dois casos de COVID-19 em território português, com a primeira morte a ser registada duas semanas depois, a 16 de março. Daí em diante, um conjunto alargado e variável de medidas sanitárias foram aplicadas, assim como a publicação de normas e orientações pela Direção-Geral da Saúde (DGS) e pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). Posteriormente, a 27 de dezembro de 2020, foi administrada a primeira vacina contra a COVID-19 (Comirnaty®; BioNTech Manufacturing GmbH/Pfizer), no Centro Hospitalar Universitário de São João, no Porto, marcando o início do plano de vacinação definido pela *task-force* e o envolvimento dos diversos profissionais de saúde.

A Farmacovigilância das vacinas contra a COVID-19 constitui uma área de enorme importância, através da geração de evidência de mundo real sobre a segurança e efetividade pós-comercialização. Os Sistemas de Farmacovigilância têm a responsabilidade de rececionar, validar, analisar, solicitar dados adicionais, codificar e colaborar na imputação de causalidade de todas as suspeitas de reações adversas.

Este artigo retrata a pandemia de COVID-19 em Portugal, no que concerne à sua evolução, plano de vacinação e atividades de Farmacovigilância. Adicionalmente, articula-se o tema com a realidade internacional, evidenciando-se as principais medidas, intervenientes e impacto na saúde pública.

Palavras-chave: Pandemia, COVID-19, Portugal, Vacinação, Farmacovigilância.

¹ Unidade de Farmacovigilância do Porto, Departamento Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

² CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Saúde, Porto, Portugal.

³ Escola Superior de Saúde Cruz Vermelha Portuguesa – Alto Tâmega, Chaves, Portugal.

⁴ Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

⁵ Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, Faro, Portugal.

Abstract: The disease caused by the new SARS-CoV-2 virus (COVID-19) was first reported in December 2019 in Wuhan, China, and subsequently it spread throughout the world. On March 2, 2020, the first two cases of COVID-19 were confirmed in Portuguese territory, with the first death to be registered two weeks later, on March 16. Thereafter, a wide and variable set of sanitary measures were applied, as well as the publication of norms and guidelines by the Directorate-General of Health (DGS) and by the National Authority of Medicines and Health Products, I.P. (INFARMED). Later, on December 27, 2020, the first vaccine against COVID-19 (Comirnaty®; BioNTech Manufacturing GmbH/Pfizer) was administered at the University Hospital Centre of São João, in Porto, marking the beginning of the defined vaccination plan by the task-force and the involvement of different health professionals.

Pharmacovigilance of vaccines against COVID-19 is an area of enormous importance, through the generation of real-world evidence on post-marketing safety and effectiveness. The Pharmacovigilance Systems are responsible for receiving, validating, analysing, requesting additional data, codifying and collaborating in the attribution of causality to all suspected adverse reactions.

The aim of this article is to portray the COVID-19 pandemic in Portugal, with regard to its evolution, vaccination plan and Pharmacovigilance activities. Additionally, the issue is articulated with the international reality, highlighting the main measures, stakeholders and impact on public health.

Keywords: Pandemic, COVID-19, Portugal, Vaccination, Pharmacovigilance.

Introdução

O surto pelo novo vírus SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*, do inglês) foi declarado como uma pandemia a 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), levando os países a adotar esforços na implementação de medidas preventivas (*WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19*, 11 March 2020). Atualmente - dezembro de 2021-, o número de infeções confirmadas ultrapassa 285 milhões em todo o mundo, e mais de 5 milhões de mortes. Em Portugal, o número de infeções e óbitos confirmados é de cerca de 1,3 milhões e 18900, respetivamente.

Durante o primeiro ano de pandemia, apenas intervenções sociais e comportamentais foram implementadas pelas autoridades reguladoras dos países para reduzir a transmissão do vírus na comunidade. Apesar de grande parte dessas medidas se traduzir em medidas individuais, tais como o rastreamento de contactos, isolamento, utilização de máscara, restrições nas deslocações e outras medidas para reduzir os contactos sociais, tem sido evidente o sinergismo resultante da implementação de várias medidas simultâneas de saúde pública na dinâmica de transmissão do vírus (Anderson et al., 2020; Hellewell et al., 2020; Kraemer et al., 2020; Lai et al., 2020). Um relatório da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade NOVA de Lisboa (Peixoto et al., 2020), reportou a 3 de maio de 2020

que Portugal atuou cedo demais na adoção de medidas de contenção e mitigação da pandemia, impondo fortes restrições na atividade econômica e social quando apenas registava 62,4 casos de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*, do inglês) por milhão de habitantes e, praticamente, não registava óbitos, quando comparado com medidas equivalentes adotadas por outros países como Espanha, Itália e Reino Unido.

Independentemente das interpretações que as medidas de saúde pública e os seus *timings* de implementação possam suscitar, parece ser consensual a implementação de estratégias para garantir uma monitorização contínua da real efetividade dessas medidas na comunidade (Peixoto et al., 2020). O relatório do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC, do inglês) (*Strategies for the surveillance of COVID-19*, 2020), publicado em abril de 2020, propôs uma estratégia concertada para a vigilância em intervalos regulares das medidas adotadas de combate à pandemia, permitindo reconciliar as necessidades de dados para avaliação de uma resposta efetiva, tendo em consideração as orientações emitidas pela OMS. Adicionalmente, este relatório também enfatizava a importância das estratégias de comunicação transparente com os cidadãos, objetivando uma maior compreensão das medidas de saúde pública pela população e, conseqüentemente, mais facilmente aceites.

Se numa fase inicial desta pandemia nenhuma medida farmacológica dirigida à profilaxia e/ou tratamento da doença estava aprovada, a 21 de dezembro de 2020 a Agência Europeia de Medicamentos (EMA, do inglês) aprovaria o uso condicional da vacina contra a COVID-19 da BioNTech-Pfizer (atualmente, Comirnaty®) (*Resumo das Características do Medicamento Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável*, 2020). A 27 de dezembro, o Centro Hospitalar Universitário de São João, no Porto, administrou a primeira vacina ao Diretor de Infeciologia deste mesmo hospital, o Dr. António Sarmiento, marcando o início de uma nova medida de saúde pública – a imunização ativa da população (*Primeiro vacinado é António Sarmiento, médico do Hospital de São João*). O plano inicial de vacinação contra a COVID-19 foi apresentado a 3 de dezembro, prevendo-se a implementação de três fases de execução com base na priorização dos grupos de risco, acompanhando o ritmo de disponibilização de vacinas no mercado (*Plano de Vacinação contra a COVID-19*, 2020).

Neste âmbito, também a Farmacovigilância das vacinas contra a COVID-19 tem sido um pilar fundamental na geração de evidência de mundo real sobre a segurança e efetividade pós-comercialização (Dhanda et al., 2020; Hungerford & Cunliffe, 2021). As cinco vacinas aprovadas atualmente contra a COVID-19 na União Europeia - Comirnaty®, Nuvaxovid®, Janssen®, Spikevax® e Vaxzevria® - estão sob uso condicional, visto que atendem a uma necessidade de saúde pública ainda não

coberta por outros fármacos com vantagem terapêutica (*COVID-19 vaccines*). Além disso, estas vacinas fazem parte da lista europeia de medicamentos sujeitos a monitorização adicional (*List of medicines under additional monitoring*), dada a existência de dados limitados de segurança, quando comparados com outros fármacos. A existência de dados limitados está sobretudo associada ao facto de serem medicamentos novos no mercado europeu e à falta de dados no uso a longo-termo.

Este artigo visa retratar a pandemia de COVID-19 em Portugal, no que concerne à sua evolução, plano de vacinação e atividades de Farmacovigilância. Adicionalmente, pretende-se relacionar o tema com a realidade internacional, evidenciando-se as principais medidas, intervenientes e impacto na saúde pública. Este trabalho recorreu ao método descritivo de natureza qualitativa, através da realização de uma pesquisa bibliográfica da literatura disponível nas bases de dados *Medline* (via *PubMed*), *Scopus* e *Google Scholar*. Foram, ainda, incluídas referências a artigos e comunicados de imprensa dos meios de comunicação nacionais e internacionais.

COVID-19 em Portugal, uma breve cronologia

O marco histórico de 4 janeiro de 2020 representa aquilo que seria conhecida por muitos como a “primeira pandemia vivida pelas redes sociais”, com o primeiro *tweet* da OMS sobre um *cluster* de pneumonia de origem desconhecida em Wuhan, na China (*China has reported to WHO a cluster of pneumonia cases —with no deaths— in Wuhan, Hubei Province, 2020*).

Poucos dias depois, a 9 janeiro, a OMS reportou que esta doença é causada por um novo tipo de coronavírus (*WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China, 2020*). A 11 janeiro, um novo marco na história, isto é, o dia da primeira morte causada pela nova doença e pela demonstração do rápido avanço científico, com a sequenciação genética completa do vírus SARS-CoV-2 e tornada pública pelas autoridades chinesas (*BREAKING: WHO has received the genetic sequences for the novel #coronavirus (2019-nCoV) from the Chinese authorities, 2020*). No final desse mês, a COVID-19 estava disseminada em 20 países, tendo a OMS declarado a COVID-19 como uma emergência internacional de saúde pública a 30 janeiro (*COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). Global research and innovation forum: towards a research roadmap, 2020*).

Os primeiros dois casos positivos de COVID-19 em Portugal foram registados a 2 de março de 2020 (*Ministra confirma primeiro caso positivo de coronavírus em Portugal, 2020*), com a primeira morte a ser registada duas semanas depois, a 16 de março (Chaiça, 2020), no Hospital de Santa Maria, em Lisboa. Esta vítima, um

homem de 80 anos, faleceria após vários dias de internamento motivado por esta infeção (*Relatório de situação epidemiológica em Portugal - 17 de março de 2020*, 2020). O *index case* em Portugal remete para um indivíduo do sexo masculino de 60 anos, depois de reportar os primeiros sintomas a 29 de fevereiro, na sequência de uma viagem ao norte de Itália. A 16 de março é ainda tornado público um segundo caso de outro homem, de 33 anos, com início dos sintomas a 26 de fevereiro, com uma ligação epidemiológica a Valência, Espanha. Na mesma altura, a OMS anunciou que a Europa se tornara o epicentro da pandemia, com mais casos e mortes do que o resto do mundo, com a exceção da China (*WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19*, 11 March 2020).

A resposta nacional iniciou-se logo nos primeiros dias, ou seja, as viagens para Itália foram suspensas a dia 9 de março (*Governo suspende voos entre Portugal e zonas mais afetadas de Itália*, 2020) e a 12 março, o Conselho Nacional de Saúde Pública, após ter sido convocado, aconselhou o governo a não tomar medidas restritivas (Gomes, 2020). Motivado pela situação pandémica vivida em Espanha (Kinross et al., 2020), o governo português optou por agir em sentido oposto. Como tal, entre 13 e 16 de março foram tomadas as medidas para o primeiro confinamento da história, efetivado com a declaração do Estado de Emergência a 18 de março (*Comunicado do Conselho de Ministros de 19 de março de 2020*, 2020).

A sincronização na implementação das medidas de saúde pública nos países do sul da Europa, escondeu as diferentes dinâmicas locais, assim como, a heterogeneidade dos momentos epidémicos nacionais (Peralta-Santos et al., 2021). Portugal iniciou medidas antecipando a curva epidémica, instaurando as primeiras restrições antes do primeiro óbito e dois dias após ter 50 casos confirmados. Por sua vez, a Espanha tomou as mesmas medidas 13 dias após a confirmação dos 50 casos de COVID-19, e Itália 16 dias depois (*Coronavírus. Portugal mais rápido a tomar medidas do que Itália, Espanha e Reino Unido*, 2020).

Com o Estado de Emergência nacional, verificou-se uma suspensão de direitos dos cidadãos para que as medidas de proteção da saúde pública pudessem ser implementadas. Algumas dessas medidas passaram pelo confinamento obrigatório no domicílio, o estabelecimento de cercas sanitárias e o encerramento de estabelecimentos comerciais e de instituições de ensino, entre outros (Peixoto et al., 2020). No final do primeiro mês de pandemia em Portugal, a 31 de março de 2020, Portugal registou 7443 casos confirmados e 160 mortes (*Ponto de Situação Atual em Portugal*).

Depois dos confinamentos de março e abril, seguiu-se a reabertura gradual do país no mês de maio, numa altura semelhante aos restantes países do sul da Europa. A 2 de maio de 2020, Portugal transitou de Estado de Emergência para situação de calamidade (*António Costa anuncia fim do Estado de Emergência e declara Estado*

de Calamidade, 2020), retomando gradualmente o acesso a algumas rotinas. Enquanto Espanha e Itália conseguiram manter a transmissão do vírus controlada, observou-se em Portugal um ressurgimento da atividade pandémica, especialmente nos subúrbios urbanos, instalações fabris e comunidades migrantes (Peralta-Santos et al., 2021), o que condicionou a recuperação económica e o turismo durante o verão (Ferreira et al., 2021). Daí em diante, várias Resoluções do Conselho de Ministros fizeram Portugal transitar entre estes dois estados, com aplicação de diferentes medidas de saúde pública em diferentes momentos do tempo.

O princípio do mês de agosto assistiu ao primeiro dia sem registo de óbitos por COVID-19 desde 16 de março de 2020, uma marca que só voltaria a ser atingida a 26 de abril de 2021 (Curvelo, 2021). Em setembro e outubro de 2020, o número de novos casos iniciou uma tendência crescente, que as medidas de contenção implementadas não conseguiram inverter. No final de dezembro de 2020, o elevado patamar de utilização de recursos hospitalares, associado ao aumento dos contágios relacionados com a época do Natal e à chegada da variante Alfa (*Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal, 2020; Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom, 2020*), causou uma enorme pressão sem precedentes sobre o Serviço Nacional de Saúde (SNS) (Gonçalves, 2021). Como consequência, durante várias semanas, verificou-se o registo de mais de 500 internamentos em unidades de cuidados intensivos (*Relatório de situação epidemiológica em Portugal - 14 de dezembro de 2020, 2020*).

A 13 de janeiro 2021, foi declarado um novo Estado de Emergência, associado a um conjunto de novas medidas restritivas (Comunicado do Conselho de Ministros de 13 de janeiro, 2021; Ames, 2021). Seguiram-se quatro semanas críticas do ponto de vista epidemiológico, com uma pressão avassaladora sobre o setor da saúde (Campos, 2021; *Situação nos cuidados de saúde é “absolutamente insustentável”, alertam médicos de saúde pública, 2021*), que se traduziu no aumento da mortalidade para um nível nunca antes registado (*Desde 1920 que não havia registo de tantas mortes em Portugal, 2021; Graphs and maps, 2021*).

As medidas de saúde pública conjugadas com o avanço da vacinação nos grupos prioritários, começaram a produzir o seu efeito de forma mais significativa após 8 de fevereiro, com uma redução acentuada do número de novos casos, internamentos e óbitos (*Relatório de situação epidemiológica em Portugal - 9 de fevereiro de 2021, 2021*). Das 8536 mortes verificadas entre 25 de janeiro e 7 de fevereiro de 2021, 3633 deveram-se à doença provocada pelo SARS-CoV-2 (*Estatísticas Vitais - Dados mensais, fevereiro de 2021, 2021*).

A 2 março de 2021, precisamente um ano após os primeiros dois casos terem sido identificados, Portugal entrou no 12.º Estado de Emergência, situação que iria perdurar até dia 30 de abril (*Renovação Estado Emergência – 2 de março*, 2021). No total, o Estado de Emergência foi declarado 15 vezes pelo Presidente da República, e durou 173 dias consecutivos e teve 11 renovações.

A variante Delta, inicialmente identificada na Índia em dezembro 2020, demonstrou ser mais transmissível do que as variantes em circulação, tornando-se rapidamente, a variante dominante a nível mundial. Além de ter melhorado a sua capacidade de transmissão, a variante Delta estava igualmente associada a um maior risco de doença grave e hospitalização (*Investigation of SARS-CoV-2 variants of concern: technical briefings. Technical briefing 14*, 2020). No princípio do mês de maio, esta variante chegou a Portugal, por migrantes trabalhadores agrícolas do litoral alentejano (*Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal*, 2021; *Primeiros casos da variante Delta em Portugal associados a viagens à Índia e ao Nepal*, 2021). Rapidamente disseminou-se por todo o território nacional, atingindo a maioria dos novos casos num espaço temporal inferior a 2 meses (*Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal*, 2021).

O aumento de casos durante o verão foi devido à capacidade de disseminação crescente desta variante, embora apresentando uma dissociação, induzida pela vacinação, entre o número de novos casos e os internamentos/óbitos registados. Esta pequena onda observada no verão de 2021 atingiu 48,5% da segunda onda pandémica, causada pela variante ancestral, e 38% da ocupação de cuidados intensivos da registada no mesmo período. Na segunda quinzena de agosto, quando a vacinação completa atingiu os 66% da população, observou-se uma quebra acentuada do número de novos casos e na utilização dos recursos hospitalares (*Vacinação contra a Covid-19*, 2021).

O dia apelidado como “dia da libertação” chegou a 1 de outubro de 2021 (*Levantamento de restrições: 1 de outubro*, 2021). Com 85% da população vacinada, foram levantadas a grande maioria das restrições em vigor, como o fim dos limites de lotação para casamentos, espetáculos culturais, restauração e comércio, o fim da exigência de certificado digital para acesso a turismo e serviços, e a reabertura de bares e discotecas.

Durante o mês de novembro, observou-se a subida progressiva do número de novos casos, assim como a lenta subida dos internamentos por COVID-19. A perda de eficácia das vacinas para a doença sintomática, embora retendo para a doença grave, é um dos fatores responsáveis por esta inversão de atividade viral (Naaber et al., 2021). Segundo dados divulgados pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor

Ricardo Jorge (INSA), um indivíduo no grupo etário superior a 80 anos, com o esquema vacinal completo, apresenta uma probabilidade de internamento de 13,2% e de óbito de 7,4% vs 23,2% e 10,1% para um indivíduo não vacinado (*Monitorização das linhas vermelhas para a COVID-19. Relatório n.º 37, 2021*).

O ano de 2021 terminou com o aparecimento da variante Ómicron, inicialmente identificada no Botswana e África do Sul, que rapidamente se difundiu a nível mundial (*Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529): Technical Brief and Priority Actions for Member States, 2021*). Até 16 de dezembro, encontravam-se confirmados 15778 casos em 85 países, 3158 na União Europeia e 69 em Portugal, com o ECDC a afirmar a existência de transmissão comunitária no nosso país (*Epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – data as of 16 December 2021, 2021*). É ainda incerto o comportamento desta nova variante, num ambiente de hegemonia da variante Delta e numa população com elevada cobertura vacinal. Os dados, ainda preliminares, apontam para que a nova variante tenha uma maior capacidade de transmissão e reinfeção, havendo ainda incerteza sobre a gravidade da doença associada. Os modelos estimam que a Ómicron será a variante dominante na Europa até fevereiro 2022 (*Assessment of the further emergence and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the context of ongoing transmission of the Delta variant of concern in the EU/EEA, 18th update, 2021*). Mesmo não causando doença grave, é espetável que uma variante mais transmissível impacte significativamente os sistemas de saúde, pelo que esta cronologia poderá tornar-se rapidamente incompleta (*ECDC publishes new risk assessment on further emergence of Omicron variant, 2021*).

Vacinação, uma história de sucesso

Há quatro dimensões complementares que concorrem para o controlo de uma pandemia, designadamente: i) a interrupção das cadeias de transmissão; ii) a redução das oportunidades de contacto; iii) a diminuição da probabilidade de transmissão; e iv) reduzir a suscetibilidade da população. Esta última dimensão, estava fora de alcance até à aprovação das vacinas.

O início do desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2 foi, provavelmente, fortemente condicionado com as experiências anteriores para o SARS-CoV-1 e o MERS-CoV. Para o primeiro, duas vacinas completaram a fase pré-clínica e iniciaram ensaios clínicos (Martin et al., 2008; Zhu et al., 2020); para o segundo, o desenvolvimento de vacinas não passou da fase I dos ensaios clínicos (Modjarrad et al., 2019; Yong et al., 2019). Em ambos os casos, pela extinção do vírus ou diminuta capacidade de transmissão, os ensaios clínicos foram suspensos, mas o conhecimento gerado permaneceu disponível.

Em ambos os coronavírus pré SARS-CoV-2, o alvo das vacinas tinha por base a proteína *spike*, responsável pela ligação ao recetor ACE2 (Graham et al., 2013; Tortorici & Veessler, 2019; Wan et al., 2020; Yan et al., 2020; Zhou et al., 2020). Ao impedir a ligação entre a proteína *spike* e o recetor, pela produção de anticorpos específicos, torna-se possível controlar e neutralizar a progressão do vírus. Desta forma, foi a via escolhida de desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19 (Krammer, 2020).

A Comissão Europeia emitiu uma estratégia comum para a vacinação nos Estados-Membros, através da qual foram estabelecidos acordos com vários fabricantes na otimização do desenvolvimento, fabrico e disponibilização de vacinas. Sob a forma de acordos prévios de aquisição, a Comissão assumiu o risco dos fabricantes e evitou o nacionalismo de vacinas entre os Estados-Membros (*Estratégia da UE para as vacinas contra a COVID-19*, 2020).

O programa de vacinação, arrancou formalmente com a nomeação do Dr. Francisco Ramos para dirigir a *task-force* a 26 de novembro de 2020, para coordenar todo o plano de vacinação contra a COVID-19, desde a estratégia de vacinação à operação logística de armazenamento, distribuição e administração das vacinas (*Task force tem 30 dias para definir plano de vacinação contra a Covid-19*, 2020). A 2 de dezembro é anunciado pelo Ministério da Saúde a aquisição de 22 milhões de doses de vacinas contra a COVID-19, seguindo-se no dia seguinte a apresentação do primeiro plano de vacinação, que assentava sobre os princípios da universalidade, gratuidade, acessibilidade, equidade e priorização de grupos prioritários (*Ministra: Portugal vai comprar 22 milhões de doses de vacinas por 200 milhões*, 2020; *Plano de Vacinação contra a COVID-19*, 2020).

O programa foi atualizado a 17 de dezembro, para refletir a baixa entrega de vacinas por parte dos fabricantes. A opção passou por manter os grupos prioritários, embora para um período temporal mais alargado (*Plano de Vacinação contra a COVID-19*, 2020). A 27 de dezembro iniciou-se a vacinação contra a COVID-19 em Portugal, com a administração de 4534 doses da vacina Comirnaty® a profissionais de saúde no Centro Hospitalar Universitário de São João no Porto, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e no Hospital de Santa Maria em Lisboa (Volta e Pinto, 2020).

No final do mês de janeiro de 2021, o plano de vacinação teve nova atualização, para se alcançar uma cobertura de 80% no grupo etário superior a 80 anos no período de um mês (*Plano de Vacinação contra a COVID-19*, 2021). Na mesma altura, começaram a surgir as primeiras notícias de utilização indevida de vacinas (*Governo avisa que utilização indevida de vacinas pode ser "criminalmente punível"*, 2021; *Já há mais de 340 casos de uso indevido de vacinas contra a covid-19*, 2021), situação que criou dificuldades e pressão

adicional à *task-force*, levando ao fim de apenas cinco dias à demissão do seu coordenador (Chaiça et al., 2021), sendo substituído pelo Vice-Almirante Henrique Gouveia e Melo, na altura vice-coordenador da *task-force*.

Em março de 2021, Portugal ultrapassou a marca de um milhão de primeiras doses administradas. No mesmo mês, a EMA deu parecer positivo à utilização da vacina de toma única da Janssen[®], existindo assim mais uma opção para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 na população (*EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU*, 2021). No princípio de abril, a EMA identificou como possível efeito indesejável raro da vacina Vaxzevria[®], uma condição de trombocitopenia com coágulos sanguíneos (*AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets*, 2021). Em Portugal, a consequência imediata após a comunicação do INFARMED, passou pela reintrodução da vacina apenas para o grupo etário superior a 60 anos (*AstraZeneca. Portugal vai recomendar vacina para pessoas acima dos 60 anos*, 2021). No final de abril, surgiram notícias idênticas em relação à vacina da Janssen[®], tendo a EMA emitido uma declaração no mesmo sentido, identificando a mesma síndrome como possível efeito secundário raro (*COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets*, 2021). Assim, numa primeira fase, Portugal reservou a vacina da Janssen[®] para indivíduos com idade superior a 60 anos, tendo posteriormente alterado para todas as pessoas do sexo masculino com idade superior a 18 anos (*Campanha de Vacinação contra a COVID-19. COVID-19 Vaccine Janssen[®]. Norma N.º 004/2021*, 2021; Inácio, 2021).

No final do mês de junho, metade da população portuguesa recebera uma dose. Durante o verão de 2021, a estratégia de utilização de centros de vacinação descentralizados produziu os efeitos desejados e o ritmo de vacinação atingiu patamares recordes. Contra todas as expectativas, Portugal foi o primeiro país a atingir os 85% da população com esquema vacinal completo (*Portugal é o 1º país do mundo a ter 85% da população totalmente vacinada contra a covid-19*, 2021). A explicação é multifatorial, para a qual muito contribuiu os baixos níveis de hesitação vacinal, mesmo antes das vacinas se encontrarem disponíveis (Neumann-Böhme et al., 2020). A capilaridade do SNS, a confiança nos profissionais de saúde e a experiência recente de doenças infecciosas podem ter contribuído para o sucesso do plano de vacinação. Os dados disponíveis para Portugal foram inequívocos e demonstraram a efetividade das vacinas na redução da carga de doença, internamentos e óbitos (Nunes et al., 2021).

No final de novembro, o ECDC recomendou uma dose de reforço para todos os adultos com idade superior a 40 anos (*Assessment of the current SARS-CoV-2 epidemiological situation in the EU/EEA, projections for the end-of-year festive season and strategies for response, 17th update, 2021*). Por sua vez, a EMA afirmou que esta dose pode abrandar a transmissão, em conjunto com as medidas de intervenção não farmacológicas, num contexto de época festiva em que tradicionalmente há um aumento de infeções por vírus respiratórios (*Assessment of the current SARS-CoV-2 epidemiological situation in the EU/EEA, projections for the end-of-year festive season and strategies for response, 17th update, 2021*).

Em vésperas de Natal, foram administradas perto de 2,5 milhões de doses de reforço, 570 mil das quais ao grupo etário com mais de 80 anos. A 18 de dezembro, iniciou-se a vacinação nas crianças pela coorte de 9 a 11 anos (*Vacinação contra a Covid-19, 2021*).

A chegada da variante Ómicron levantou desafios extra à campanha de vacinação. Apesar de não se partir do nível zero, a sua maior transmissibilidade, capacidade de reinfeção e incerteza na severidade, aumentam a necessidade de celeridade na administração de doses de reforço (*Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – week 50 (data as of 19 December 2021), 2021*).

Farmacovigilância das vacinas contra a COVID-19

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992 e tem atravessado diferentes fases ao longo da sua evolução, tendo conseguido dar resposta às exigências colocadas por novas terapêuticas, mais complexas e inovadoras, e de se adaptar progressivamente a novos contextos de saúde, tal como aconteceu com a pandemia de gripe A (H1N1) em 2009 (Oliveira Martins, 2019; Ferreira-da-Silva, Ribeiro-Vaz, Silva, et al., 2021).

A exigente tarefa de monitorização das vacinas contra a COVID-19 é o exemplo de como a atividade do SNF se tem que adaptar face a contextos de saúde pública adversos. A farmacovigilância tem-se traduzido no ano de 2021 numa atividade complexa e urgente, ao assegurar a monitorização massiva dos indivíduos expostos a cada umas das vacinas, sem esquecer a monitorização de todos os outros fármacos também disponíveis no mercado. Apesar da farmacovigilância constituir uma atividade de rotina para todos os medicamentos colocados no mercado após a sua aprovação pelas autoridades reguladoras, acresce o facto de as vacinas contra a COVID-19 estarem sob monitorização adicional, tal como referido anteriormente (*List of medicines under additional monitoring*). A necessidade de dados urgentes, completos, estruturados e recolhidos sistematicamente, permitirá gerar evidência de vida real (*real world evidence*, do inglês) sobre a verdadeira efetividade e segurança destas vacinas na prática clínica.

Recentemente, a Unidade Regional de Farmacovigilância do Porto publicou um trabalho retrospectivo dos últimos vinte anos de atividade (Ferreira-da-Silva, Ribeiro-Vaz, Silva, et al., 2021). Os autores reportam que, no primeiro trimestre do ano de 2021, foram notificadas 2348 suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAMs) no distrito do Porto, das quais 2121 são relativas às vacinas contra a COVID-19. No período homólogo do ano anterior, em 2020, foram notificadas 234 suspeitas de RAMs também no distrito do Porto, traduzindo-se num aumento significativo decorrente da atual campanha de vacinação contra COVID-19. A nível nacional, esse aumento também é evidente, ou seja, foram notificadas 13996 suspeitas de RAMs até 7 de dezembro de 2021, em comparação com as 3063 suspeitas de RAMs reportadas em todo o ano de 2020.

Segundo o mais recente relatório de farmacovigilância sobre a monitorização da segurança das vacinas contra a COVID-19 em Portugal, foram notificados 18155 casos de suspeitas de RAMs até 31 de outubro de 2021, para um total cumulativo de 16246592 administrações de vacinas (*Relatório de Farmacovigilância - Monitorização da segurança das vacinas contra a COVID-19 em Portugal. Dados recebidos até 31/10/2021*, 2021). Com base nos casos notificados, conclui-se que as RAMs às vacinas comercializadas em Portugal são pouco frequentes, com cerca de 1 caso em mil inoculações, um valor que se tem mantido estável ao longo do tempo. As suspeitas de RAMs notificadas com maior frequência enquadram-se no perfil reatogénico comum da maior parte das vacinas, nomeadamente as reações locais no sítio de administração ou reações sistémicas como febre, dor de cabeça ou dor muscular, tendo sido detetadas ainda no decorrer dos ensaios clínicos e descritas no resumo das características do medicamento e no folheto informativo. Dos casos de RAMs classificados como graves, cerca de 85% remetem para situações de incapacidade temporária, tal como o absentismo laboral, e outras consideradas clinicamente significativas pelo notificador. Cerca de 0,5% dos casos (n=96) dizem respeito a casos de morte, e não pressupõem necessariamente a existência de uma relação causal entre cada óbito verificado e a vacina administrada, decorrendo também nos padrões normais de mortalidade da população portuguesa.

Independentemente da abordagem terapêutica usada para prevenir (e tratar) a COVID-19, não se pode perder de vista a importância da segurança do paciente (Calina et al., 2020; Eberhardt & Siegrist, 2021; Soiza et al., 2021). A nível Europeu, a EMA e o ECDC lançaram uma iniciativa destinada ao fortalecimento da monitorização da segurança, eficácia e impacto das vacinas COVID-19 na fase de pós-comercialização (*EMA and ECDC join forces for enhanced post-marketing monitoring of COVID-19 vaccines in Europe*, 2021). Para isso, os sistemas de farmacovigilância têm adotado estratégias adicionais para cumprir todo o processo

de gestão da notificação de RAMs, isto é, rececionar, validar, analisar, solicitar dados adicionais, codificar e colaborar na imputação de causalidade de todas as suspeitas de RAMs, independentemente da gravidade e do conhecimento existente (de Oliveira Martins, 2019). Têm sido apontados alguns desafios para os sistemas de farmacovigilância, tais como a implementação de programas de farmacovigilância ativa e a monitorização intensiva das populações especiais (por exemplo, crianças, idosos, grávidas e imunocomprometidos) (Ferreira-da-Silva, Ribeiro-Vaz, Morato, et al., 2021). Relativamente a este último desafio, também os dados de vida real têm contribuído para compreender melhor o perfil de risco das vacinas contra a COVID-19 durante a gravidez e a amamentação. Apesar da evidência gerada não ser suficiente para formular decisões nesta população, é certo que o potencial risco de desenvolvimento de RAMs às vacinas contra a COVID-19 é inferior ao benefício que daí advém (Silva et al., 2021).

Desde 1963 que a Farmacovigilância é reconhecida como uma área prioritária na saúde pública a nível global pela OMS, garantindo a monitorização permanente da janela de segurança dos medicamentos na fase de pós-comercialização. Na União Europeia, as RAMs representam cerca de 6,5% das hospitalizações e 197000 mortes por ano, sendo consensual a causalidade atribuída entre a sua ocorrência e os resultados negativos em saúde (*Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004*, 2008). Torna-se, então, também prioritário garantir a cooperação de todo o sistema de saúde na identificação e notificação de RAMs às vacinas contra a COVID-19.

Conclusão

Desde março de 2020, a pandemia de COVID-19 tem um grande impacto nos setores da saúde, económico e social em Portugal. O programa de vacinação instituído permitiu a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 à maioria da população. Todavia, o aparecimento de novas variantes do vírus, como a Ómicron, tem levantado novas preocupações devido à rápida disseminação a nível global, que se tem traduzido num aumento do número de infeções e internamentos hospitalares, particularmente entre os indivíduos não vacinados.

Atualmente (31 de dezembro de 2021), estão autorizadas na União Europeia cinco vacinas contra a COVID-19, a saber: Comirnaty[®], Nuvaxovid[®], Janssen[®], Spikevax[®] e Vaxzevria[®]. As atividades de farmacovigilância desempenham um papel essencial na monitorização contínua do seu perfil de segurança, apresentando as vacinas uma relação benefício/risco positiva (Zheng et al., 2021). As RAMs mais notificadas são dores musculares/articulares, cefaleia, febre, astenia e náuseas.

Por fim, refere-se que a DGS, o INFARMED e o INSA têm uma função importante na gestão da pandemia, no planeamento das medidas de mitigação e na informação aos decisores, profissionais de saúde e comunidade em geral. A nível internacional, têm-se destacado, neste âmbito, diversas entidades como, por exemplo, a EMA, a OMS, o ECDC, a Comissão Europeia e o Conselho da Europa.

Referências

- Ames, P. (2021, janeiro 13). Portugal imposes new coronavirus lockdown. *Político*. <https://politi.co/3rPEUJ0>
- Anderson, R. M., Heesterbeek, H., Klinkenberg, D., & Hollingsworth, T. D. (2020). How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*, 395(10228), 931-934.
- António Costa anuncia fim do Estado de Emergência e declara Estado de Calamidade. (2020, abril 30). *Correio da Manhã*. <https://bit.ly/3gLU3V7>
- Assessment of the current SARS-CoV-2 epidemiological situation in the EU/EEA, projections for the end-of-year festive season and strategies for response, 17th update. (2021). *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*.
- Assessment of the further emergence and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the context of ongoing transmission of the Delta variant of concern in the EU/EEA, 18th update. (2021). *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*.
- AstraZeneca. Portugal vai recomendar vacina para pessoas acima dos 60 anos. (2021, abril 8). *Diário de Notícias*. <https://bit.ly/3By7FgB>
- AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. (2021, abril 7). *Agência Europeia de Medicamentos (EMA)*. <https://bit.ly/3Lv41bH>
- BREAKING: WHO has received the genetic sequences for the novel #coronavirus (2019-nCoV) from the Chinese authorities. (2020, janeiro 11). *Organização Mundial da Saúde (OMS)*. <https://bit.ly/3GHuJdC>
- Calina, D., Docea, A. O., Petrakis, D., Egorov, A. M., Ishmukhametov, A. A., & Gabibov, A. G. (2020). Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med*, 46(1), 3-16.
- Campanha de Vacinação contra a COVID-19. COVID-19 Vaccine Janssen®. Norma N.º 004/2021. (2021). *Direção-Geral da Saúde (DGS)*.
- Campos, A. (2021, janeiro 17). Hospital de Loures fala de “cenário de catástrofe” e já tem doentes ventilados na urgência. *Público*. <https://bit.ly/3uPjzKH>
- Chaiça, I. (2020, março 16). Coronavírus: confirmada primeira morte por covid-19 em Portugal. *Público*. <https://bit.ly/3BIHMAN>

- Chaiça, I., Lopes, M. J., Volta e Pinto, J., Campos, A., & Maia, A. (2021, fevereiro 3). Demitiu-se Francisco Ramos, coordenador do plano de vacinação da covid-19. *Público*. <https://bit.ly/3HUIVIZ>
- China has reported to WHO a cluster of pneumonia cases —with no deaths— in Wuhan, Hubei Province. (2020, janeiro 4). *Organização Mundial de Saúde (OMS)*. <https://bit.ly/3rMNI27>
- Comunicado do Conselho de Ministros. (2021, janeiro 13). *República Portuguesa. XXII Governo*. <https://bit.ly/3uNrmPW>
- Comunicado do Conselho de Ministros. (2020, março 19). *República Portuguesa. XXII Governo*. <https://bit.ly/3oO730T>
- Coronavírus. Portugal mais rápido a tomar medidas do que Itália, Espanha e Reino Unido. (2020, março 27). *Rádio Renascença*. <https://bit.ly/34UXCWi>
- COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). Global research and innovation forum: towards a research roadmap. (2020). *Organização Mundial da Saúde (OMS)*.
- COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. (2021, abril 20). *Agência Europeia de Medicamentos (EMA)*. <https://bit.ly/34Aso7o>
- COVID-19 vaccines. (s.d.). *Agência Europeia de Medicamentos (EMA)*. Consultado em 27-12-2021. <https://bit.ly/3GKvORP>
- Curvelo, P. (2021, abril 26). No primeiro dia sem mortes por covid desde 3 de agosto há mais 196 casos. *Jornal de Negócios*. <https://bit.ly/3JsdzIQ>
- Desde 1920 que não havia registo de tantas mortes em Portugal. (2021, janeiro 2). *Público*. <https://bit.ly/34zMvTd>
- Dhanda, S., Osborne, V., Lynn, E., & Shakir, S. (2020). Postmarketing studies: can they provide a safety net for COVID-19 vaccines in the UK? *BMJ Evid Based Med, bmjebm-2020-111507*.
- Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal. (2020). *Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA)*.
- Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal. (2021). *Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA)*.
- Eberhardt, C. S., & Siegrist, C.-A. (2021). Is there a role for childhood vaccination against COVID-19? *Pediatr Allergy Immunol, 32(1)*, 9-16.
- ECDC publishes new risk assessment on further emergence of Omicron variant. (2021, dezembro 15). *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*. <https://bit.ly/3gJ5WLx>
- EMA and ECDC join forces for enhanced post-marketing monitoring of COVID-19 vaccines in Europe. (2021, abril 26). *Agência Europeia de Medicamentos (EMA)*. <https://bit.ly/3JsbO8e>

- EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU. (2021, março 11). *Agência Europeia de Medicamentos (EMA)*. <https://bit.ly/350sogQ>
- Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529): Technical Brief and Priority Actions for Member States. (2021). *Organização Mundial da Saúde (OMS)*.
- Epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC). (2021, dezembro 16). *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*. <https://bit.ly/3gMiXEm>
- Estatísticas Vitais - Dados mensais, fevereiro de 2021. (2021). *Instituto Nacional de Estatística (INE)*.
- Estratégia da UE para as vacinas contra a COVID-19. (2020). *Comissão Europeia*.
- Ferreira, B., Branco, C., Bastos Reis, P., & Lusa, A. (2021, junho 3). Portugal sai da lista verde do Reino Unido. Governo lamenta "decisão cuja lógica não se alcança". *Observador*. <https://bit.ly/3rNieJl>
- Ferreira-da-Silva, R., Ribeiro-Vaz, I., Morato, M., & Polónia, J. J. (2021). Guiding axes for drug safety management of pharmacovigilance centres during the COVID-19 era. *Int J Clin Pharm*, 43(4), 1133-1138.
- Ferreira-da-Silva, R., Ribeiro-Vaz, I., Silva, A. M., Marques, J., & Polónia, J. J. (2021). Retrospectiva de 20 anos de atividade da Unidade de Farmacovigilância do Porto, Portugal. *Cad. Saúde Pública*, 37(10), e00304420.
- Gonçalves, J. (2021, janeiro 15). SNS próximo da rutura, com 91% de ocupação de camas Covid-19 em UCI e 99% em enfermaria. *Rádio Renascença*. <https://bit.ly/3uMGA7I>
- Gomes, M. (2020, março 12). Coronavírus: Decisão de rejeitar fecho das escolas foi consensual e votada por unanimidade. *Público*. <https://bit.ly/3rKZNF6>
- Governo avisa que utilização indevida de vacinas pode ser "criminalmente punível". (2021). *Diário de Notícias*. Consultado em 05/12/2021. Disponível em: <https://bit.ly/3LzNyTs>
- Governo suspende voos entre Portugal e zonas mais afetadas de Itália. (2020). *Diário de Notícias*. Consultado em 02/12/2021. Disponível em: <https://bit.ly/3uOSPAU>
- Graham, R. L., Donaldson, E. F., & Baric, R. S. (2013). A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 11(12), 836-848.
- Graphs and maps. (2021). *EuroMOMO*. Consultado em 12/12/2021. Disponível em: <https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps>.
- Hellewell, J., Abbott, S., Gimma, A., Bosse, N. I., Jarvis, C. I., Russell, T. W., Munday, J. D., Kucharski, A. J., Edmunds, W. J., Funk, S., & Eggo, R. M. (2020). Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health*, 8(4), e488-e496.

- Hungerford, D., & Cunliffe, N. A. (2021). Real world effectiveness of covid-19 vaccines. *BMJ*, 374(2034).
- Inácio, A. F. (2021, abril 21). Johnson & Johnson. Portugal irá recomendar vacina com limite de idade. *Diário de Notícias*. <https://bit.ly/3Lv6dQt>
- Investigation of SARS-CoV-2 variants of concern: technical briefings. Technical briefing 14. (2020). *Public Health England*.
- Já há mais de 340 casos de uso indevido de vacinas contra a covid-19. (2021, fevereiro 2). *Jornal de Negócios*. <https://bit.ly/3Bi1rBg>
- Kinross, P., Suetens, C., Dias, J. G., Alexakis, L., Wijermans, A., Colzani, E., & Monnet, D. L. (2020). Rapidly increasing cumulative incidence of coronavirus disease (COVID-19) in the European Union/European Economic Area and the United Kingdom, 1 January to 15 March 2020. *Euro Surveill*, 25(11), 2000285.
- Kraemer, M. U. G., Yang, C.-H., Gutierrez, B., Wu, C.-H., Klein, B., Pigott, D. M., du Plessis, L., Faria, N. R., Li, R., Hanage, W. P., Brownstein, J. S., Layan, M., Vespignani, A., Tian, H., Dye, C., Pybus, O. G., & Scarpino, S. V. (2020). The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. *Science*, 368(6490), 493-497.
- Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586(7830), 516-527.
- Lai, S., Ruktanonchai, N. W., Zhou, L., Prosper, O., Luo, W., Floyd, J. R., Wesolowski, A., Santillana, M., Zhang, C., Du, X., Yu, H., & Tatem, A. J. (2020). Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. *Nature*, 585(7825), 410-413.
- Levantamento de restrições. (2021, outubro 1). *República Portuguesa, XXII Governo*. <https://bit.ly/3uM7Wen>
- List of medicines under additional monitoring. (s.d.) *Agência Europeia de Medicamentos (EMA)*. Consultado em 07/12/2021. <https://bit.ly/3Bh8VEB>
- Martin, J. E., Louder, M. K., Holman, L. A., Gordon, I. J., Enama, M. E., Larkin, B. D., Andrews, C. A., Vogel, L., Koup, R. A., Roederer, M., Bailer, R. T., Gomez, P. L., Nason, M., Mascola, J. R., Nabel, G. J., & Graham, B. S. (2008). A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine*, 26(50), 6338–6343.
- Ministra confirma primeiro caso positivo de coronavírus em Portugal. (2020, março 2). *Expresso*. <https://bit.ly/3JvRTFH>
- Ministra: Portugal vai comprar 22 milhões de doses de vacinas por 200 milhões. (2020, dezembro 2). *Jornal de Negócios*. <https://bit.ly/3oPenJU>
- Modjarrad, K., Roberts, C. C., Mills, K. T., Castellano, A. R., Paolino, K., Muthumani, K., Reuschel, E. L., Robb, M. L., & Racine, T. (2019). Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis*, 19(9), 1013-1022.

- Monitorização das linhas vermelhas para a COVID-19. Relatório n.º 37. (2021, dezembro 10). *Direção-Geral da Saúde, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA)*. <https://bit.ly/362oTqq>
- Naaber, P., Tserel, L., Kangro, K., Sepp, E., Jürjenson, V., Adamson, A., Haljasmägi, L., Rumm, A. P., Maruste, R., Kärner, J., Gerhold, J. M., Planken, A., Ustav, M., Kisand, K., & Peterson, P. (2021). Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *Lancet Reg Health Eur*, 10, 100208.
- Neumann-Böhme, S., Varghese, N. E., Sabat, I., Pita Barros, P., Brouwer, W., van Exel, J., Schreyögg, J., & Stargardt, T. (2020). Once we have it, will we use it? A European survey on willingness to be vaccinated against COVID-19. *Eur J Health Econ*, 21(7), 977-982.
- Nunes, B., Rodrigues, A. P., Kislaya, I., Cruz, C., Peralta-Santos, A., Lima, J., Leite, P. P., Sequeira, D., Dias, C. M., & Machado, A. (2021). mRNA vaccine effectiveness against COVID-19-related hospitalisations and deaths in older adults: a cohort study based on data linkage of national health registries in Portugal, February to August 2021. *Euro Surveill*, 26(38), 2100833.
- Oliveira Martins, S. (2019). *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos*. INFARMED.
- Peixoto, V. R., Vieira, A., Aguiar, P., Carvalho, C., Thomas, D. R., & Abrantes, A. (2020). Initial Assessment of the Impact of the Emergency State Lockdown Measures on the 1st Wave of the COVID-19 Epidemic in Portugal. *Acta Med Port*, 33(11), 2733-2741.
- Peixoto, V. R. F. D., Vieira, A. A. M., Aguiar, P., Sousa, P., & Abrantes, A. V. (2020). “Timing”, adesão e impacto das medidas de contenção da COVID-19 em Portugal. Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa.
- Peralta-Santos, A., Saboga-Nunes, L., & Magalhães, P. C. (2021). A tale of two pandemics in three countries: Portugal, Spain, and Italy. In S. L. Greer, E. J. King, E. M. da Fonseca, & A. Peralta-Santos (Eds.), *Coronavirus Politics: The Comparative Politics and Policy of COVID-19* (pp. 361-377). University of Michigan Press.
- Plano de Vacinação contra a COVID-19. (2020). *República Portuguesa, Serviço Nacional de Saúde*.
- Plano de Vacinação contra a COVID-19. (2021). *República Portuguesa, Serviço Nacional de Saúde*.
- Ponto de Situação Atual em Portugal. (2021, dezembro 7). *Direção-Geral da Saúde (DGS)*. <https://bit.ly/3GVolja>
- Portugal é o 1º país do mundo a ter 85% da população totalmente vacinada contra a covid-19. (2021, outubro 13). *SIC Notícias*. <https://bit.ly/3uOJQzJ>
- Primeiro vacinado é António Sarmiento, médico do Hospital de São João. (2020, dezembro 27). *Expresso*. <https://bit.ly/3oI0D3x>

- Primeiros casos da variante Delta em Portugal associados a viagens à Índia e ao Nepal. (2021, julho 14). *SIC Notícias*. <https://bit.ly/3sHKGeD>
- Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. (2008). *Comissão Europeia*.
- Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom. (2020). *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*.
- Relatório de Farmacovigilância - Monitorização da segurança das vacinas contra a COVID-19 em Portugal. Dados recebidos até 31/10/2021. (2021). *INFARMED*.
- Relatório de situação epidemiológica em Portugal - 9 de fevereiro de 2021. (2021). *Direção-Geral da Saúde (DGS)*.
- Relatório de situação epidemiológica em Portugal - 14 de dezembro de 2020. (2020). *Direção-Geral da Saúde (DGS)*.
- Relatório de situação epidemiológica em Portugal. (2020, março 17). *Direção-Geral da Saúde (DGS)*. <https://bit.ly/3HQf3pO>
- Renovação Estado Emergência. (2021, março 2). *República Portuguesa. XXII Governo*. <https://bit.ly/34ylu2w>
- Resumo das Características do Medicamento Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável. (2020). *Agência Europeia de Medicamentos (EMA)*.
- Silva, A. M., Ribeiro-Vaz, I., Ferreira-da-Silva, R., Cruz-Correia, R., Polónia, J., & Bernardes, J. (2021). Pharmacovigilance of COVID-19 Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *Acta Med Port*, 16762.
- Situação nos cuidados de saúde é “absolutamente insustentável”, alertam médicos de saúde pública. (2021, janeiro 17). *Público*. <https://bit.ly/3uOT8eQ>
- Soiza, R. L., Scicluna, C., & Thomson, E. C. (2021). Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing*, 50(2), 279-283.
- Strategies for the surveillance of COVID-19. (2020). *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*.
- Task force tem 30 dias para definir plano de vacinação contra a Covid-19. (2020, novembro 26). *República Portuguesa, XXII Governo*. <https://bit.ly/34UJU67>
- Tortorici, M. A., & Veesler, D. (2019). Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res*, 105, 93-116.
- Vacinação contra a Covid-19. (2021, dezembro 21). *Serviço Nacional de Saúde, República Portuguesa*. <https://bit.ly/36cZcUm>

- Volta e Pinto, J., Carvalho, P., Cordeiro, A. D., Rocha, D., Pimenta P., & Neves, S. (2020, dezembro 27). Mais de 4500 profissionais de saúde vacinados, diz secretário de Estado da Saúde. *Público*. <https://bit.ly/3JtVO5A>
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*, *94*(7), e00127-00120.
- Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – week 50. (2021, dezembro 19). *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*. <https://bit.ly/3uOR4DD>
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. (2020, março 11). *Organização Mundial da Saúde (OMS)*. <https://bit.ly/33oVAXy>
- WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. (2020, janeiro 9). *Organização Mundial da Saúde (OMS)*. <https://bit.ly/3gHKTJk>
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, *367*(6485), 1444-1448.
- Yong, C. Y., Ong, H. K., Yeap, S. K., Ho, K. L., & Tan, W. S. (2019). Recent Advances in the Vaccine Development Against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus. *Front Microbiol*, *10*, 1781.
- Zheng, C., Shao, W., Chen, X., Zhang, B., Wang, G., & Zhang, W. (2021). Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, *114*, 252-260.
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., & Si, H.-R. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, *579*(7798), 270-273.
- Zhu, F.-C., Li, Y.-H., Guan, X.-H., Hou, L.-H., Wang, W.-J., Li, J.-X., Wu, S.-P., Wang, B.-S., Wang, Z., & Wang, L. (2020). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*, *395*(10240), 1845-1854.