

Autorrelato de eventos adversos pós-vacinação contra COVID-19 por trabalhadores em saúde de um hospital universitário

Geisa de Queiroz ALMEIDA¹ , Gláucia Noblat SANTOS¹ , Ivellise Costa SOUSA¹ , Leonardo Kister TOLEDO¹ , Antônio Carlos NOBLAT² , Lúcia Costa NOBLAT³ 

¹Setor de Farmácia Hospitalar, Hospital Universitário Professor Edgard Santos HUPES/UFBA/EBSEH, Salvador, Brasil; ²Centro de Farmacovigilância, Hospital Universitário Professor Edgard Santos HUPES/UFBA/EBSEH, Salvador, Brasil; ³Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil.

Autor correspondente: Almeida GQ, geisa.almeida@ebserh.gov.br

Submetido em: 25-01-2023 Reapresentado em: 25-07-2023 Aceito em: 02-08-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Descrever o perfil de eventos adversos das vacinas contra Covid-19 administradas nos trabalhadores de um hospital universitário. **Método:** Foi realizado um estudo observacional descritivo dos eventos adversos pós-vacinação identificados e notificados através de autorrelato por trabalhadores em saúde de um hospital universitário. Um formulário para autorrelato de eventos adversos pós-vacinação foi elaborado no *Microsoft Office* e disponibilizado via *link* para acesso e preenchimento a partir do início da campanha de vacinação no Brasil. A divulgação do formulário de autorrelato foi realizada no início das campanhas da primeira, segunda e terceira dose das vacinas contra COVID-19, através do *e-mail* institucional, da publicação de cartazes com acesso ao formulário via *QR code* na intranet e do compartilhamento pelo aplicativo *WhatsApp* nos grupos da Instituição. No primeiro momento, foi realizada vigilância passiva estimulada dos eventos adversos relacionados à vacina contra COVID-19. A partir de fevereiro de 2021, momento em que foi iniciada a administração da 2ª dose, adicionalmente à vigilância passiva, foi realizada busca ativa de eventos adversos pós-vacinação. Para análise dos dados foi utilizada estatística descritiva através do cálculo das frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas e medidas de tendência central, para o cálculo das variáveis contínuas. **Resultados:** Foram incluídos nesse estudo 225 registros de eventos adversos pós-vacinação envolvendo as vacinas Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca), Coronavac (Butantan), Comirnaty (Pfizer/Wyeth). Os eventos adversos locais foram mais frequentes na terceira dose e os sistêmicos na primeira dose. Dor, endurecimento e inchaço foram os sintomas locais mais presentes. Os sistêmicos incluíram fadiga, cefaleia, dor muscular e febre. Não foram notificados eventos graves. **Conclusão:** Os achados desse estudo sugerem que as vacinas utilizadas contra Covid-19 na população investigada apresentaram bom perfil de segurança.

Palavras chave: Vacinas contra COVID-19; Farmacovigilância; Pandemia por COVID-19 Estudo Observacional.

Self-report of post-vaccination adverse events against COVID-19 by health workers at a university hospital

Abstract

Objective: To describe the adverse event profile of vaccines against Covid-19 administered to workers at a university hospital. **Methods:** An observational, longitudinal monitoring study of adverse events following immunization identified and reported through a self-report form was carried out. An adverse event following immunization self-report form was prepared in the Microsoft Office and made available via a link for access and completion from the beginning of the vaccination campaign in Brazil. The disclosure of the self-report form was carried out at the beginning of the campaigns for the first, second and third dose of vaccines against COVID-19, through the institutional email, publication of posters with access to the form via QR code on the intranet and sharing through the WhatsApp application in the groups of the Institution. At first, stimulated passive surveillance of adverse events related to the COVID-19 vaccine was performed. From February 2021, when the administration of the 2nd dose was started, in addition to stimulated passive surveillance, an active search for adverse events following immunization was carried out. Descriptive statistics were used for data analysis by calculating the absolute and relative frequencies for categorical variables and measures of central tendency to calculate continuous variables. **Results:** 225 adverse events following immunization records involving the Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca), Coronavac (Butantan), Comirnaty (Pfizer/Wyeth) vaccines were included in this study. Local adverse events were more frequent in the third dose and systemic in the first dose. Pain, induration and swelling were the most common local symptoms. Systemic included fatigue, headache, muscle pain and fever. **Conclusion:** The use of the vaccination strategy against Covid-19 in our population proved to be a safe strategy to face the pandemic.

Key words: Vaccines; Pharmacovigilance; COVID-19; Observational Study



Introdução

As doenças infecciosas que acometem o trato respiratório são comuns ao redor do mundo e afetam toda população, independentemente da idade e sexo. Os patógenos associados são vírus e bactérias, sendo os de maior preocupação, pela alta transmissibilidade e potencial de gravidade, as infecções pelo vírus sincicial respiratório (VSR), influenza A e B e o coronavírus¹.

O coronavírus pertence a um grupo de vírus conhecido por causar infecções em humanos desde a década de 60. O curso dessas infecções varia de manifestações leves até desfechos fatais. Em dezembro de 2019, os primeiros casos de pneumonia comunitária de apresentação atípica ocorreram na província de Wuhan, China, sendo um tipo de coronavírus posteriormente imputado como agente etiológico (SARS-CoV-2 - Covid-19)². Após três meses do primeiro caso da doença, diante da rápida disseminação da infecção na população mundial e crescimento exponencial no número de internações e óbitos, em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou a Covid-19 como uma pandemia³. Com isso, pesquisadores ao redor do mundo direcionaram pesquisas para o desenvolvimento de vacinas utilizando diferentes plataformas voltadas à inibição da proteína S (Spike), através da qual, conforme estudos prévios, haveria maiores chances de alcance da resposta imunológica adequada.

O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), cujo material genético é representado por uma única molécula de RNA positivo. Todo o seu genoma contém menos de 30.000 nucleotídeos. Dentre as proteínas virais identificadas, as mais relevantes são a glicoproteína de pico ou proteína S, a qual é responsável pela entrada do vírus na célula hospedeira através da ligação ao receptor celular e fusão da membrana, e a proteína N, nucleocapsídeo viral que, por sua vez, regula o processo de replicação viral⁴.

O processo de desenvolvimento de uma nova vacina ocorre em torno de 10 anos ou mais. No caso das vacinas contra a Covid-19, o curto tempo para seu desenvolvimento pode ser atribuído ao conhecimento acumulado na utilização de diferentes plataformas para os surtos da SARS-CoV em 2002 e MERS-CoV em 2012, somado aos esforços integrados e elevado financiamento. Adicionado a isso, as novas plataformas tecnológicas das vacinas apresentam a vantagem da rapidez no desenvolvimento e escalonamento de produção, por não depender do cultivo do vírus. Por outro lado, como todo produto novo, seu uso impõe desafios e demanda acompanhamento após registro, devido à escassez de dados de segurança⁵.

Os eventos adversos pós-vacinação (EAPV) compreendem qualquer ocorrência médica indesejada após o uso da vacina, podendo ou não ter sido ocasionados por elas e são assim denominados quando possuem relação temporal de até 30 dias após a vacinação⁶. Sabe-se que diversos aspectos podem influenciar na ocorrência dos EAPV e devem ser considerados no processo de investigação, sendo eles: fatores relacionados ao vacinado, tipo de vacina administrada e tecnologia envolvida no processo, dentre outros⁶. A notificação imediata do EAPV é fundamental, especialmente no contexto de novos imunizantes, tendo em vista a necessidade da minimização do impacto negativo ao Programa Nacional de Imunização (PNI) do país⁷.

O processo de vacinação contra COVID-19 dos profissionais e trabalhadores da saúde foi iniciado, no Brasil, em 17 de janeiro de 2021, após autorização pela Agência Nacional de Vigilância

Sanitária (ANVISA). Desde o início da campanha de vacinação no Brasil, cerca de 200 vacinas estavam sendo estudadas em ensaios pré-clínicos ou clínicos⁸ e, até fevereiro de 2021, havia quatro vacinas aprovadas no país, a saber: Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca) e Coronovac (Butantan) para uso emergencial e Comirnaty (Pfizer/Wyeth), com registro definitivo. Em abril de 2023, as vacinas Cominarty bivalente (Pfizer) e Janssen Vaccine (Janssen-Cilag) foram aprovadas no Brasil.

Diante da limitação de dados clínicos e a campanha de vacinação inicialmente voltada para os profissionais da saúde como grupo prioritário, conhecer a ocorrência dos EAPV é de grande relevância e contribuição para o PNI. Desta forma, o objetivo deste estudo foi descrever o perfil de eventos adversos das vacinas contra Covid-19 administradas nos trabalhadores de um hospital universitário.

Métodos

Foi realizado um estudo observacional descritivo, com coleta de dados prospectivos dos EAPV identificados e notificados através de autorrelato por trabalhadores em saúde de um complexo hospitalar universitário em Salvador-BA. A instituição é uma unidade hospitalar e ambulatorial de ensino, pública, de grande porte, referência em média e alta complexidade no Estado e integrante do Sistema Único de Saúde (SUS).

Um formulário para autorrelato de EAPV foi elaborado pela equipe do Centro de Farmacovigilância (CFV), de um complexo hospitalar universitário em Salvador-BA, no *Microsoft Office* e disponibilizado via *link* para acesso e preenchimento a partir de 27/01/2021. Utilizou-se como referência para elaboração do formulário, os manuais^{5,6} de vigilância epidemiológica de vacinas, publicados pelo Ministério da Saúde do Brasil. A primeira parte do documento elaborado informava sobre o objetivo do mesmo e sinalizava que o preenchimento era voluntário, além de constar o consentimento de participação de preenchimento do formulário. O formulário continha questões objetivas tais como dados do profissional, categoria profissional, vínculo institucional, dose da vacina, vacina administrada, sinais ou sintomas no local da vacina, sinais ou sintomas sistêmicos, diagnóstico prévio de COVID-19, bem como questões subjetivas como presença de sintomas prévios a vacina, e relato do evento como duração do evento, intensidade, necessidade de atendimento médico ou uso de medicamentos, história de alergias, doenças crônicas diagnosticadas, uso de medicamentos no período de vacinação.

A divulgação do formulário foi realizada através do e-mail institucional, publicação de cartazes com acesso ao formulário via *QR code* na intranet e compartilhamento pelo aplicativo *WhatsApp* nos grupos da Instituição. O formulário foi divulgado no dia 27/01/2021, período que contemplou a campanha de primeira dose das vacinas contra COVID-19, sendo reforçado divulgação durante as campanhas de segunda (a partir de 27/02/2021 e em abril/2021) e terceira dose (outubro/2021).

O intuito do formulário de autorrelato foi facilitar a comunicação dos eventos ao CFV. O preenchimento foi voluntário e o acesso as respostas foi restrito a equipe do Centro de Farmacovigilância. Além disso, os dados de identificação foram modificados por códigos, de modo a impedir a identificação do trabalhador em saúde que realizou a notificação. A coleta de dados ocorreu em três fases que consistiu no período de primeira, segunda e terceira dose de vacinação contra COVID-19. Para o período de

campanha de primeira e terceira doses, foi realizada vigilância passiva estimulada dos eventos adversos relacionados à vacina contra COVID-19 através do formulário de autorrelato. Foi realizado contato com o notificador para coleta de informações complementares e essenciais para auxiliar no processo de investigação e análise de causalidade, bem como para acompanhar a evolução dos sintomas até resolução completa do evento. Quando necessário, o trabalhador da saúde foi orientado a realizar consulta com especialista do Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE).

Para o período de segunda dose da vacina contra COVID-19, adicionalmente à vigilância passiva estimulada, foi realizada busca ativa de EAPV. A busca ativa visou identificar a ocorrência de eventos relacionados a segunda dose da vacina em trabalhadores que haviam apresentado EAPV na primeira dose, por se tratar da mesma vacina. Foi realizada através do contato telefônico com os notificadores que haviam realizado preenchimento do formulário de autorrelato de EAPV na primeira dose e não haviam registrado EAPV na segunda dose. A busca ativa foi realizada somente para a segunda dose da vacina no período de março e junho de 2021.

Os eventos autorrelatados pelos trabalhadores da saúde, assim como os identificados por busca ativa, foram notificados à autoridade sanitária através do e-SUS NOTIFICA com a maior brevidade possível. Foi elaborada uma planilha de Excel para organização das informações coletadas, bem como registro do número da notificação realizada no e-SUS NOTIFICA para facilitar rastreabilidade da informação.

Para definição quanto à gravidade, os eventos foram classificados como graves ou não graves. Foi considerado evento adverso grave (EAG) quando requereu hospitalização, identificado risco de morte ou necessidade de intervenção clínica imediata, disfunção significativa e/ou incapacidade permanente, resultou em anomalia congênita ou causou o óbito. Os demais eventos que não atenderam a estes critérios foram classificados como evento adverso não grave (EANG).⁶

O critério de inclusão no estudo foi ser trabalhador atuante na instituição, independente da categoria profissional. Foram excluídos das análises, os formulários incompletos e os casos em que o profissional testou positivo para COVID-19 logo após a vacinação.

Para análise dos dados foi utilizada estatística descritiva através do cálculo das frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas e medidas de tendência central, para o cálculo das variáveis contínuas.

O estudo fez parte de um projeto maior submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santo, parecer nº4.465.789.

Resultados

No período entre 27 de janeiro de 2021 a 27 de janeiro de 2022, foram registrados 231 EAPV, sendo 209 provenientes do preenchimento do formulário de autorrelato e 22 identificados por busca ativa. Seis (06) autorrelatos foram excluídos por ausência de finalização do preenchimento do formulário (02), por teste positivo para COVID-19 (02) e por se tratar de registro em duplicidade (02). Desta forma, foram incluídos nesse estudo 225 registros de EAPV, dos quais 107 (47,6%) referentes à 1ª dose da vacina, 65 (28,9%) referente à 2ª dose e 53 (23,6%) referente

à 3ª dose da vacina. Quanto à vacina administrada, 109 (48,4%) notificações envolveram Coronavac (Butantan), 60 (26,7%) Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca) e 56 (24,9%) Comirnaty (Pfizer/Wyeth).

A tabela 1 descreve as características dos indivíduos que apresentaram EAPV no hospital estudado. A média de idade foi igual a 39 anos. Dos trabalhadores que realizaram o autorrelato, 176 (78,2%) eram profissionais assistenciais, incluindo residentes médicos e multiprofissionais e 44 (19,6%) atuavam na área administrativa. Docentes e discentes da universidade foram responsáveis por 2,2% (05) dos registros. Entre os profissionais assistenciais, técnicos de enfermagem (18,6%), enfermeiros (14,7%), médicos (11,5%) e farmacêuticos (11,5%) foram as categorias que realizaram mais notificações de EAPV.

Tabela 1. Características dos profissionais atuantes no hospital que realizaram o autorrelato de eventos adversos pós-vacinação no período de janeiro de 2021 a janeiro de 2022 (Salvador, Bahia)

Sexo	n/N (%)
Feminino	187/225 (82,4%)
Masculino	38/225 (16,7%)
Faixa etária (anos)	
20 a 59	217/225 (96,4%)
Igual ou maior de 60	8/225 (3,5%)
Portador de doença crônica	
Sim	88/225 (39,1%)
Não	137/225 (60,9%)
História prévia de eventos adversos a medicamentos/vacinas/alimentos	
Sim	82/225 (36,4%)
Não	143/225 (63,6%)
Uso contínuo de medicamentos	
Sim	95/225 (42,2%)
Não	130/225 (57,8%)
Lactante	
Sim	9/188 (4,8%)
Não	179/188 (95,2%)

Os eventos locais foram mais frequentemente reportados na terceira dose e os sistêmicos na primeira dose. A tabela 2 descreve o perfil de EAPV por tipo, em relação a sinais e sintomas sistêmicos ou locais, e número da dose.

Tabela 2. Caracterização dos eventos adversos pós-vacinação por tipo e dose em um hospital universitário no período de janeiro de 2021 a janeiro de 2022 (Salvador, Bahia)

Número de EAPV notificados	
Sinais e sintomas locais	293 (29,8%)
Sinais e sintomas sistêmicos	690 (70,2%)
Número de manifestações locais por dose de vacina	
1ª Dose	114 (38,9%)
2ª Dose	59 (20,1%)
3ª Dose	120 (41,0%)
Número de manifestações sistêmicas por dose de vacina	
1ª Dose	299 (43,3%)
2ª Dose	176 (25,5%)
3ª Dose	215 (31,2%)

O sintoma local mais frequentemente relatado foi dor, representando 55,6% (163/263) dos registros, seguido por endurecimento (18,1%; 53/293), inchaço/edema (9,5%; 28/293) e calor (9,2%; 27/293). Houve também relatos de hematoma (2,4%; 7/293), peso no braço (1,0%; 3/293) e diminuição da sensibilidade (0,3%; 1/293). Dentre os sintomas sistêmicos, as manifestações relatadas com maior frequência foram: cefaleia (16,9%; 117/702), fadiga (13,5%; 94/702), mialgia/dor muscular (12%; 83/702), sonolência (8,7%; 62/702), calafrios (6,8%; 47/702), febre (5,5%; 38/702), náusea (5,1%; 36/702) e astenia (4,9%; 34/702). A duração dos sintomas variou entre 1 hora e 15 dias com média de 3 dias, tanto para sintomas locais quanto para os sistêmicos. Não foram notificados EAG.

Discussão

Nesse estudo, as mulheres foram as principais notificadoras de EAPV, o que pode ser explicado pelo perfil profissional dos trabalhadores em saúde que notificaram autorrelato representado, em sua maioria, por técnicos de enfermagem e enfermeiros. Os notificadores tinham entre 20 e 59 anos de idade, refletindo que grande parte dos trabalhadores em saúde atualmente na instituição é compreendida por adultos jovens provenientes de concurso público ocorrido nos últimos 10 anos. Outro aspecto relevante é a facilidade de acesso e uso da tecnologia nesta faixa etária. De acordo com estudo publicado, fatores demográficos como idade podem ser determinantes funcionando como barreira ou facilitador à inclusão digital decorrente da percepção de valor social da tecnologia⁹.

Em 82 (36,4%) autorrelatos havia registro de alergia prévia a medicamentos, alimentos, venenos de insetos ou alérgenos inalantes e houve apenas um caso de reação alérgica à vacina. Reações de hipersensibilidade são frequentemente atribuídas aos componentes inativos ou excipientes das vacinas, incluindo a proteína do ovo, gelatina, formaldeído, timerosal ou neomicina¹⁰. Desta forma, história de alergia em geral não contraindica a vacinação, a menos que a hipersensibilidade seja decorrente de algum componente da vacina¹¹. No caso de alergia notificado neste estudo, o indivíduo não possuía história de alergia prévia.

Os eventos notificados foram classificados como não graves e não variou conforme o tipo de vacina administrada. É importante destacar que um dos principais motivos para a hesitação das pessoas em se vacinar está relacionado a preocupação quanto ao perfil de segurança. Quanto aos eventos adversos, houve semelhança entre os dados do presente estudo e ensaios clínicos prévios envolvendo as vacinas Coronavac, Pfizer e Oxford. Quanto ao tipo, os principais sintomas locais foram dor, edema e eritema. Os sistêmicos, por sua vez, foram: fadiga, cefaleia e dor muscular, além de febre para vacina Oxford^{7,12,13}. Reações adversas às vacinas são comumente relatadas e em grande parte ocorrem por mecanismo não imunomediado, relacionados a ação farmacológica da vacina, conforme observado no presente estudo¹⁴. Quanto à duração dos sintomas de EAPV, foram encontrados relatos de sintomas que perduraram por até sete dias após vacinação com Pfizer e tempo médio de 48 horas de sintomas com a Coronavac^{7,12}.

Estudo epidemiológico, descritivo, realizado no Brasil com dados do e-SUS Notifica no estado de Minas Gerais durante o período de 20 de janeiro a 5 de março de 2021 analisou todos os casos suspeitos de EAPV da vacina contra covid-19 no estado de Minas Gerais. A ocorrência de EAPV foi frequente, no entanto, somente

3% foi classificado como grave¹⁵. O tempo entre a vacinação e início dos sintomas teve mediana de seis dias¹⁵.

A maioria dos autorrelatos foram realizados por profissionais da assistência quando comparado aos trabalhadores administrativos. Acredita-se que este fato seja explicado pelo conhecimento técnico, melhor identificação dos eventos e maior sensibilidade para notificação de eventos adversos. O autorrelato de suspeita de EAPV advindo de trabalhadores da saúde tem a vantagem da maior expertise de alguns desses profissionais na identificação e correlação dos achados clínicos após vacinação com a administração das vacinas. Foi observado também que 39,1% dos profissionais que relataram EAPV apresentavam comorbidades, entretanto, não foi realizada associação entre este fato e o evento apresentado.

A utilização de uma nova tecnologia e em larga escala traz consigo a necessidade de vigilância intensiva. É importante destacar que o sucesso de políticas de vacinação está diretamente relacionado ao uso de imunobiológicos com qualidade assegurada e a vigilância sanitária tem papel fundamental nesse processo. Com isso, a detecção precoce e o provimento de resposta adequada e rápida aos eventos adversos pós-vacinação compreendem um dos objetivos da farmacovigilância e visa minimizar os efeitos negativos na saúde da população, além de diminuir o impacto nos programas de imunizações⁵.

O presente estudo possui limitações por tratar-se de um estudo descritivo e, logo, os achados refletem a população incluída, não sendo possível a extrapolação dos dados. A estratégia de captação dos eventos foi através da vigilância passiva estimulada e, desta forma, dependeu da sensibilização do trabalhador da saúde para registrar o evento no formulário. Há necessidade de novos estudos para determinar causalidade com a vacina, uma vez que não foi objeto do presente estudo.

Conclusão

Os EAPV relatados foram mais frequentes em mulheres, adultas, conforme perfil de trabalhadores do local do estudo. Houve predomínio do registro de manifestações sistêmicas após a primeira e terceira dose das vacinas. Não foram notificados eventos graves na população estudada.

Fontes de Financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Colaboradores

- GQA- Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; Redação do artigo; Aprovação final da versão a ser publicada; Responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

- GNCS - Análise e interpretação dos dados; Redação do artigo; Aprovação final da versão a ser publicada; Responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

- ICS- Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; Redação do artigo; Aprovação final da versão a ser publicada; Responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.



- LAKT- Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; Redação do artigo; Aprovação final da versão a ser publicada; Responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

- ACBN - Análise e interpretação dos dados; Revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; Aprovação final da versão a ser publicada; Responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

- LACBN - Análise e interpretação dos dados; Revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; Aprovação final da versão a ser publicada; Responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, *et al.* COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules.* 2021, 26(1):39. <https://dx.doi.org/10.3390/molecules26010039>. DOI: 10.3390/molecules26010039
2. To KK, Sridhar S, Chiu KH, *et al.* Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021 Dec;10(1):507-535. Doi: 10.1080/22221751.2021.1898291. PMID: 33666147; PMCID: PMC8006950.
3. Brito SBP, Braga IO, Cunha CC, *et al.* Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. *Vigil. sanit. debate* 2020;8(2):54-63. DOI: <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01531>.
4. Uzunian A. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. *J Bras Patol Med Lab [Internet].* 2020;56:e3472020. Available from: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Estratégia de vacinação contra o vírus SARSCoV- 2 (Covid19-Brasília: Ministério da Saúde, 2020a).
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020b. 340 p.: il.
7. OPAS. Manual de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas. Washington, D.C.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2022. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275723869>.
8. Wu Z, Hu Y, Xu M, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jun;21(6):803-812. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33548194; PMCID: PMC7906628.
9. Santos CF, Ariento M, Diniz MVC, *et al.* O processo evolutivo entre as gerações X, Y e Baby Boomers. In: Seminário em administração FEA-USP, XIV, 2011, São Paulo. Anais... São Paulo: SEMEAD, 2011.
10. Banerji A, Wickner PG, Saff R, *et al.* mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;9(4):1423-37.
11. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, *et al.* EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy.* 2021 Jun;76(6):1629-1639. Doi: 10.1111/all.14739. PMID: 33452689; PMCID: PMC8013422.
12. Patel R, Kaki M, Potluri VS, *et al.* A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. *Hum Vaccin Immunother.* 2022 Dec;18(1):2002083. doi: 10.1080/21645515.2021.2002083. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35130825; PMCID: PMC8862159.
13. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, *et al.* Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1979–93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1). PMID: 33220855; PMCID: PMC7674972.
14. Alhumaid S, Mutair A, Alawi Z, *et al.* Anaphylactic and non-anaphylactic reactions to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021 Oct 16;17(1):109. doi: 10.1186/s13223-021-00613-7. PMID: 34656181; PMCID: PMC8520206.
15. Silva RB da, Silva TPR da, Sato APS, Lana FCF, Gusmão JD, Souza JFA, Matozinhos FP. Adverse events following immunization against SARS-CoV-2 (covid-19) in the state of Minas Gerais. *Rev. saúde pública.* 2021 Oct. 22;55:66. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/191771>.

