



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

LILIANE GARCIA RUFINO

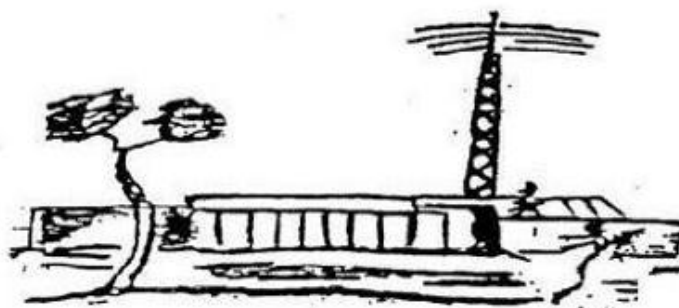
**FATORES ASSOCIADOS A EVENTOS NÃO GRAVES SUPOSTAMENTE
ATRIBUÍVEIS ÀS VACINAS DA COVID-19 EM PROFISSIONAIS DE
SAÚDE NO BRASIL:
UMA ANÁLISE DA COORTE SEVACOV-PRO**

BRASÍLIA - DF
2026

**FATORES ASSOCIADOS A EVENTOS NÃO GRAVES SUPOSTAMENTE
ATRIBUÍVEIS ÀS VACINAS DA COVID-19 EM PROFISSIONAIS DE
SAÚDE NO BRASIL:
UMA ANÁLISE DA COORTE SEVACOV-PRO**

Dissertação para conclusão no curso de
Mestrado em Clínica das Doenças
Infecciosas e Parasitárias do Programa de
Pós-graduação em Medicina Tropical

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Djane Braz Duarte



Brasília,
Março de 2026

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Gf Garcia Rufino, Liliane
FATORES ASSOCIADOS A EVENTOS NÃO GRAVES SUPOSTAMENTE
ATRIBUÍVEIS ÀS VACINAS DA COVID-19 EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE
NO BRASIL: UMA ANÁLISE DA COORTE SEVACOV-PRO / Liliane
Garcia Rufino; orientador Djane Braz Duarte. Brasília,
2026.
140 p.

Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) Universidade
de Brasília, 2026.

1. Vacinas contra COVID-19. 2. Eventos Supostamente
Atribuíveis à Vacinação ou Imunização. 3. pesquisa clínica.
4. farmacovigilância . 5. Evidência de Mundo Real. I. Braz
Duarte, Djane, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Djane Braz Duarte (Presidente)
Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical - Universidade de
Brasília

Prof.^a Dra. Ingrid Ferreira Metzger (Membro Interno)
Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical - Universidade de
Brasília

Dr. Henrique Rodrigues de Oliveira (Membro Externo)
BioPerfectus P&D

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Monica e Sebastião, por todo o amor e dedicação dedicados de uma vida inteira. Fico feliz em poder dividir com vocês este momento e esta conquista, na esperança de que também seja motivo de orgulho para vocês.

Agradeço à Professora Dr^a Djane Braz Duarte, minha orientadora, que me concedeu um grande voto de confiança e me guiou por este desafio. Mesmo quando o percurso me parecia difícil e assustador, ela me ensinou a sempre me guiar pela luz do meu farol ético e moral, pela responsabilidade e pelo comprometimento. Sou profundamente grata e muito em breve retornarei.

Agradeço ao PPGMT e todos os professores que fizeram parte da minha formação como pesquisadora. Principalmente a professora Ingrid, que sempre empática, esteve disposta a um conselho, auxílio e a me tranquilizar.

Agradeço à banca avaliadora, por dispor de seus conhecimentos, contribuições e tempo.

Agradeço aos meus amigos de laboratório, cada um em sua caminhada, mas sempre compartilhando experiências, conhecimentos, cuidados e apoio, afinal, “aqui se apanham em casa pra não apanhar na rua”. Sobretudo à amiga que o laboratório me deu, Denyse, que esteve ao meu lado e me ajudou a enfrentar minhas maiores dificuldades e medos.

Agradeço aos meus amigos da academia, que pretendo levar comigo. São esses os amigos que preservam nossa sanidade. Não parece realmente possível, mas só tem noção da experiência que é passar por esse processo quem dividiu a trincheira. Em especial ao presentinho que o programa de Medicina Tropical me deu, meu amigo Flávio.

Agradeço à Dr^a. Mayara da Costa e Silva pela contribuição, incentivo e apoio, fundamentais ao longo do processo que me conduziu até aqui.

Agradeço às professoras da graduação, Ana Carolina e Maria Bernadete, que acreditaram em mim, me incentivaram e estiveram ao meu

lado durante a preparação para o processo seletivo do mestrado. O apoio e a confiança de vocês foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Agradeço também aos meus amigos da graduação, os FARmigos, que caminharam comigo nessa etapa, oferecendo apoio, incentivo e parceria. A presença de vocês tornou esse percurso mais leve e possível.

Agradeço aos meus amigos da vida, que me acompanharam até aqui com carinho, incentivo e escuta. A Eliza, Ana Paula e Arthur, o apoio de vocês fez toda a diferença.

Levei 20 anos pra alcançar meu objetivo de estar na UnB. Nem objetivo era, foi um sonho, distante e quase impensável. Por isso, agradeço principalmente a mim. Agradeço por não ter deixado o tempo me afastar do que eu queria. Agradeço por não ter deixado o medo ou insegurança me impedirem de tentar. Agradeço por ter tido a coragem de recomeçar e de deixar tudo pra trás para estar aqui. Agradeço por NUNCA ter pensado em desistir.

Por dois anos o mestrado foi a minha vida. Meu laboratório se tornou a minha casa, meu refúgio. Eu tanto quis, tanto sonhei em entrar neste mestrado, tanto me entreguei ao processo, que me esqueci em sonhar em finalizar. Então, minha conclusão é orgulhosa, mas sofrida.

Eu perdi muitas coisas ao longo do mestrado...

Mas foi no mestrado que eu me achei.

“Nolite te bastardes carborundorum.”

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura do vírus SARS-CoV-2	19
Figura 2 - Mortes confirmadas cumulativas por COVID-19 até 1º de fevereiro de 2026	20
Figura 3 - Dinâmica Anual da Pandemia de COVID-19 no Brasil (2020 – 2024): A: Novos casos (barras) e óbitos (linha) em milhões; B: Taxa de letalidade (%)	24
Figura 4 - Mecanismos de ação das plataformas vacinais e a resposta imune	26
Figura 5 - Diagrama de fluxo da amostra	49
Figura 6 - Incidência de ESAVI segundo o Histórico Vacinal: A: Incidência global de ESAVI por dose; B: Evolução da incidência de ESAVI segundo a plataforma tecnológica do regime primário e primeiro reforço com a vacina Pfizer.....	60
Figura 7 - Associação entre Vacina e Ocorrência de ESAVI.....	64
Figura 8 - Associação Entre Vacina e Perfil Clínico de ESAVI. Elaboração Própria. Odds ratio (aOR) estratificado por dose n=14.772 (Ref: CoronaVac).....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características das vacinas COVID-19: plataforma, formulação e nomenclaturas.....	23
Tabela 2 - ESAVI Graves e Não Graves	30
Tabela 3 - Classificação dos esquemas vacinais	36
Tabela 4 – Perfis clínicos de ESAVIs	45
Tabela 5 - Características Sociodemográficas, Ocupacionais e Clínicas	51
Tabela 6 - Incidência de ESAVI por Dose	53
Tabela 7 - Frequência de sintomas por plataforma vacinal	55
Tabela 8 - Incidência de ESAVI segundo características sociodemográficas, ocupacionais e clínicas.	56
Tabela 9 - Matriz de Exposição e Risco: Distribuição de doses administradas e incidência de ESAVI por plataforma vacinal.....	58
Tabela 10 - Análise sequencial de risco: probabilidade de recorrência de ESAVI condicionada ao histórico da dose anterior	62
Tabela 12 - Síntese Regressão Logística Multipla estratificada por dose ...	66
Tabela 14 - Ocorrência de ESAVI por participante e quantidade de doses .	70
Tabela 15 - Número de doses válidas segundo a não ocorrência de ESAVI	70
Tabela 16 - Regressão logística multivariada: fatores associados à ausência total de ESAVI.....	71

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

- 1R – Primeiro Reforço
- 2R – Segundo Reforço
- 3R – Terceiro Reforço
- aOR – Adjusted Odds Ratio (Razão de Chances Ajustada)
- Ad26.COv2.S – Vacina Janssen
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- BNT162b2 – Vacina Pfizer/BioNTech
- CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
- CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- ChAdOx1-S – Vacina Oxford/AstraZeneca
- CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
- COVID-19 – Coronavirus Disease 2019
- DAMP – Damage-Associated Molecular Pattern (Padrão Molecular Associado ao Dano)
- E – Proteína de Envelope
- ECA2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2
- EMA – European Medicines Agency (Agência Europeia de Medicamentos)
- ESAVI – Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação e Imunização
- ESPii – Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
- HC-UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
- HE-UFPel – Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas
- HLA – Human Leukocyte Antigen (Antígeno Leucocitário Humano)
- HuB – Hospital Universitário de Brasília
- HUCAM-UFES – Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo
- HU-UFS – Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe
- Humap-UFMS – Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
- HUPE – Hospital Universitário Pedro Ernesto
- IC – Intervalo de Confiança
- IFN- γ – Interferon gamma

IGHV – Immunoglobulin Heavy Variable (Região Variável da Cadeia Pesada de Imunoglobulina)

IL – Interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

INC – Instituto Nacional de Cardiologia

LNP – Lipid Nanoparticles (Nanopartículas Lipídicas)

M – Proteína de Membrana

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

MERS-CoV – Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio)

mRNA – RNA mensageiro

MyD88 – Myeloid Differentiation Primary Response 88

N – Proteína do Nucleocapsídeo

NF- κ B – Nuclear Factor Kappa B

NLRP3 – NLR Family Pyrin Domain Containing 3

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – Odds Ratio (Razão de Chances)

PAMP – Pathogen-Associated Molecular Pattern (Padrão Molecular Associado a Patógeno)

PNI – Programa Nacional de Imunizações

PNOV – Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19

PPC – Policlínica Piquet Carneiro

PRR – Pattern Recognition Receptors (Receptores de Reconhecimento de Padrões)

RBD – Receptor Binding Domain (Domínio de Ligação ao Receptor)

REDCap – Research Electronic Data Capture

RP – Regime Primário

RR – Risco Relativo

RWE – Real-World Evidence (Evidências de Mundo Real)

S – Proteína Spike

SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratória Aguda Grave)

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SEVACOV-PRO – Efetividade e Segurança das Vacinas COVID-19
Distribuídas pelo Programa Nacional de Imunização: Estudo de Coorte
Multicêntrico em Profissionais de Saúde
SUS – Sistema Único de Saúde
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLR – Toll-like Receptor
TMPRSS2 – Transmembrane Serine Protease 2 (Protease Transmembranar
Serina 2)
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa
UERJ – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
UnB – Universidade de Brasília

ÓRGÃOS FINANCIADORES

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo Programa de Demanda Social (DS) e Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos (FINATEC), pelo apoio à execução de projeto de pesquisas científicas, tecnológicas e de inovação de discentes de pós-graduação Stricto Sensu.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	SARS-CoV-2: Histórico.....	18
1.2	SARS-CoV-2: Estratégia de vacinação no Brasil e as plataformas vacinais contra a COVID-19.....	20
1.3	Princípios Imunológicos da Vacinação e Reatogenicidade.....	25
1.3.1	Plataformas Vacinais: Mecanismo de Ação e Perfil de Reatogenicidade.....	26
1.4	Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação e Imunização (ESAVI).....	29
2	JUSTIFICATIVA.....	32
3	OBJETIVOS.....	34
4	MÉTODOS.....	35
4.1	O Estudo SEVACoV-PRO.....	35
4.2	Contextualização dos Regimes Vacinais e Terminologia do Estudo	36
4.3	Seleção e Construção da Base Analítica.....	37
4.4	Análises de Dados.....	42
4.4.1	Estatística Descritiva.....	42
4.4.2	Estatística Analítica.....	42
4.5	Aspectos Éticos.....	47
5	RESULTADOS.....	48
5.1	Delineamento do Estudo.....	48
5.2	Caracterização da Coorte de Estudo.....	50
5.3	Incidência de ESAVI Não Graves.....	52
5.4	Dose 3.....	59
5.5	Fatores Associados à Ocorrência de ESAVI Por Dose.....	63
5.6	Fatores Associados à Ocorrência de ESAVI Por Perfis Clínicos Específicos.....	68

5.7	Perfil não-reatogênico	69
6	DISCUSSÃO	72
7	CONCLUSÕES	100
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101
	APÊNDICE I - Manuscrito preparado para submissão à revista Vaccine ..	120
	ANEXO I Parecer Consubstanciado da CONEP	130

RESUMO

Este estudo observacional retrospectivo, aninhado à coorte multicêntrica SEVACOV-PRO, investigou os fatores associados à ocorrência de eventos adversos não graves supostamente atribuíveis à vacinação (ESAVI) contra a *Corona vírus disease* 2019 (COVID-19) em profissionais de saúde no Brasil. Diante da implementação de diversas plataformas tecnológicas e esquemas vacinais complexos no país, o estudo buscou identificar preditores de reatogenicidade em um cenário de mundo real. Foram analisados dados de 5.031 participantes, totalizando 14.772 doses administradas das vacinas: vírus inativado (CoronaVac), vetor viral (AstraZeneca e Janssen) e RNA mensageiro (Pfizer). A análise estatística utilizou regressão logística multivariada estratificada por dose e agregada por perfil clínico de ESAVI. Os resultados da análise por dose confirmaram a vacina como o principal preditor independente do desfecho. A vacina AstraZeneca demonstrou um padrão de alta consistência, mantendo associação significativa e elevada em múltiplas etapas do esquema vacinal (Dose 1 aOR 3,92; Dose 4 aOR 3,35; $p < 0,001$). A vacina Janssen exibiu a maior magnitude de associação pontual observada em todo o estudo, especificamente na quarta dose (aOR 5,93; $p < 0,001$). Já a vacina Pfizer destacou-se por ser a única consistentemente reatogênica em todas as doses analisadas (aOR variando de 2,31 a 4,75; $p < 0,05$). Identificou-se que características biológicas atuam como moduladores dessa resposta: o sexo masculino (redução de risco entre 40-50%; $p < 0,001$) e faixas etárias mais avançadas (redução de 16-23% por década; $p < 0,001$) demonstraram efeito protetor significativo ao longo de todo o seguimento. A análise agregada por perfil clínico evidenciou padrões distintos de reatogenicidade: as vacinas de vetor viral demonstraram forte associação com eventos sistêmicos, especificamente nos perfis musculoesquelético (Janssen aOR 9,85; AstraZeneca aOR 6,27) e de cefaleia, enquanto a plataforma de mRNA destacou-se pela força de associação com outras reações locais (Pfizer aOR 3,40). Como achado original, observou-se que a dinâmica de

intercambialidade e a transição de esquemas homólogos para heterólogos induziram alterações significativas na reatogenicidade na terceira dose, participantes com regime primário de vírus inativado apresentaram frequência de eventos significativamente superior (79,1%) ao receberem o reforço de mRNA, em comparação àqueles com histórico de vetor viral (72,4%; $p=0,0028$). Conclui-se que a vacina é o principal preditor independente do desfecho, com as plataformas de vetor viral e mRNA apresentando magnitudes de associação significativamente superiores à de vírus inativado. A dinâmica de intercambialidade e a transição para esquemas de reforço heterólogos induziram alterações significativas nos padrões de reatogenicidade, sugerindo que tais nuances são influenciadas pela combinação entre plataforma vacinal, fatores biológicos e alteração de esquemas. Tais evidências de mundo real são fundamentais para fortalecer e qualificar a comunicação em saúde, combatendo a desinformação e mitigando a hesitação vacinal.

Palavras-chave: Vacinas contra COVID-19; Farmacovigilância; Profissionais da Saúde; Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização; Evidência de Mundo Real; Hesitação Vacinal.

ABSTRACT

This retrospective observational study, nested within the SEVACOV-PRO multicenter cohort, investigated the factors associated with the occurrence of non-severe Adverse Events Following Immunization (AEFI) against *Corona virus diease* 2019 (COVID-19) in healthcare professionals in Brazil. Given the implementation of diverse technological platforms and complex vaccination schedules in the country, the study sought to identify predictors of reactogenicity in a real-world setting. Data from 5,031 participants were analyzed, totaling 14,772 administered doses of the following vaccines: inactivated virus (CoronaVac), viral vector (AstraZeneca and Janssen), and messenger RNA (Pfizer). Statistical analysis utilized multivariate logistic regression stratified by dose and aggregated by AEFI clinical profile. The results of the analysis by dose confirmed the vaccine as the main independent predictor of the outcome. The AstraZeneca vaccine demonstrated a pattern of high consistency, maintaining a significant and elevated association across multiple stages of the vaccination schedule (Dose 1 aOR 3.92; Dose 4 aOR 3.35; $p < 0.001$). The Janssen vaccine exhibited the highest point association strength observed in the entire study, specifically in the fourth dose (aOR 5.93; $p < 0.001$). The Pfizer vaccine stood out for being the only one consistently reactogenic across all analyzed doses (aOR ranging from 2.31 to 4.75; $p < 0.05$). Biological characteristics were identified as modulators of this response: male sex (risk reduction between 40-50%; $p < 0.001$) and older age groups (reduction of 16-23% per decade; $p < 0.001$) demonstrated a significant protective effect throughout the follow-up. The analysis aggregated by clinical profile evidenced distinct reactogenicity patterns: viral vector vaccines showed a strong association with systemic events, specifically in the musculoskeletal (Janssen aOR 9.85; AstraZeneca aOR 6.27) and headache profiles, while the mRNA platform stood out for its strength of association with other local reactions (Pfizer aOR 3.40). As an original finding, it was observed that the dynamics of interchangeability and the transition from homologous to heterologous schedules induced significant changes in reactogenicity: in the third dose, participants with a primary regimen of inactivated virus presented

a significantly higher frequency of events (79.1%) upon receiving the mRNA booster, compared to those with a viral vector history (72.4%; $p=0.0028$). In conclusion, the vaccine is the main independent predictor of the outcome, with viral vector and mRNA platforms presenting significantly higher magnitudes of association than the inactivated virus platform. The dynamics of interchangeability and the transition to heterologous booster regimens induced significant changes in reactogenicity patterns, suggesting that such nuances are influenced by the combination of vaccine platform, biological factors, and regimen alteration. Such real-world evidence is fundamental to strengthen and qualify health communication, combating misinformation and mitigating vaccine hesitancy.

Keywords: COVID-19 Vaccines; Pharmacovigilance; Healthcare professional; Adverse Events Following Immunization; Real World Evidence; Vaccine Hesitancy.

1 INTRODUÇÃO

1.1 SARS-CoV-2: Histórico

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada por autoridades chinesas de um surto de pneumonia grave e de agente etiológico desconhecido. Os primeiros casos ocorreram em Wuhan, na província de Hubei, China^{1,2} e o tipo de atividade laboral dos primeiros pacientes levantou a suspeita de se tratar de uma zoonose². Em 7 de janeiro de 2020 foi identificado o agente etiológico, um vírus do subgênero Sarbecovirus, da família *Coronaviridae*, posteriormente denominado SARS-CoV-2².

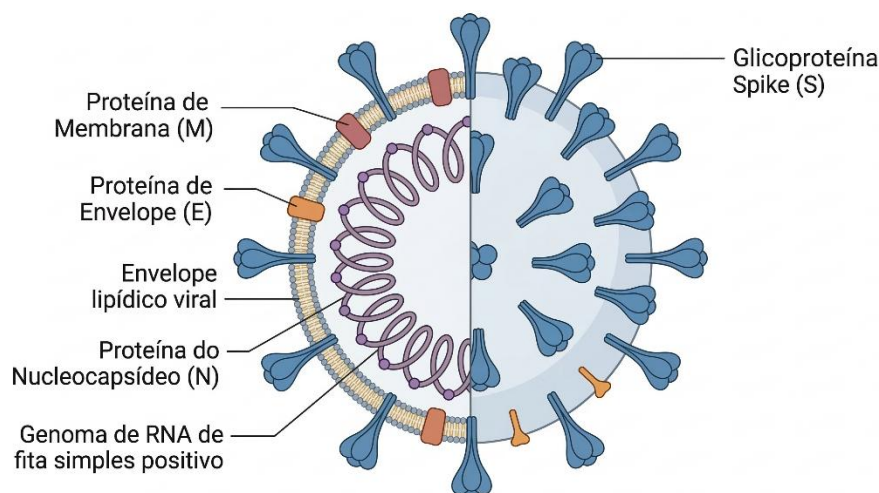
O SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19, está relacionado a outros coronavírus emergentes, como o SARS-CoV, responsável pela epidemia de Síndrome Respiratória Aguda Grave na China (2002–2003) e o MERS-CoV, agente da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, com epicentro na Arábia Saudita e outros países da região (2012)³. Embora os três compartilhem o potencial de desencadear no hospedeiro uma resposta imunológica grave conhecida como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), a capacidade de disseminação do SARS-CoV-2 foi sem precedentes³.

Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) e, em 11 de março do mesmo ano, o estado de pandemia de COVID 19, que perdurou até 5 de maio de 2023, quando foi considerada encerrada a fase aguda da pandemia, mas a COVID-19 segue em monitoramento^{4,5}.

Do ponto de vista epidemiológico, a pandemia de COVID-19 foi marcada por ondas sucessivas de transmissão e pelo surgimento de variantes do SARS-CoV-2, com impacto significativo em morbimortalidade e sobrecarga dos sistemas de saúde ^{4,5}. Esse panorama global motivou a adoção de

medidas não farmacológicas de contenção da doença e, posteriormente, a rápida incorporação de vacinas como estratégia central de controle⁶.

Quanto ao mecanismo de infecção, o vírus SARS-CoV-2 apresenta uma estrutura composta por material genético de RNA de fita simples e proteínas estruturais do núcleo capsídeo (N), do envelope (E), de membrana (M) e a glicoproteína Spike (S), responsável pela interação com o receptor celular^{6,7}, como pode ser apreciado na figura abaixo.



1- Estrutura do vírus SARS-CoV-2

Fonte: elaboração própria com auxílio de inteligência artificial generativa (Google Gemini).

Ao reconhecer as células epiteliais do trato respiratório, a proteína S interage com o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2). Após esta interação, ocorre a clivagem da proteína S pela protease serina transmembranar tipo II (TMPRSS2), permitindo que o envelope viral se funda à membrana citoplasmática do hospedeiro^{8,6}. Uma vez fundidos, o RNA viral é liberado no citoplasma e utiliza a maquinaria celular para sua replicação e produção de novas partículas virais, que são liberadas por exocitose³. Dada a função da proteína S no mecanismo de infecção, ela se tornou o principal alvo terapêutico no desenvolvimento das vacinas⁶.

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi confirmado dia 26 de fevereiro de 2020, marcando o início de uma crise sanitária sem precedentes. Sucessivas ondas de infecção ocorreram devido ao surgimento de diferentes

variantes do vírus⁹. Em 2021, a partir da emergência da variante *Gamma*, o país passou por seu período mais crítico, com o colapso dos sistemas de saúde e com a alta mortalidade, seguido da emergência das variantes *Delta* e *Omicron*, que demandou estratégias de contenção da transmissão da COVID-19 e do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação (PNO)^{9,10}.

A campanha vacinal contra a COVID-19 teve início oficial dia 17 de janeiro de 2021, possibilitada pelo manejo logístico do Sistema Único de Saúde (SUS)^{11,12} quando a vacinação se tornou a principal estratégia de enfrentamento da pandemia. Para viabilizar a urgência da cobertura vacinal em escala nacional, a Anvisa aprovou o uso emergencial e, posteriormente, o registro definitivo de vacinas desenvolvidas em diversas plataformas tecnológicas^{11,10}.

1.2 SARS-CoV-2: Estratégia de vacinação no Brasil e as plataformas vacinais contra a COVID-19

O impacto epidemiológico da pandemia é evidenciado pelos óbitos acumulados reportados à Organização Mundial da Saúde (OMS), conforme apresentado na Figura 2, que compara os cinco países com maior número de óbitos acumulados¹³.

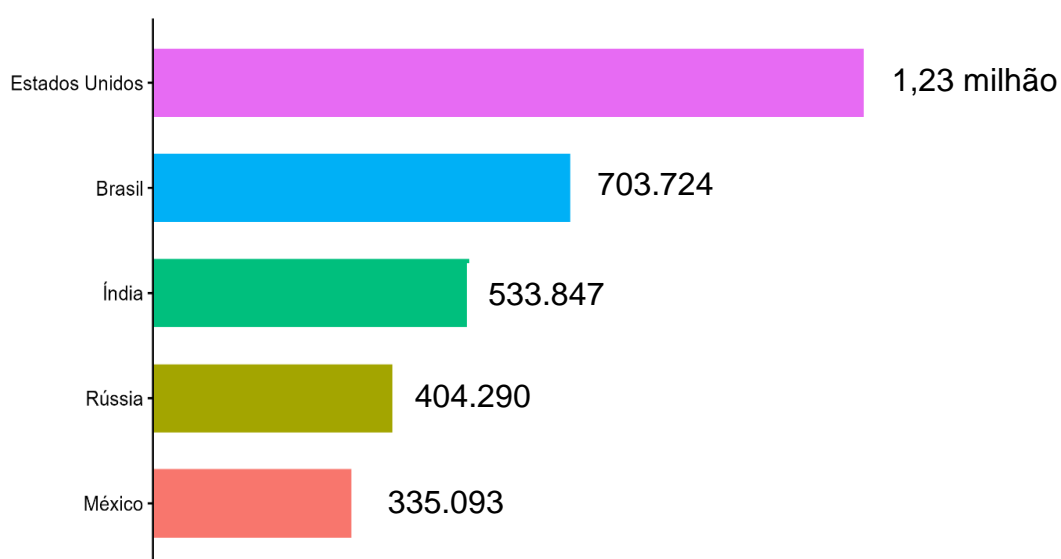


Figura 2 - Mortes confirmadas cumulativas por COVID-19 até 1º de fevereiro de 2026

Fonte: Organização Mundial da Saúde (OMS), a partir de dados compilados pelo *Our World in Data*; elaboração própria.

A sobrecarga no sistema de saúde causada por este cenário de alta morbimortalidade demandou a mobilização da comunidade científica para o desenvolvimento de vacinas, que em menos de um ano estavam aprovadas para uso emergencial. Paralelamente, a introdução rápida e em larga escala desses imunizantes tornou a farmacovigilância contínua uma prioridade fundamental para o monitoramento de sua segurança⁶.

Como síntese, a Figura 2 destaca a magnitude global de óbitos acumulados e justifica a necessidade de estratégias coordenadas de vacinação e de monitoramento de segurança em diferentes contextos nacionais.

No enfrentamento da pandemia, o Brasil utilizou a estrutura do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Criado em 1973, o programa é renomado por sua estrutura e eficácia no controle e erradicação de diversas doenças no país, o que propiciou a implementação estratégica da vacinação em massa¹⁴. A campanha começou em 17 de janeiro de 2021, quando essa estrutura foi fundamental para a vacinação da população¹⁵. Entretanto, o PNI teve de lidar com desafios que ainda não havia experienciado, como limitações logísticas, escassez de insumos e, principalmente, um cenário político que disseminou desinformação e contribuiu para a hesitação vacinal na população brasileira¹⁴.

Nesse contexto, o Ministério da Saúde lançou em 2020 o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 (PNOV), um instrumento regulatório de caráter emergencial que visou orientar, formalizar e adaptar todas as etapas da campanha nacional, prevendo a vigilância de eventos adversos¹¹, além de determinar como o PNI conduziria a vacinação nacional no cenário dinâmico imposto pela pandemia.

A estratégia brasileira de vacinação contra a COVID-19 teve como característica relevante a adoção de um portfólio diverso de vacinas e plataformas tecnológicas (CoronaVac, AstraZeneca, Janssen e Pfizer)¹¹. Entretanto, é importante salientar que esta diversidade não foi adotada graças a um planejamento estratégico, mas sim devido às adversidades impostas ao PNI durante a pandemia. Dessa forma, o Ministério da Saúde conduziu a

campanha de vacinação se adaptando à flutuação na disponibilidade de vacinas, implementando diversas plataformas e adotando esquemas heterólogos (*mix-and-match*), que posteriormente foram embasados quanto à imunogenicidade e segurança por evidências científicas¹⁶. Diante disso, a farmacovigilância e a flexibilidade do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação viabilizaram a campanha de vacinação e a segurança da população brasileira.

Nesse contexto, o Brasil configurou-se como o maior e mais complexo laboratório natural do mundo para a avaliação de imunizantes em cenário de vida real^{17,18}. A capilaridade do SUS viabilizou a exposição precoce de milhões de profissionais da saúde, inseridos em um contexto de emergência sanitária prolongada e extrema pressão epidemiológica¹⁹⁻²¹. Além disso, as dimensões continentais do país e sua diversidade populacional ímpar forneceram um cenário epidemiológico valioso para investigar fatores que podem ligados à modulação da resposta reatogênica^{14,22,23}. Inserida nessa diversidade, a tradição histórica do PNI como referência internacional¹⁴ consolidou a farmacovigilância como um pilar essencial para o monitoramento de segurança e para a manutenção da confiança vacinal em escala global²⁰.

Assim, no Brasil foram utilizadas vacinas de diferentes plataformas tecnológicas, desde as mais tradicionais até as mais inovadoras. As vacinas de interesse no presente estudo foram todas incorporadas no país pelo PNI, seguindo a cronologia e o contexto descritos abaixo:

- CoronaVac (Sinovac/Instituto Butantan): Primeira vacina administrada no Brasil, com início em 17 de janeiro de 2021. Seu desenvolvimento aconteceu em parceria entre a biofarmacêutica chinesa Sinovac e o Instituto Butantan;
- ChAdOx1-S (Vaxzevria, Oxford/AstraZeneca): Desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a farmacêutica AstraZeneca e com produção no Brasil pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Também iniciada em janeiro de 2021;

- BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer/BioNTech): Desenvolvida em colaboração entre as farmacêuticas BioNTech e Pfizer, incorporada na PNI em maio de 2021;
- Ad26.COV2. S (Jcovden, Janssen/Johnson & Johnson): De origem norte-americana, foi introduzida em junho de 2021;
- BNT162b2 Bivalente (Comirnaty Bivalente, Pfizer/BioNTech): Ajustada para novas variantes do SARS-CoV-2, foi introduzida na campanha nacional em fevereiro de 2023.

Para consolidar a identificação das diferentes vacinas, formulações e suas nomenclaturas, a Tabela 1 apresenta um resumo das vacinas disponibilizadas pelo PNI.

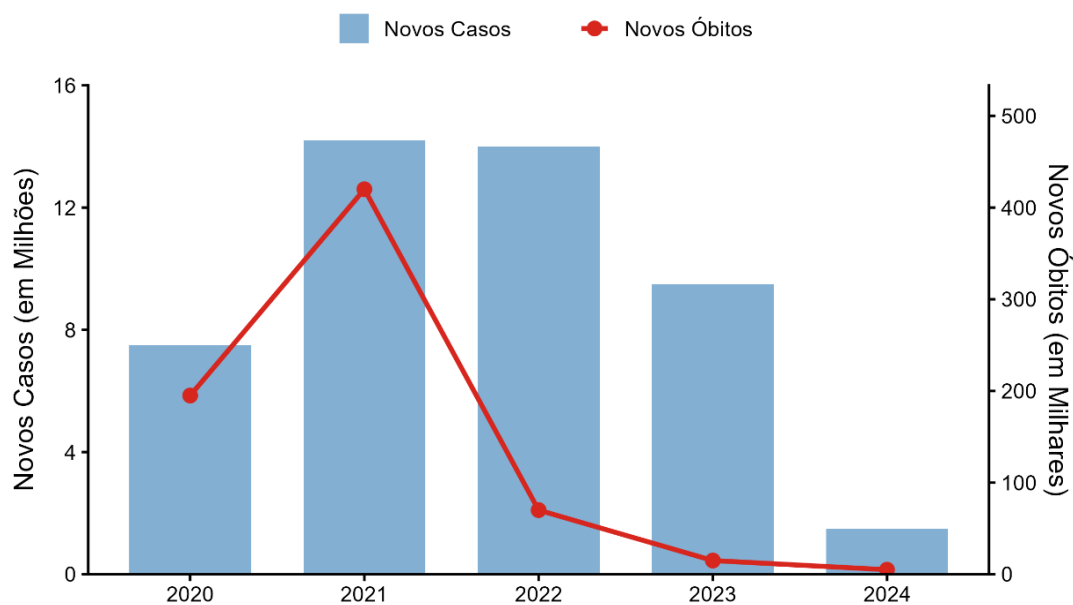
Tabela 1 - Características das vacinas COVID-19: plataforma, formulação e nomenclaturas

Plataforma Tecnológica	Denominação Técnica	Versão / Formulação	Nome Comercial	Nome Popular
Vírus Inativado	CoronaVac	Monovalente	CoronaVac®	CoronaVac Butantan
Vetor Viral	ChAdOx1-S	Monovalente	Vaxzevria®	AstraZeneca
Vetor Viral	Ad26.COV2.S	Monovalente (dose única)	Jcovden®	Janssen
mRNA	BNT162b2	Monovalente	Comirnaty®	Pfizer Monovalente
mRNA	BNT162b2	Bivalente (BA.4/BA.5)	Comirnaty® Bivalente	Pfizer Bivalente

Fonte: elaboração própria.

Desta forma, apesar dos desafios, a campanha de vacinação contra a COVID-19 no Brasil foi efetiva. A partir de 2022, com uma porcentagem elevada da população com ao menos o regime primário completo, ocorreu o fenômeno da dissociação entre casos e óbitos, conforme ilustrado na Figura 3, evidenciando que a vacinação foi a principal ferramenta de saúde pública para controlar e reduzir os óbitos em decorrência da COVID-19¹⁰.

A: Evolução de novos casos e óbitos



B: Evolução da taxa de letalidade

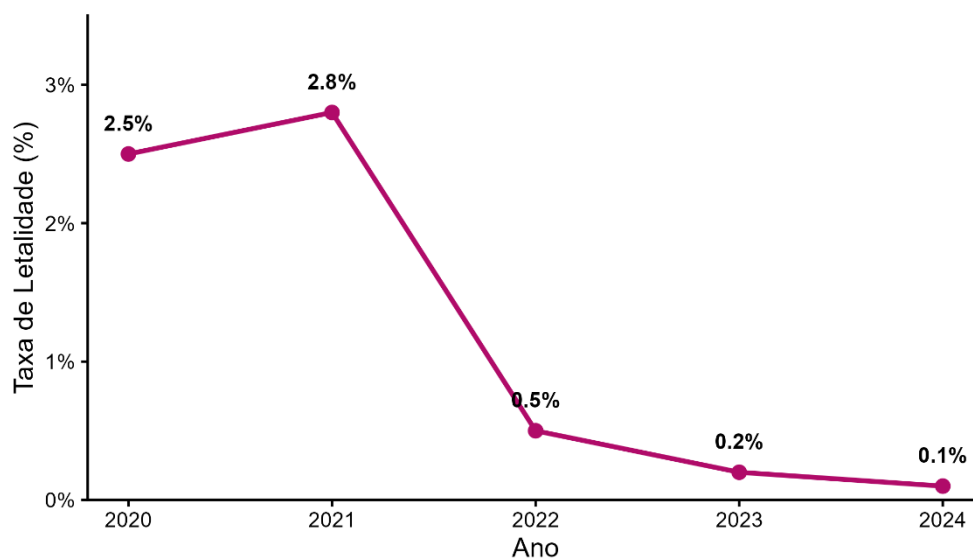


Figura 3 - Dinâmica Anual da Pandemia de COVID-19 no Brasil (2020 – 2024): A: Novos casos (barras) e óbitos (linha) em milhões; B: Taxa de letalidade (%)
 Fonte: Adaptado de Kupek (2023).

Conforme apresentado na Figura 3, observa-se a evolução temporal do cenário brasileiro, o que contextualiza as diferentes fases da pandemia e as estratégias adotadas ao longo do período analisado (2020–2024). A Figura 2A mostra a evolução anual dos novos casos e óbitos por

COVID-19 em milhões, evidenciando que, após o início da vacinação em larga escala, ocorreu dissociação entre o crescimento de casos e a redução de óbitos. Já Figura 2B apresenta a evolução da taxa de letalidade no mesmo período, com aumento em 2020–2021 e queda progressiva a partir de 2022, reforçando o impacto da vacinação na redução da gravidade e fatalidade da doença.

1.3 Princípios Imunológicos da Vacinação e Reatogenicidade

As diferenças entre as vacinas dizem respeito à plataforma tecnológica utilizada em seu desenvolvimento, isto é, à combinação entre o tipo de antígeno empregado e o sistema usado para entregá-lo ao organismo, o que determina a forma como o alvo terapêutico, a proteína S do SARS-CoV-2, é apresentado ao sistema imune. O objetivo do desenvolvimento de uma vacina é expor esse antígeno de modo a gerar sinergia entre a imunidade humoral e a imunidade celular. A resposta humoral produz anticorpos neutralizantes, que impedem a infecção de novas células, enquanto a resposta celular elimina células já infectadas^{24, 25}.

A Figura 4 ilustra de forma esquemática como as diferentes plataformas vacinais, embora partindo de tecnologias distintas, convergem para este mesmo mecanismo central de ativação da resposta imune.

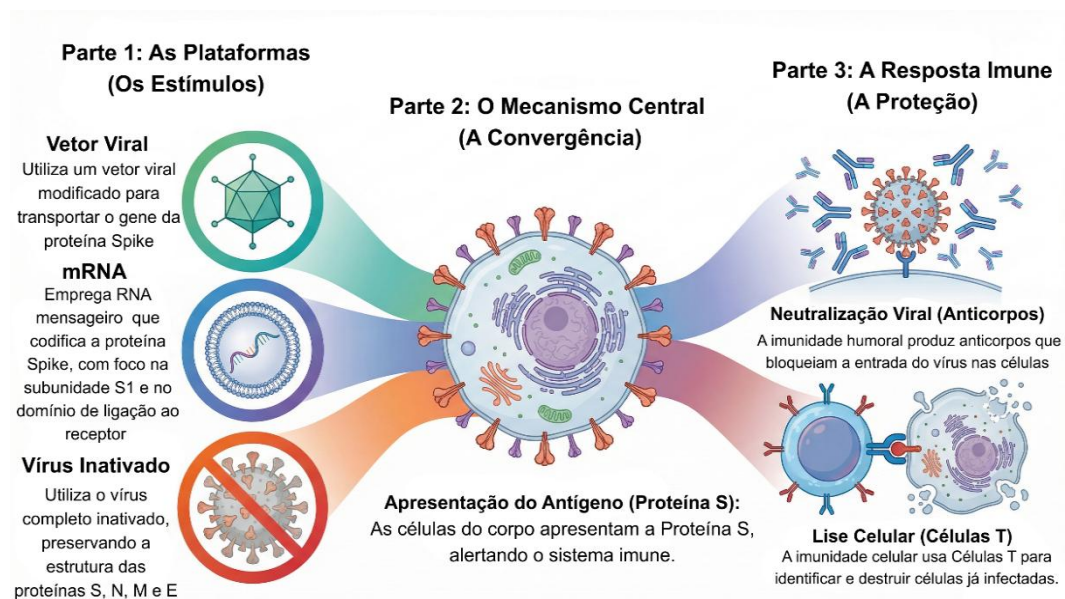


Figura 4 - Mecanismos de ação das plataformas vacinais e a resposta imune. Esquema ilustrando as principais plataformas tecnológicas de vacinas, a apresentação da proteína S (Spike) como antígeno ao organismo e a ativação coordenada da resposta imune humoral (produção de anticorpos neutralizantes) e celular (lise de células infectadas por linfócitos T).

Fonte: elaboração própria com auxílio a ferramenta NotebookLM (Google).

1.3.1 Plataformas Vacinais: Mecanismo de Ação e Perfil de Reatogenicidade

Por questões evolutivas e adaptativas do sistema imune, sua ativação demanda sinalização que seja interpretada como um potencial dano. Essa característica é essencial para evitar que o sistema imune seja reativo e desencadeie respostas imunes sem necessidade, causando danos desnecessários ao organismo. Então, para uma vacina desencadear uma resposta imune, seus componentes precisam ser reconhecidos pelo sistema imune inato, frequentemente por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) que detectam padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Esse reconhecimento inicial condiciona a ativação subsequente da resposta imune adaptativa, evitando respostas desnecessárias que poderiam causar dano ao organismo²⁶. Em muitas formulações vacinais, adjuvantes e componentes estruturais também podem gerar sinais associados a dano tecidual (DAMPs), contribuindo tanto para a imunogenicidade, quanto para a

reatogenicidade observada⁸, entendida aqui como a ocorrência de sinais e sintomas locais e sistêmicos decorrentes da ativação inflamatória induzida pela vacina²⁷.

As vacinas disponibilizadas pelo PNI possuem plataformas tecnológicas distintas, cujos mecanismos de ação determinam perfis de reatogenicidade esperados diferentes.

- Vírus Inativado (CoronaVac);
 - Mecanismo de ação: utiliza partículas virais inteiras de SARS-CoV-2, previamente inativadas (sem capacidade de replicação), preservando antígenos estruturais para captação por células apresentadoras de antígeno e posterior apresentação via MHC, com indução de resposta humoral e celular²⁸.
 - Reatogenicidade: perfil brando, pois apesar de apresentar todas as proteínas virais, como o vírus inativado não é capaz de se replicar, tem menor potencial de induzir a resposta inflamatória e, por consequência, apresenta menos manifestações clínicas de reatogenicidade. Além disso, a formulação da CoronaVac utiliza o hidróxido de alumínio como adjuvante para induzir uma branda inflamação local por meio do inflamassoma NLRP3 nas células imunes²⁹. Esta manipulação farmacotécnica é capaz de induzir uma resposta que tende a não deflagrar de forma abrupta a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-6, mediadores conhecidos por predispor o indivíduo a reações clinicamente mais pronunciadas³⁰. Cabe ressaltar que, comparada com outras plataformas, a menor reatividade inflamatória está correlacionada com uma resposta imune mais moderada, podendo impactar tanto a magnitude, quanto a durabilidade da sua eficácia^{31, 32}.

- Vetor viral não replicante (AstraZeneca e Janssen);
 - Mecanismo de Ação: Adenovírus recombinantes foram selecionados como vetores por combinarem boa capacidade de induzir resposta imune com menor impacto da imunidade pré-existente ao sorotipo na população, o que reduz o risco de neutralização precoce do vetor e preserva o potencial de resposta vacinal^{33,34}.
 - Reatogenicidade: A ativação inflamatória induz um perfil de reações locais e sistêmicas mais frequente^{17,30,35,36}.
- RNA mensageiro (mRNA) (Pfizer - Monovalente e bivalente).
 - Mecanismo de ação: antígeno não é inoculado diretamente, mas um mRNA sintético encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNPs) que se funde às membranas celulares e liberam o mRNA no citoplasma, onde o ribossomo celular faz a tradução e produção da proteína S, que é expressa na superfície da célula e assim reconhecido pelo sistema imunológico como antígeno e desencadeia uma resposta imune robusta^{37,7}.
 - Reatogenicidade: tanto o mRNA quanto as nanopartículas lipídicas são reconhecidas PRRs e induzem resposta inflamatória, resultando em maior frequência de reações locais e sistêmicas^{35,38-41}.

A reatogenicidade induzida pelas vacinas pode culminar em manifestações clínicas como dor local, febre, fadiga e mialgia. Embora seja considerada uma reação pós-vacinação normal do organismo, é relevante que mesmo as reações consideradas como reatogênicas, sejam tratadas como eventos supostamente atribuíveis à vacinação e imunização (ESAVI), de

forma a permitir que sejam monitoradas em vigilância ativa para um maior esclarecimento dos fatores associados entre as vacinas e quaisquer manifestações clínicas¹¹. Dessa forma, conceitualmente, ao estudar uma reação reatogênica de fenômeno biológico, ela passa a ser tratada como ESAVI, uma variável epidemiológica mensurável.

1.4 Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação e Imunização (ESAVI)

Os Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação e Imunização (ESAVI) são classificados pela farmacovigilância em duas categorias clínicas e regulatórias distintas, graves e não graves (Tabela 2). Os eventos graves, caracterizados por sua baixa frequência, implicam em hospitalização, risco à vida, sequelas ou óbito, exigindo notificação compulsória imediata e investigação multidisciplinar detalhada. Em contraste, os ESAVI não graves constituem a vasta maioria das reações pós-vacinais⁴². Manifestam-se predominantemente como desconfortos locais (como dor e edema no sítio de aplicação) ou sistêmicos (como cefaleia e mialgia) de baixa complexidade e caráter autolimitado, sendo a dor local o sintoma mais frequente e amplamente distribuído entre as plataformas vacinais³⁵.

Tabela 2 - ESAVI Graves e Não Graves

Aspecto	ESAVI Graves	ESAVI Não Graves
Critério de gravidade	Hospitalização, risco à vida, sequelas, óbito	Desconfortos locais/sistêmicos leves, autolimitados
Frequência	Baixa	Alta
Notificação	Compulsória, imediata (≤ 24 h), sistema oficial	Não compulsória; pode ser registrada via estudo ativo ou se houver busca por atendimento
Investigação	Detalhada, multidisciplinar, coleta de exames, rastreamento de lote/imunizante	Simplificada; raramente envolve investigação aprofundada
Acompanhamento	Monitoramento até desfecho ou resolução	Orientações clínicas básicas, monitoramento populacional
Análise de causalidade	Formal, técnica, por comissão federal	Não realizada rotineiramente
Resposta	Medidas clínicas, público	Educação, comunicação sobre segurança, orientação domiciliar
Impacto	Potencial repercussão nacional/internacional	Absenteísmo, percepção social, risco de hesitação vacinal

Fonte: Elaboração Própria, com base em: Brasil. Ministério da Saúde. *Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação*. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.

O monitoramento dos ESAVI ocorre dentro de um ciclo de desenvolvimento vacinal que segue etapas reconhecidas e aprovadas pelas principais agências regulatórias do mundo, em que as pesquisas com seres humanos ocorrem da fase I à fase IV. As fases I, II e III correspondem a ensaios clínicos conduzidos em grupo controlado de participantes, inicialmente em grupos pequenos nas fases I e II, ampliando para milhares de participantes na fase III, quando juntos se determina a eficácia e a segurança da vacina. Os dados dessas pesquisas são submetidos às agências reguladoras, como a Anvisa no Brasil, para o registro da tecnologia e autorização de uso. Com o início da comercialização, se inicia a Fase IV de pesquisas pós-mercado, onde a vacina será permanentemente acompanhada por um processo de farmacovigilância, ou estudos de mundo real (*Real-World Evidence – RWE*), que visam avaliar a efetividade e complementar os achados de segurança em subpopulações específicas⁴³. No Brasil, o PNOV

determinou que, dado o rápido desenvolvimento das vacinas contra COVID-19, a farmacovigilância seria especialmente essencial, com foco no monitoramento dos ESAVI, definidos como quaisquer ocorrências médicas indesejadas após a administração de um imunizante, não necessariamente com relação causal estabelecida¹¹.

ESAVI graves são de notificação compulsória e podem implicar na adoção de comunicação internacional, investigação em lote e em medidas regulatórias específicas atendendo aos protocolos do Ministério da Saúde e ANVISA⁴². Quando um ESAVI grave está sob vigilância formal, a classificação é feita por meio do sistema *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), que padroniza os termos e facilita a análise, comunicação às agências regulatórias e resposta regulatória. Este sistema é utilizado também nas análises de causalidade⁴⁴.

Embora os esforços de vigilância se concentrem prioritariamente nos ESAVI graves, a experiência com as vacinas contra a COVID-19 evidenciou que ESAVI não graves, ainda que clinicamente benignos, exercem papel desproporcional na percepção pública de risco e na decisão individual de se vacinar. Estudos de farmacovigilância e de mundo real indicam que a maioria dos vacinados relata ao menos um sintoma leve e com perfil de segurança favorável. Nesse contexto, o aprofundamento na caracterização da frequência, dos determinantes e do padrão clínico dos ESAVI não graves pós-vacinação contra a COVID-19 deixa de ser uma questão acessória e passa a configurar componente estratégico da farmacovigilância, da comunicação de risco e do planejamento de estratégias para mitigação da hesitação vacinal^{45,46}.

Assim, o aprofundamento no estudo de preditores para desfecho de ESAVI não graves pós vacinação contra COVID-19 se faz necessário dado seu profundo impacto social e comportamental⁴⁷. A alta frequência de ESAVI não graves impacta na adesão vacinal e é mascarada pela subnotificação dos sistemas de vigilância passiva⁴⁰.

2 JUSTIFICATIVA

O Brasil, enquanto país continental com desafios logísticos complexos de distribuição, armazenamento e aquisição de vacinas, além de limitações de insumos, necessitou adaptar sua estratégia vacinal conforme as circunstâncias, resultando em uma diversidade de vacinas e regimes de vacinação único para o combate da COVID-19^{11,14,48}

A transição imediata das vacinas contra a COVID-19 para o cenário de vida real (Fase IV) evidenciou a necessidade de um aprofundamento na farmacovigilância, mesmo com os perfis iniciais de segurança e eficácia já estabelecidos pelos ensaios clínicos de Fase III^{33,36,49}. Os sistemas de vigilância passiva frequentemente subnotificam eventos adversos não graves, criando uma lacuna na compreensão da real ocorrência dessas manifestações. A urgência de investigar tais desfechos torna-se clara ao observar o cenário epidemiológico brasileiro, como abordado por Pimenta et al. com dados populacionais publicado em 2025. Os autores mostraram que, das mais de 109 mil notificações de ESAVI investigadas no Brasil em um universo de 355 milhões de doses, 95,03% foram classificadas como não graves. Isso demonstra que os ESAVI não graves são os eventos clínicos predominantes e de maior impacto cotidiano na campanha vacinal.

Somado a isso, a estratégia de imunização no Brasil configurou um cenário singular. O país disponibilizou quatro vacinas distintas no PNI, diversas intercambialidades e mudança de esquemas homólogos para heterólogo^{11,42,48}, que geraram uma dinâmica de exposição imunológica complexa e inédita. Diante dessa realidade, tornou-se imperativo investigar, em mundo real, os preditores independentes associados aos ESAVI não graves, com foco no papel exercido por cada vacina.

Para investigar essa dinâmica, a presente pesquisa estruturou-se como um estudo observacional transversal, utilizando dados aninhados à coorte multicêntrica SEVACoV-PRO. O caráter multicêntrico desta

abordagem é fundamental frente às extremas disparidades geográficas e socioeconômicas do Brasil, que criam contextos epidemiológicos únicos^{22,23}.

A escolha da população de profissionais de saúde atendeu a preceitos éticos e de viabilidade próprios da Fase IV no contexto pandêmico, por se tratar de um grupo prioritário com facilidade de seguimento^{11,42,50}.

Destaca-se como um diferencial metodológico expressivo desta pesquisa a sua condução de forma concomitante à coleta de dados do estudo principal. Essa estratégia conferiu agilidade à pesquisa. Ao dispensar a necessidade de aguardar o encerramento completo do seguimento e a curadoria institucional final para a extração dos dados. Paralelamente a esse ganho temporal, a condução das etapas de tratamento e organização dos dados de forma concomitante à coleta do estudo principal permitiu, em articulação com a coordenação do estudo, a realização de verificações prospectivas de consistência e auditoria pontual dos registros diretamente relacionados às variáveis de interesse da presente análise, contribuindo para o refinamento do banco analítico e para a robustez das análises subsequentes.

3 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Identificar e analisar ESAVI não graves pós-vacinação contra COVID-19 e fatores associados a esses eventos em profissionais de saúde participantes da coorte SEVACOV-PRO no Brasil.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil sociodemográfico, ocupacional e clínico dos participantes da coorte SEVACOV-PRO que receberam vacina contra COVID-19;
- Descrever a ocorrência e frequência de ESAVI não graves nos participantes da coorte SEVACOV-PRO que receberam vacina contra COVID-19;
- Identificar os preditores independentes associados à ocorrência de ESAVI não graves com foco na plataforma vacinal como exposição principal.

4 MÉTODOS

4.1 O Estudo SEVACoV-PRO

O presente estudo está inserido no âmbito da pesquisa clínica de fase IV, “Efetividade e segurança das vacinas COVID-19 distribuídas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI): estudo de coorte multicêntrico em profissionais de saúde” (SEVACoV-PRO), um estudo de coorte multicêntrico, desenhado para avaliar a efetividade, segurança e imunogenicidade das vacinas contra a COVID-19 disponibilizadas por esse programa, em condições de mundo real. O estudo é coordenado pelo Hospital Universitário de Brasília, da Universidade de Brasília (HUB/UnB) e financiado pelo Ministério da Saúde (MS).

Os centros participantes foram o HUB, Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPe), Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Humap-UFMS), Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM-UFES), Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e Policlínica Piquet Carneiro (PPC), ambos da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), além do Instituto Nacional de Cardiologia (INC).

Os participantes são profissionais da saúde de nível técnico ou superior, maiores de 18 anos de idade, com vínculo formal com instituições de saúde, que assinaram o termo de livre e esclarecido (TCLE) e se dispuseram ao acompanhamento. O recrutamento foi realizado no período de setembro de 2021 a dezembro de 2022 e o seguimento foi de 36 meses após a primeira dose vacinal recebida.

A estrutura multicêntrica do estudo, possibilita compor uma coorte robusta e diversificada, permitindo a análise detalhada quanto a efetividade e segurança das vacinas contra COVID-19 no cenário brasileiro⁵¹.

O presente estudo apresentado nesta dissertação consiste em um estudo observacional, de natureza retrospectiva dinâmica e caráter analítico, transversal multicêntrico, de dados secundários aninhada à coorte do estudo SEVACOV-Pro.

4.2 Contextualização dos Regimes Vacinais e Terminologia do Estudo

De forma a garantir a precisão no tratamento dos dados e análises estatísticas, este estudo adota uma classificação baseada na contagem sequencial das doses. A Tabela 3 apresenta a univalência entre essas nomenclaturas.

Tabela 3 - Classificação dos esquemas vacinais

Regime Padrão (PNI)	Contagem no Estudo (Doses)	Vacinas
Regime Primário (RP)	Dose 1 e Dose 2	CoronaVac, AstraZeneca ou Pfizer
Dose Única	Dose 1	Janssen
Primeiro Reforço (1R)	Dose 3	Pfizer, AstraZeneca, Janssen ou CoronaVac
Segundo Reforço (2R)	Dose 4	Pfizer, Janssen, AstraZeneca ou CoronaVac

A vacina Janssen foi inicialmente aplicada como dose única. Posteriormente, o PNI passou a recomendar reforços adicionais para quem havia recebido Janssen, podendo ser com a própria Janssen ou Pfizer/AstraZeneca em esquema heterólogo.

Fonte: elaboração própria, com base no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 e notas técnicas do Ministério da Saúde/PNI

4.3 Seleção e Construção da Base Analítica

Os dados utilizados para a presente pesquisa foram coletados pela equipe da SEVACoV-PRO, por meio de questionários aplicados presencialmente. As informações foram inseridas e gerenciadas na plataforma eletrônica REDCap®.

O acesso inicial à base de dados ocorreu em 01 de novembro de 2024, mediante extração dos registros armazenados na plataforma REDCap®. A partir dessa data, iniciou-se o processo sistemático de seleção, curadoria, padronização e construção das variáveis analíticas.

Também foram conduzidos procedimentos sistemáticos de curadoria e padronização das variáveis, visando garantir consistência semântica e comparabilidade analítica. Esses procedimentos incluíram padronização de nomenclaturas, tratamento de valores ausentes, harmonização de estruturas de coleta entre formulários do REDCap e derivação de variáveis analíticas utilizadas nas análises subsequentes.

O processamento da base foi conduzido de forma progressiva, acompanhando as atualizações institucionais do banco e os procedimentos de validação necessários à definição da coorte elegível. Durante esse período, quando pertinente, foram realizados procedimentos de verificação e rastreabilidade em articulação com a equipe de coordenação do estudo SEVACoV-PRO, incluindo esclarecimento de dúvidas sobre a estrutura do banco, confirmação de informações específicas e acesso às versões atualizadas da base armazenada na plataforma REDCap®. Esse processo permitiu assegurar a consistência, integridade e rastreabilidade das informações utilizadas na construção da base analítica.

A etapa de consolidação da base analítica foi concluída em 25 de agosto de 2025, data a partir da qual não foram incorporadas novas atualizações ou modificações estruturais relevantes para as análises do presente estudo. A base final resultante constituiu o conjunto de dados definitivo utilizado em todas as análises descritas nesta dissertação.

A construção da base analítica constituiu etapa metodológica essencial desta pesquisa, uma vez que os dados originais foram estruturados segundo a lógica operacional dos formulários de coleta, priorizando a viabilidade e adaptação ao cenário dinâmico da campanha vacinal.

Os dados foram exportados do REDCap® em formato estruturado por participante, contendo uma linha por indivíduo identificada por código único anonimizado (*record_id*) e múltiplas colunas correspondentes às variáveis coletadas ao longo das visitas de acompanhamento. As informações referentes à ocorrência de ESAVI estavam distribuídas em matrizes de sintomas organizadas em formato horizontal, compostas por campos condicionais e variáveis do tipo *checkbox* específicas para cada dose. Essa estrutura refletia a lógica de coleta baseada em formulários e visitas, não apresentando diretamente o desfecho analítico de ocorrência de ESAVI por dose.

Para viabilizar a análise, foi realizada a operacionalização do desfecho de reatogenicidade por dose, com base na integração lógica de 16 sintomas principais registrados no banco. Inicialmente, foram construídas variáveis binárias específicas para cada dose (*status_d1*, *status_d2*, *status_d3* e *status_d4*) e cada variável representou a ocorrência de pelo menos um sintoma compatível com ESAVI na dose correspondente, consolidando informações previamente fragmentadas em múltiplos campos independentes da matriz de sintomas do banco.

As variáveis referentes ao tipo de vacina foram inicialmente registradas no banco como texto livre, resultando em múltiplas variações de grafia, demandando a realização de processo de padronização textual utilizando funções de manipulação de *strings* no *software* R, incluindo normalização de caixa (conversão para letras maiúsculas) e identificação de padrões textuais por meio de expressões regulares. Esse procedimento permitiu agrupar diferentes denominações e grafias em quatro categorias analíticas correspondentes aos nomes populares das vacinas analisadas no presente estudo.

Devido às diferenças estruturais entre os formulários da visita de recrutamento e das visitas de seguimento, algumas informações sobre eventos adversos e doses vacinais puderam ser registradas em mais de um momento da coleta. No formulário da visita 1 as vacinas eram registradas por dose em variáveis indistintas (*primeira_dose_qual*, *segunda_dose_nome*, *terceira_dose_nome* e *quarta_dose_nome*). Nos formulários de visita extra referentes as doses 3 e 4, os registros eram feitos em outras variáveis (*nome_dose_tres* e *nome_dose_tres_d4*), o que gerou duplicidades de informações. Dessa forma, foi realizada uma etapa de harmonização entre variáveis equivalentes provenientes desses formulários. Essa integração foi implementada no R por meio de funções de *coalescência*, permitindo consolidar informações provenientes de diferentes instrumentos de coleta em variáveis únicas utilizadas na análise. Nesta etapa, quando os registros eram conflitantes, foi adotada uma regra de priorização temporal das informações, ou seja, priorizar a informação registrada mais próxima temporalmente da dose de vacina em questão. Por meio desse procedimento foi possível lidar com duplicações sem comprometer a integridade dos dados e gerar uma variável única para o registro de vacina recebida por dose e de ocorrência de ESAVI por dose.

Em etapa subsequente, o banco foi reestruturado para formato longitudinal, no qual cada linha passou a representar um evento vacinal individual, identificado pela variável *etapa_dose*, e acompanhado da variável de desfecho correspondente (*status_long*). Essa transformação implicou a redefinição da unidade analítica, que passou de participante para evento vacinal, permitindo a modelagem estatística com medidas repetidas por indivíduo.

Além da operacionalização do desfecho, foram realizados procedimentos de padronização e validação das variáveis clínicas e demográficas. As comorbidades foram definidas a partir da combinação de campos de diagnóstico e tratamento, com o objetivo de aumentar a especificidade da classificação das condições clínicas autorreferidas.

Variáveis

A seleção das variáveis relevantes para a presente pesquisa foi pautada pela plausibilidade biológica e relevância epidemiológica, conforme a literatura científica

A exportação dos dados foi realizada de forma anonimizada, assegurando a integridade ética mediante o uso do identificador *record_id*. O conjunto de dados consolidado abrange informações vacinais, sociodemográficas, clínicas e ocupacionais, além do registro de ESAVI não graves, reorganizado e operacionalizado para análise a partir de procedimentos de tratamento, padronização e curadoria da base de dados. As variáveis foram classificadas da seguinte forma:

- **Variável dependente (desfecho):** A ocorrência de ESAVI não grave, sendo que, para garantir a temporalidade e evitar viés de agregação, a análise foi estratificada por dose. Foi considerado o desfecho como pelo menos um ESAVI relatado pelo participante após a administração de cada dose e plataforma vacinal contra COVID-19 e categorizada de forma dicotômica, com “Sim” quando o participante relatou ao menos um ESAVI e “Não” quando o participante não relatou nenhum ESAVI;
- **Variável de exposição principal:** A vacina contra a COVID-19 administrada no participante, classificada quanto à plataforma tecnológica, fabricante e formulação. No presente estudo a vacina será referida por plataforma, no geral, ou pelo nome popular quando tratadas de forma específica (Tabela 1);
- **Covariáveis** (preditores independentes e potenciais confundidores): Selecionadas a partir do banco disponibilizado da coorte SEVACoV-

PRO, com base em critérios de plausibilidade biológica, na literatura e nas análises exploratórias, foram categorizadas e selecionadas as variáveis:

- **Sociodemográficas:** Sexo biológico (categorizado como masculino e feminino), raça/cor autodeclarada, faixa de renda domiciliar, grau de escolaridade e formação profissional. A idade foi calculada a partir da data de nascimento do participante na data de assinatura do TCLE e apresentada em faixa etária para análise descritiva e para a análise inferencial foi agrupada em décadas, a fim de expor os resultados de *Odds Ratio* (OR) de forma mais clara e interpretável.
- **Clínicas:** Índice de Massa Corporal (IMC) e a presença de comorbidades relatadas, categorizadas de forma dicotômica. As comorbidades incluídas na pesquisa foram: hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, cardiopatias, doenças pulmonares, doenças reumatológicas, doenças renais, doenças hepáticas, neoplasias e imunodeficiências.
- **Ocupacionais:** informações sobre atuação dos profissionais quanto à atividade assistencial, administrativa ou de ensino e pesquisa. Formação e grau de escolaridade foram agrupados em categorias mais abrangentes para trazer maior clareza aos resultados.

Os dados brutos selecionados e importados da coorte foram organizados em uma base única e submetidos a procedimentos de preparação e curadoria, incluindo tratamento de valores ausentes, correção de inconsistências, padronização de nomenclaturas, recodificação,

classificação e derivação de variáveis analíticas para atender aos objetivos do estudo. O tratamento e análise dos dados foram realizados, no software R (v. 4.4.1), utilizando o RStudio com os pacotes *tidyverse*, *lme4*, *broom.mixed* e *gtsummary*.

As categorias de resposta que indicavam incerteza ou recusa na resposta foram mantidas nas análises descritivas, como níveis independentes e distintos dentro de variáveis categóricas. Nas análises inferenciais estes dados foram considerados ignorados e não fizeram parte dos cálculos estatísticos.

4.4 Análises de Dados

A estratégia analítica deste estudo se inicia com a estatística descritiva da amostra, seguido da estatística analítica com testes de hipótese e as análises inferencial bivariada e multivariada das duas modelagens em regressão logística dos fatores associados a ocorrência de ESAVI, um por dose e o outro por perfil de ESAVI. As duas modelagens são complementares e foram adotadas para refletir de forma mais realista o contexto da campanha de imunização contra COVID-19 no Brasil.

4.4.1 Estatística Descritiva

De forma a apresentar, descrever a amostra e comparar seus grupos, inicialmente as variáveis categóricas foram apresentadas em frequência absoluta (n) e relativas (%) e as variáveis numéricas, enquanto assimétricas em suas distribuições, foram descritas por medidas resumo: mediana e intervalo interquartil (IIQ), uma vez que são não paramétricas.

4.4.2 Estatística Analítica

Testes de hipótese

As características basais dos grupos que apresentaram e não apresentaram ESAVI não graves foram descritas e comparadas por meio de testes de hipótese, Qui-quadrado de Pearson. Quando pressupostos não foram atendidos, foi aplicado o teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas e as variáveis numéricas foram submetidas ao teste de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Análise de Fatores Associados à Ocorrência de ESAVI por Dose

Foi conduzida, separadamente, uma regressão logística múltipla estratificada por dose, tratando cada etapa do esquema vacinal de forma independente, uma vez que essa abordagem permite respeitar a temporalidade dos eventos, assegurando que as associações encontradas correspondam a um momento vacinal específico, além de prevenir o viés de agregação e mascarar diferenças importantes na reatogenicidade entre a vacinação primária e as doses de reforço. Em cada modelo, a unidade de análise foi o participante-dose, atendendo ao pressuposto central da regressão logística. Para os modelos estratificados, o controle de confundimento foi ajustado dentro das especificidades de cada dose, garantindo uma avaliação temporal robusta.

O PNI denominou as etapas da campanha da vacinação contra a COVID-19 como regime primário, seguido de reforços sequenciais. Para simplificar a nomenclatura do calendário vacinal, neste estudo as etapas foram designadas como Dose 1, Dose 2, Dose 3, Dose 4 e Dose Bivalente, como explicitado na Tabela 4.

Análise Bivariada

Para estimar a magnitude e direção da associação entre os preditores e desfecho e selecionar variáveis para submeter às modelagens multivariadas, duas abordagens foram adotadas nesta etapa, a depender da função epidemiológica de cada variável no estudo. Variáveis de exposição principal e covariáveis foram trabalhadas de formas distintas dentro dos modelos estatísticos:

- **Variáveis de Exposição Principal:** as vacinas são o foco da pesquisa e, portanto, independentemente dos valores de p obtidos, nesta etapa, todas foram incluídas *a priori*, no modelo multivariado. Os valores brutos do OR serviram como base para a análise e controle dos confundidores.
- **Covariáveis:** As variáveis sociodemográficas, clínicas, comorbidades e ocupacionais foram submetidas à regressão logística simples para que, a partir do crivo de obter um valor de $p < 0,20$, serem então incluídas na análise multivariada, de forma que foi possível identificar as reais preditoras independentes e controlar variáveis de confundimento. Este ponto de corte foi determinado de forma a evitar que potenciais confundidores fossem excluídos prematuramente.

Análise Multivariada

Foram construídos modelos de regressão logística múltipla para obter os resultados de OR ajustados (aOR). Para isso, foram incluídas na análise as variáveis de exposição *a priori* e covariáveis com valor de $p < 0,20$ calculadas na análise bivariada.

A presença de variáveis confundidoras foi definida quando houve alteração de 10% ou mais em suas estimativas. Também foi calculado Intervalo de Confiança (IC) de 95% e valor de p , considerando como estatisticamente significativo quando, $p < 0,05$ e o IC que não perpassasse o eixo 1,0.

Os resultados das regressões foram apresentados em tabelas e *forest plots*. A diferença fundamental entre as duas frentes analíticas residiu nos focos quanto à pergunta central e lente de análise. Enquanto a análise por dose buscou entender se o risco de apresentar qualquer ESAVI muda conforme a dose e de forma temporal, a análise por perfil de ESAVI buscou entender se as vacinas se associam de forma diferente a grupos específicos de sintomas.

Análise de Fatores Associados a Perfis de ESAVI

Esta análise foi desenhada de forma a aprofundar a compreensão sobre os padrões de reatogenicidade e superar uma limitação inerente à abordagem anterior, a perda de poder estatístico em decorrência da estratificação por dose. Para isso, foram conduzidos separadamente modelos de regressão logística multivariada por perfil de ESAVI não graves, considerando todas as doses administradas a um mesmo participante ao longo do seguimento.

Os perfis foram definidos, a partir das 16 ESAVI acompanhados na SEVACoV-PRO e agregados conforme características clínicas comuns, gerando então 6 perfis, conforme a Tabela 4. Para cada um dos 6 modelos o desfecho binário foi determinado pela ocorrência ou não de ESAVI de cada perfil, permitindo uma investigação detalhada e robusta sobre se diferentes plataformas vacinais induzem padrões distintos de reatogenicidade.

Embora os ESAVI tenham sido agrupados por similaridade fisiopatológica, a dor local foi classificada como um perfil a parte considerando a alta frequência para evitar distorções nas estimativas de associação.

Tabela 4 – Perfis clínicos de ESAVIs

Perfil Clínico	ESAVIs Específicos	Classificação Fisiopatológica
Dor Local	Dor local	Local
Outras Reações Locais	Eritema local; edema local; enduração local; prurido local	Local
Gastrointestinal	Náusea; vômitos; diarreia; falta de apetite	Sistêmico
Cefaleia	Cefaleia	Sistêmico
Dermatológico Sistêmico	Eritema no corpo; prurido no corpo	Sistêmico
Musculoesquelético	Mialgia; artralgia; fadiga; calafrios	Sistêmico

Fonte: Elaboração Própria

A estratégia de construir modelos independentes para cada perfil de ESAVI por meio de regressão logística múltipla permitiu explorar associações de eventos adversos com as exposições principais e covariáveis com maior clareza interpretativa dos resultados e alinhamento mais assertivo com a proposta do estudo.

Análises Complementares (Post-hoc)

Diante das características da distribuição dos eventos observados, duas estratégias analíticas adicionais foram utilizadas para investigar a resposta reatogênica individual:

- **Análise Sequencial de Risco:** de forma a avaliar a forma que a reatogenicidade se comporta ao longo das doses, foi calculada a probabilidade condicional de recorrência de ESAVI por meio de comparação entre doses consecutivas (D1→D2; D2→D3; D3→D4). O Risco Relativo (RR) foi calculado comparando-se a incidência de ESAVI na dose subsequente entre participantes com histórico prévio de eventos e aqueles que não relataram ESAVI na dose imediatamente anterior. Também foi aplicado o teste de *Cochran–Mantel–Haenszel* para estratificar a análise segundo o tipo de vacina utilizada no regime primário, de forma a possibilitar a avaliação da resposta reatogênica à terceira dose.
- **Caracterização do perfil não-reatogênico:** de forma a compreender se haveria preditores associados com o perfil não reatogênico, foi ajustado um modelo de regressão binomial especificamente com os participantes que não apresentaram nenhum ESAVI ao longo do estudo. Foram consideradas variáveis independentes da plataforma vacinal, quantidade total de doses recebidas, sexo e idade.

4.5 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – CAAE: 49561321.0.1001.5558 (Anexo I).

5 RESULTADOS

5.1 Delineamento do Estudo

A definição da coorte analítica ocorreu de forma concomitante ao encerramento da coleta de dados do estudo multicêntrico SEVACoV-PRO, armazenado na plataforma eletrônica REDCap. No momento inicial da extração, a base continha 5.062 registros individuais identificados por código único anonimizado (`record_id`).

Durante todo o estudo os dados passaram por monitoria interna, com correções realizadas ao longo da coleta de dados e ao final, a coorte passou por monitoria externa oficializando o número de 5.054 participantes, após exclusões por artefatos do sistema, como registros de teste, duplicidades e erros de sincronização. Desta forma, para fins de rastreabilidade e controle analítico, optou-se por manter como denominador inicial os 5.062 registros originalmente exportados, permitindo a identificação e documentação de todas as etapas de elegibilidade e exclusão aplicadas. Os registros removidos ao final das monitorias correspondiam a artefatos previamente identificados e já excluídos durante a aplicação dos critérios de elegibilidade na construção da base analítica, não interferindo, portanto, nos resultados obtidos.

Após o tratamento dos dados, foram aplicados os critérios de exclusão definidos para este estudo. Foram excluídos registros de artefatos de sistema, caracterizados pela ausência de preenchimento, decorrente de erros de sincronização ou por testes, assim como de dados de participantes sem informações cadastrais ou com ausência completa de preenchimento sobre informações vacinais e de ESAVI no formulário de visita 1 (*missings*). Houve exclusão dos dados de dois participantes por desvios de protocolo, por inconformidade com o TCLE e por não ser profissional da saúde, de modo que a população elegível ficou restrita aos participantes com registro válido

para o desfecho de interesse. A população final incluída neste estudo foi de 5.031 participantes (Figura 4).

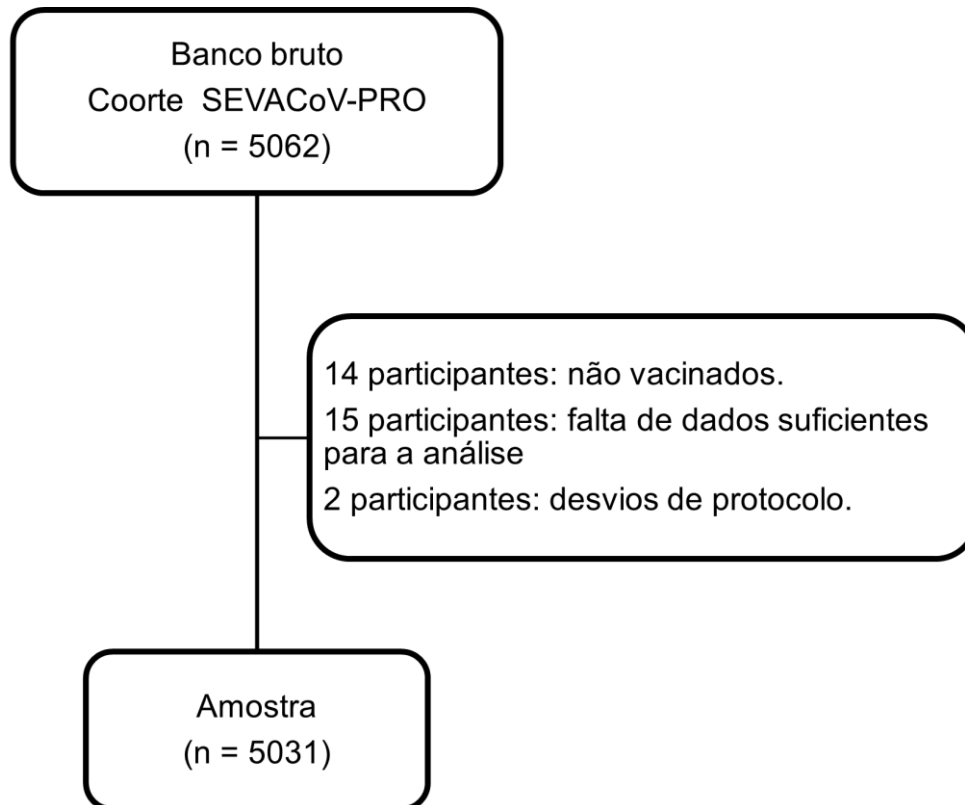


Figura 5 - Diagrama de fluxo da amostra
Fonte: elaboração própria.

Foram também excluídas das análises as doses com baixa aplicabilidade para os modelos estatísticos. A dose especial para imunossuprimidos ($n = 2$) e a quinta dose ($n = 1$) foram removidas devido ao número reduzido de administrações. As doses de reforço da vacina bivalente foram excluídas, pois todas foram aplicadas com a vacina Pfizer, sem variabilidade entre imunizantes, o que inviabiliza a inclusão em modelos de regressão logística múltipla. Além disso, os dados referentes à duas administrações da vacina Moderna (SpikeVax XBB.1.5) foram removidos por terem sido administrados fora do Brasil, não atendendo aos critérios deste estudo.

5.2 Caracterização da Coorte de Estudo

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a população final do presente estudo foi constituída por 5031 profissionais da saúde recrutados nos oito centros distribuídos pelo país, com ao menos uma dose de vacina administrada.

O perfil sociodemográfico, ocupacional e clínico da população do estudo está apresentado na Tabela 5. A idade dos participantes variou de 18 a 76 anos, com mediana de 41 anos. As faixas etárias mais frequentes foram de 30 a 39 anos (33,0%) e de 40 a 49 anos (31,0%). A maioria era do sexo feminino (81,0%) e se autodeclarou de cor branca (47,6%), seguida de parda (36,4%)

Tabela 5 - Características Sociodemográficas, ocupacionais e clínicas

Caraterística	n (%)
Idade (anos), Mediana [IQR]	41,0 [34,0–49,0]
Mínimo – Máximo	18 – 76
Dados ausentes	16 (0,3%)
Faixa etária	
18–29 anos	634 (13,0%)
30–39 anos	1.652 (32,8%)
40–49 anos	1.545 (30,7%)
50–59 anos	922 (18,3%)
60–69 anos	228 (4,5%)
70 anos ou mais	34 (0,7%)
Dados ausentes	16 (0,3%)
Sexo biológico	
Feminino	4.075 (81,0%)
Masculino	951 (18,9%)
Dados ausentes	5 (0,1%)
Raça/Cor	
Amarela	111 (2,2%)
Branca	2.393 (47,6%)
Indígena	10 (0,2%)
Parda	1.833 (36,4%)
Preta	631 (12,5%)
Não declarado / Ausente	53 (1,1%)
Escolaridade	
Nível médio ou técnico	975 (19,4%)
Graduação	1.200 (23,9%)
Especialização	1.926 (38,3%)
Mestrado	587 (11,7%)
Doutorado	314 (6,2%)
Dados ausentes	29 (0,6%)
Renda domiciliar mensal	
Até R\$ 2.000	130 (2,6%)
> R\$ 2.000 – 5.000	1.182 (23,5%)
> R\$ 5.000 – 10.000	1.716 (34,1%)
> R\$ 10.000 – 20.000	1.059 (21,1%)
> R\$ 20.000 – 30.000	293 (5,8%)
> R\$ 30.000	176 (3,5%)
Dados ausentes	475 (9,4%)
Atividade profissional	
Assistencial	4.605 (91,5%)
Administrativa	546 (10,9%)
Ensino / Pesquisa	620 (12,3%)
IMC (kg/m ²), Mediana [IQR]	25,9 [23,2–29,4]
Dados ausentes	23 (0,5%)
Classificação do IMC,	
Abaixo do peso	72 (1,4%)
Eutrófico	1.999 (39,7%)
Sobrepeso	1.810 (36,0%)
Obesidade	1.127 (22,4%)
Comorbidades	
Hipertensão arterial	704 (14,0%)
Diabetes mellitus	232 (4,6%)
Doença cardíaca	135 (2,7%)
Doença pulmonar	258 (5,1%)
Doença renal	20 (0,4%)
Doença hepática	48 (1,0%)
Doença reumatológica	178 (3,5%)
Neoplasia	100 (2,0%)
Imunodeficiência	59 (1,2%)

Fonte: Elaboração Própria .

A maioria dos participantes tem atuação em atividade assistencial (91,5%). A predominância quanto ao nível de escolaridade foi de especialização (38,3%) seguido de graduação (23,9%) e nível técnico (19,4%). Quanto ao perfil clínico dos participantes, 39,7% foram classificados como peso normal e 36,0% sobrepeso, segundo o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). Entre as comorbidades, a hipertensão arterial foi a mais frequente, acometendo 14% dos participantes, seguido de doenças pulmonares com 5,1% e *diabetes mellitus* com 4,6%.

5.3 Incidência de ESAVI Não Graves

Um total de 16 ESAVI não graves, baseados na literatura pela associação à reatogenicidade, compuseram o questionário aplicado aos participantes do SEVACoV-PRO. A Tabela 6 apresenta as frequências de cada sintoma, global e por dose.

Tabela 6 - Incidência de ESAVI por Dose

Sintomas Relatados	Total Geral (n=14.772)	Dose 1 n = 5,029	Dose 2 n = 5,012	Dose 3 n = 2,505	Dose 4 n = 2,227
Dor local	7,030 (48%)	2,031 (40%)	1,797 (36%)	1,763 (70%)	1,439 (65%)
Eritema local	634 (4.3%)	189 (3.8%)	128 (2.6%)	225 (9.0%)	92 (4.1%)
Edema local	1,054 (7.1%)	286 (5.7%)	220 (4.4%)	352 (14%)	196 (8.8%)
Enduração local	1,290 (8.7%)	339 (6.7%)	279 (5.6%)	416 (17%)	256 (11%)
Prurido local	185 (1.3%)	58 (1.2%)	37 (0.7%)	58 (2.3%)	32 (1.4%)
Náusea	485 (3.3%)	182 (3.6%)	94 (1.9%)	91 (3.6%)	118 (5.3%)
Vômitos	91 (0.6%)	42 (0.8%)	25 (0.5%)	11 (0.4%)	13 (0.6%)
Diarreia	340 (2.3%)	126 (2.5%)	78 (1.6%)	82 (3.3%)	54 (2.4%)
Falta de apetite	377 (2.6%)	123 (2.4%)	71 (1.4%)	85 (3.4%)	98 (4.4%)
Calafrios	1,525 (10%)	472 (9.4%)	238 (4.7%)	346 (14%)	469 (21%)
Cefaleia	2,440 (17%)	786 (16%)	507 (10%)	578 (23%)	569 (26%)
Mialgia	1,817 (12%)	518 (10%)	345 (6.9%)	458 (18%)	496 (22%)
Artralgia	532 (3.6%)	174 (3.5%)	84 (1.7%)	137 (5.5%)	137 (6.2%)
Fadiga	1,547 (10%)	473 (9.4%)	267 (5.3%)	427 (17%)	380 (17%)
Eritema no corpo	56 (0.4%)	26 (0.5%)	13 (0.3%)	13 (0.5%)	4 (0.2%)
Prurido no corpo	66 (0.4%)	25 (0.5%)	17 (0.3%)	19 (0.8%)	5 (0.2%)

n (%)

Fonte: Elaboração Própria

Das 14772 administrações de vacinas ao longo do seguimento, os ESAVI não graves de maior incidência globalmente (dor local, cefaleia, mialgia, calafrios e fadiga) também foram as mais frequentes em todas as doses. A dor local é sempre o evento mais comum, ocorrendo em 40% na Dose 1, 36% na Dose 2, 70% na Dose 3 e 65% na Dose 4. Entre os sintomas sistêmicos, cefaleia e mialgia aparecem em todas as doses, com aumento na Dose 3 (23% e 18%, respectivamente) e Dose 4 (26% e 22%), enquanto calafrios e fadiga também se tornam mais frequentes nas doses 3 e 4.

Quanto aos sintomas sistêmicos, descritos na Tabela 7 abaixo, foi possível observar que as vacinas de vetor viral estiveram associadas a maior frequência de quadros sistêmicos, em que a cefaleia foi o sintoma mais relatado após a administração da Janssen (33,8%), seguida da AstraZeneca, com 27,2%. A Pfizer apresentou 20,9% dos relatos e a CoronaVac, 8,9%. Mialgia e calafrios também foram mais frequentes nas vacinas de vetor viral. A Janssen esteve associada a 30,9% dos registros de calafrios e 28,7% de mialgia, enquanto a AstraZeneca esteve associada a 22,8% dos registros de calafrios e 23,6% de mialgia. A fadiga foi observada em 24,4% dos vacinados com Janssen e em 16,8% com AstraZeneca, entretanto, na Pfizer este sintoma também foi relevante, com 15,8%.

Tabela 7 - Frequência de sintomas por plataforma vacinal

Sintoma	Total de doses n = 14.772	AstraZeneca n = 3.090	CoronaVac n = 7.677	Janssen n = 606	Pfizer n = 3.399
Dor Local	7.029 (47,6%)	1.810 (58,6%)	2.477 (32,3%)	426 (70,3%)	2.316 (68,1%)
Cefaleia	2.440 (16,5%)	840 (27,2%)	685 (8,9%)	205 (33,8%)	710 (20,9%)
Mialgia	1.817 (12,3%)	729 (23,6%)	342 (4,5%)	174 (28,7%)	572 (16,8%)
Fadiga	1.547 (10,5%)	519 (16,8%)	344 (4,5%)	148 (24,4%)	536 (15,8%)
Calafrios	1.525 (10,3%)	704 (22,8%)	212 (2,8%)	187 (30,9%)	422 (12,4%)
Enduração Local	1.290 (8,7%)	400 (12,9%)	329 (4,3%)	73 (12,0%)	488 (14,4%)
Edema Local	1.054 (7,1%)	317 (10,3%)	273 (3,6%)	51 (8,4%)	413 (12,2%)
Eritema Local	634 (4,3%)	192 (6,2%)	166 (2,2%)	30 (5,0%)	246 (7,2%)
Artralgia	532 (3,6%)	225 (7,3%)	101 (1,3%)	45 (7,4%)	161 (4,7%)
Náusea	485 (3,3%)	218 (7,1%)	111 (1,4%)	41 (6,8%)	115 (3,4%)
Perda de Apetite	377 (2,6%)	160 (5,2%)	74 (1,0%)	40 (6,6%)	103 (3,0%)
Diarreia	340 (2,3%)	108 (3,5%)	120 (1,6%)	18 (3,0%)	94 (2,8%)
Prurido Local	185 (1,3%)	61 (2,0%)	50 (0,7%)	9 (1,5%)	65 (1,9%)
Vômitos	91 (0,6%)	43 (1,4%)	28 (0,4%)	4 (0,7%)	16 (0,5%)
Eritema no Corpo	56 (0,4%)	17 (0,6%)	26 (0,3%)	1 (0,2%)	12 (0,4%)
Prurido no Corpo	66 (0,4%)	14 (0,5%)	30 (0,4%)	1 (0,2%)	21 (0,6%)

Valores expressos em n (%).

Fonte: elaboração própria.

Dos sintomas locais, a dor no local da injeção foi o ESAVI mais prevalente em todas as plataformas e doses, porém, com frequências distintas entre as vacinas. A Janssen (70,3%) e Pfizer (68,1%) apresentaram as maiores frequências de dor local entre os participantes, seguida da AstraZeneca (58,6%), enquanto a CoronaVac apresentou a menor incidência de dor local, em comparação às outras vacinas, com 32,3% de relatos.

As covariáveis do estudo foram submetidas a testes de independência e seus resultados serviram como uma triagem inicial para identificar variáveis com plausibilidade biológica e associação estatística significativa com a ocorrência de ESAVI. Este procedimento permitiu selecionar os potenciais preditores independentes e confundidores para os modelos multivariados, garantindo que o ajuste estatístico subsequente tratasse as diferenças na distribuição das características basais, dispensando o uso de pareamento prévio (Tabela 8).

Tabela 8 - Incidência de ESAVI segundo características sociodemográficas, ocupacionais e clínicas.

Características	Total n = 5.031	Não n = 1.054	Sim n = 3.977	Valor de p
Idade Mediana [IQR]	41 (34; 49)	41 (35; 50)	41 (34; 49)	0,002
Dados Ausentes	16	16	0	
Faixa Etária				0,004
18-29	634 (100%)	108 (17%)	526 (83%)	
30-39	1,652 (100%)	338 (20%)	1,314 (80%)	
40-49	1,545 (100%)	331 (21%)	1,214 (79%)	
50-59	922 (100%)	187 (20%)	735 (80%)	
60-69	228 (100%)	63 (28%)	165 (72%)	
70 ou mais	34 (100%)	11 (32%)	23 (68%)	
Dados Ausentes	16	16	0	
Sexo				<0,001
feminino	4,075 (100%)	763 (19%)	3,312 (81%)	
masculino	951 (100%)	286 (30%)	665 (70%)	
Dados Ausentes	5	5	0	
Raça/Cor				0,013
amarela	111 (100%)	34 (31%)	77 (69%)	
branca	2,393 (100%)	452 (19%)	1,941 (81%)	
indígena	10 (100%)	2 (20%)	8 (80%)	
parda	1,833 (100%)	397 (22%)	1,436 (78%)	
preta	631 (100%)	145 (23%)	486 (77%)	
Dados Ausentes	18	17	1	
não declarado	35 (100%)	7 (20%)	28 (80%)	
IMC Mediana [IQR]	25,9 [23,2; 29,4]	26,3 [23,7; 30,0]	25,8 [23,1; 29,3]	<0,001
Dados Ausentes	23	18	5	
Classificação do IMC				<0,001
abaixo do peso	72 (100%)	14 (19%)	58 (81%)	
eutrófico	1,999 (100%)	383 (19%)	1,616 (81%)	
sobrepeso	1,810 (100%)	379 (21%)	1,431 (79%)	
obesidade	1,127 (100%)	260 (23%)	867 (77%)	
dados ausentes	23 (100%)	18 (78%)	5 (22%)	

Teste de soma de postos de Wilcoxon; Teste Qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Elaboração Própria

Para a caracterização basal da coorte e análise de incidência global (Tabela 8), optou-se por manter as categorias de dados ausentes ou não declarados, garantindo a transparência sobre a completude das informações e refletindo fielmente as respostas dos participantes. Esta abordagem descritiva serviu como critério de triagem, permitindo avaliar se a variabilidade nas frequências era suficiente para a comparabilidade nos modelos subsequentes, sem a necessidade de pareamento prévio.

Os resultados mostram uma relação proporcional entre idade e o relato de ESAVI ($p=0,004$), de forma que, enquanto 83,0% dos jovens de 18 a 29 anos relataram ESAVI, entre os idosos de 70 anos ou mais os relatos caíram para 67,6%. Também foi observado que 81,3% dos participantes do sexo feminino relataram ESAVI, enquanto no sexo masculino o percentual foi de 70,0% ($p < 0,001$).

Quanto à raça/cor autodeclarada, o teste de Qui-quadrado demonstrou significância estatística com a ocorrência de ESAVI ($p = 0,013$). As maiores frequências de relato foram observadas entre participantes de raça branca (81,1%) e indígena (80,0%), entretanto, devido à reduzida amostra de participantes indígenas ($n = 10$), a incidência observada neste subgrupo (80,0%) deve ser interpretada exclusivamente de forma descritiva, sem poder de inferência estatística. Na sequência, os relatos de ESAVI entre pardos foi de 78,3% e pretos de 77,0%, sendo a menor incidência registrada entre os participantes autodeclarados amarelos (69,4%).

A classificação do IMC demonstrou associação significativa ($p < 0,001$), com maior frequência de eventos em indivíduos eutróficos (81,0%) comparados aos classificados com obesidade (77,0%). Da mesma forma, o nível de escolaridade influenciou o desfecho ($p < 0,001$). Em contrapartida, a presença de comorbidades não apresentou significância estatística para a incidência de ESAVI, indicando que o perfil de segurança foi consistente independentemente da condição clínica prévia do profissional.

Aprofundando a análise descritiva das 14772 doses administradas na população do estudo ao longo do seguimento, foi possível observar padrões de reatogenicidade distintos entre as plataformas tecnológicas utilizadas no Brasil, de forma que, vacinas de vetor viral e mRNA apresentaram maior volume de relato de ESAVI não graves em comparação com a vacina de vírus inativado (Tabela 9).

Tabela 9 - Matriz de Exposição e Risco: Distribuição de doses administradas e incidência de ESAVI por plataforma vacinal

Etapa	Vacina	Expostos	Cobertura (%)	Eventos (n)	Incidência (%)
Dose 1	AstraZeneca	1.109	22,1%	816	73,6%
	CoronaVac	3.820	76,0%	1.596	41,8%
	Janssen	5	0,1%	4	80,0%
	Pfizer	95	1,9%	65	68,4%
	Total	5029	100%	2481	49,3
Dose 2	AstraZeneca	1.102	22,0%	671	60,9%
	CoronaVac	3.815	76,1%	1.403	36,8%
	Pfizer	95	1,9%	60	63,2%
	Total	5012	100%	2134	42,6%
Dose 3	AstraZeneca	108	4,3%	76	70,4%
	CoronaVac	8	0,3%	3	37,5%
	Janssen	31	1,2%	19	61,3%
	Pfizer	2.358	94,1%	1.830	77,6%
	Total	2505	100%	1928	77,0%
Dose 4	AstraZeneca	771	34,6%	579	75,1%
	CoronaVac	34	1,5%	17	50,0%
	Janssen	570	25,6%	478	83,9%
	Pfizer	851	38,2%	571	67,1%
	Total	2226	100%	1645	73,9%
Total das doses		14772	-	8188	55,4%

Fonte: Elaboração Própria

Em frequências absolutas e relativas, a CoronaVac representou a vacina com menor perfil reatogênico total, com incidência de 39,3% de ESAVI em 7.677 doses administradas, enquanto as outras plataformas apresentaram incidências mais elevadas: AstraZeneca com 69,3% em 3.090 doses administradas, Pfizer com 74,3% em 3.399 administrações e Janssen com 82,7% em 606 administrações (Tabela 9).

Estratificando as ocorrências de ESAVI não graves por dose e por vacina, a CoronaVac se mantém consistentemente como a menos reatogênica em todas as doses analisadas, não ultrapassando 50,0% de relatos, enquanto as outras vacinas apresentaram flutuações, mas em

nenhum dos casos apresentaram menos de 60,0% de relatos de ESAVI não grave.

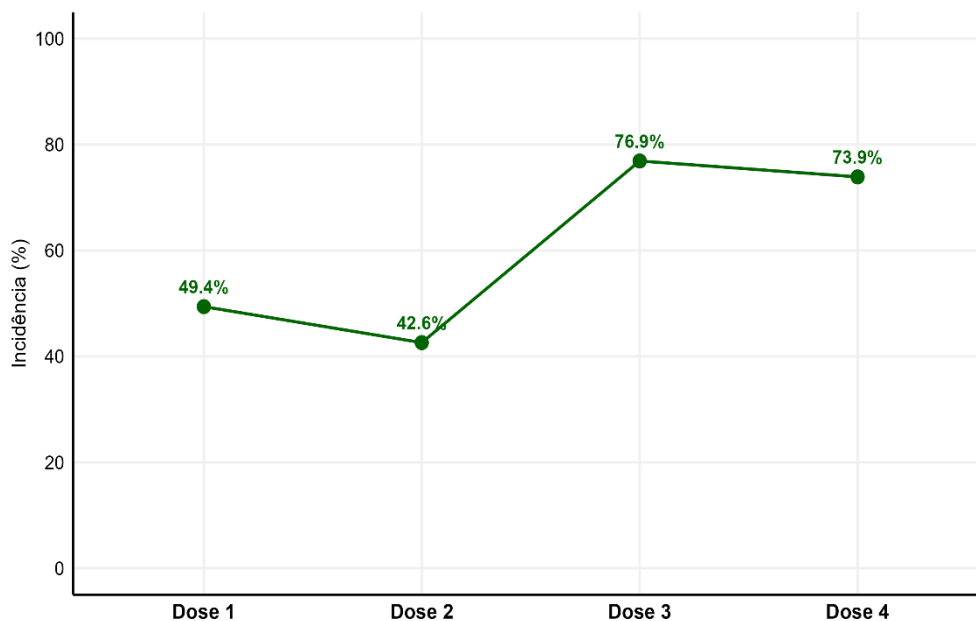
A dinâmica da disponibilidade e recomendações de vacinas funcionaram de forma que, enquanto no regime primário (doses 1 e 2) as vacinas predominantes foram CoronaVac e AstraZeneca, nas doses de reforço passaram para quase a totalidade a Pfizer na dose 3 e Pfizer, AstraZeneca e Janssen da dose 4.

Do total da coorte, 3.977 participantes relataram ao menos um evento de ESAVI após qualquer uma das doses recebidas, o que representa uma incidência acumulada de 79,1%. No entanto, ao observamos o total de doses administradas (14.772 doses), foram relatados ESAVI em 55,4% (n = 8.188) delas. Essa diferença de 23,7 pontos percentuais entre as duas incidências foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 884,73$; $p < 0,001$; IC95%: 22,2% - 25,0%), dessa forma, existe diferença entre a incidência acumulada por participante e a incidência pontual por dose. Este dado sugere recorrência em relatos de ESAVI.

5.4 Alteração no padrão de reatogenicidade na dose 3

As análises de frequência de ESAVI evidenciaram uma mudança no padrão de reatogenicidade especificamente na dose 3. De forma a identificar se este fenômeno estaria relacionado ao potencial reatogênico da Pfizer, que se tornou a vacina predominante nesta etapa da campanha, passando de 1,9% para 94,1% das administrações, ou se pela mudança de esquema homólogo para heterólogo, foi feita uma estratificação comparativa entre dois grupos distintos.

A: Incidência Global de ESAVI por Dose



B: Incidência de ESAVI estratificada

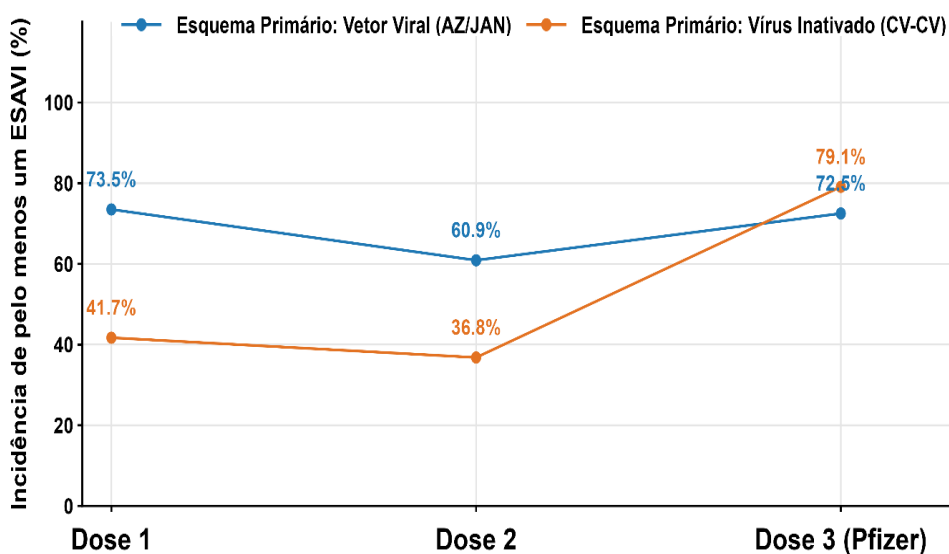


Figura 6 - Incidência de ESAVI segundo o Histórico Vacinal: A: Incidência global de ESAVI por dose; B: Evolução da incidência de ESAVI segundo a plataforma tecnológica do regime primário e primeiro reforço com a vacina Pfizer
 Fonte: elaboração própria.

A análise foi realizada considerando a presença de ESAVI na dose 3 após o reforço com Pfizer e considerou exclusivamente participantes que mantiveram a mesma plataforma no regime primário (Dose 1 e Dose 2). Foram filtrados para a análise apenas os participantes que receberam a vacina Pfizer na dose 3 (n = 2343). Os grupos foram definidos de forma:

- Grupo Vírus Inativado: participantes que receberam exclusivamente CoronaVac no regime primário;
- Grupo Vetor Viral: participantes que receberam exclusivamente AstraZeneca ou Janssen no regime primário.

Na dose 3, o grupo vetor viral apresentou incidência de ESAVI em 72,5%, enquanto o grupo vírus inativado apresentou incidência de ESAVI 79,1%. (Figura 6).

Os resultados evidenciaram comportamentos inversos entre os momentos analisados. No regime primário, o grupo de Vetor Viral apresentou uma reatogenicidade superior à do grupo de vírus inativado. Para controlar o efeito da etapa vacinal sobre a reatogenicidade, foi aplicado um Teste Tendência global, testando a hipótese por meio do Teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado por etapa vacinal, consideradas no teste, as doses 1, 2 e 3. A análise ajustada revelou um OR comum 2,47, ou seja, globalmente, os participantes que iniciaram o esquema com vacinas de vetor viral apresentaram uma chance 2,47 vezes maior de relatar ESAVI ao longo do seguimento em comparação aos vacinados com vírus inativado. A robustez estatística desse achado é confirmada pelo elevado valor do Qui-quadrado de CMH ($\chi^2 = 412,29$; valor de $p < 0,001$).

Entretanto, conforme apresentado na Figura 5, foi observada uma inversão do padrão de reatogenicidade entre os grupos. O grupo vírus inativado apresentou um aumento na incidência de eventos, atingindo 79,1% (1491/1886), enquanto o grupo vetor viral apresentou incidência de 72,4% (331/457), embora tenha apresentado incidência de ESAVI na dose 3 inferior à dose 1, houve uma elevação na frequência entre a dose 2 e 3.

Especificamente na dose 3, o grupo vírus inativado apresentou maior frequência de ESAVI, atingindo 79,1% (1491/1886), em comparação ao grupo vetor viral com 72,4% (331/457). Esta diferença foi estatisticamente significativa, conforme avaliado pelo teste de Qui-quadrado ($\chi^2 = 8,96$; $p = 0,0028$).

Tendo em vista que a terceira dose induziu alta reatogenicidade independentemente do esquema primário, tornou-se imperativo investigar o papel da suscetibilidade individual ao longo de todo o seguimento. Para avaliar se a ocorrência de ESAVI é condicionada ao histórico vacinal prévio do indivíduo, foi realizada uma análise do risco de recorrência em doses consecutivas (Dose 1 → Dose 2; Dose 2 → Dose 3; Dose 3 → Dose 4), apresentada na Tabela 10.

Tabela 10 - Análise sequencial de risco: probabilidade de recorrência de ESAVI condicionada ao histórico da dose anterior

Transição entre doses	Status na dose anterior	Incidência na dose atual	Risco Relativo (RR)	Valor de p
Dose 1 → Dose 2	ESAVI (NÃO)	17,5%	Ref.	—
	ESAVI (SIM)	68,4%	3,90	< 0,001
Dose 2 → Dose 3	ESAVI (NÃO)	71,8%	Ref.	—
	ESAVI (SIM)	83,8%	1,17	< 0,001
Dose 3 → Dose 4	ESAVI (NÃO)	50,3%	Ref.	—
	ESAVI (SIM)	76,2%	1,51	< 0,001

Fonte: elaboração própria.

A análise sequencial demonstrou uma associação entre o histórico individual e a ocorrência de eventos nas doses subsequentes (Tabela 10). Na transição da dose 1 para a dose 2, os participantes que apresentaram ESAVI na primeira dose tiveram um risco relativo 3,9 vezes maior de apresentar ESAVI na dose 2 em comparação aos que não apresentaram ESAVI na primeira dose. Já na transição da dose 2 para a dose 3, observou-se uma atenuação desse padrão, onde o risco relativo foi de 1,17

vez. Nesse momento, a incidência de ESAVI foi elevada em ambos os grupos, atingindo 83,8% entre os que tiveram ESAVI prévio e 71,8% entre os que não haviam apresentado o desfecho na dose anterior.

Por fim, da dose 3 para a dose 4, o risco apresentou uma estabilização com um risco relativo de 1,51 vez, com incidências de 76,2% no grupo com ESAVI prévio e 50,3% no grupo sem ESAVI na dose 3.

5.5 Fatores Associados à Ocorrência de ESAVI Por Dose

A modelagem multivariada (Figura 7) confirma que a plataforma tecnológica vacinal é o principal preditor independente de associação com a ocorrência de ESAVI não grave em todas as doses analisadas, mantendo magnitude superior às variáveis sociodemográficas, ocupacionais e clínicas.

Para as regressões, a CoronaVac foi definida como a referência por ter sido a vacina com menor reatogenicidade observada na coorte. Dessa forma, a modelagem permitiu dimensionar a magnitude da reatogenicidade das demais plataformas vacinais em relação ao padrão de menor reatogenicidade identificado. Os dados ajustados demonstraram diferenças na dinâmica das doses e a ocorrência de ESAVI.

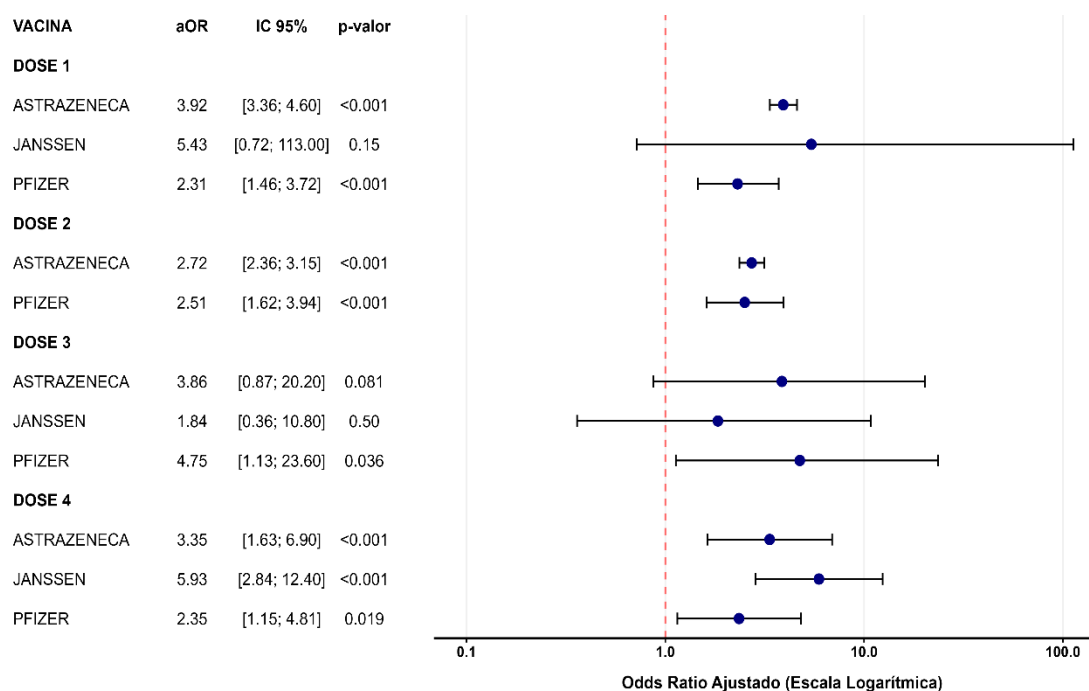


Figura 7 - Associação entre Vacina e Ocorrência de ESACV.
Odds ratio ajustado (aOR) estratificado por dose n=14.772 (Ref: CoronaVac).
Fonte: elaboração própria.

Na dose 1, em comparação com a CoronaVac, a vacina AstraZeneca apresentou a maior potencial reatogênico (aOR 3,93; IC95% 3,36–4,61), seguida pela Pfizer (aOR 2,31; IC95% 1,46–3,72), se mantendo elevadas as chances de associação com a ocorrência de ESACV durante a dose 2 com a AstraZeneca (aOR 2,72; IC95% 2,36–3,15) e a Pfizer (aOR 2,51; IC95% 1,62–3,94), em comparação à CoronaVac. Na Dose 3, a vacina Pfizer apresentou seu maior pico de magnitude (aOR 4,75; IC95% 1,13–23,6), embora com intervalo de confiança ampliado.

Na dose 4 a Janssen apresentou a maior magnitude de associação da regressão por dose (aOR 5,93; IC95% 2,84–12,4), seguida pela AstraZeneca (aOR 3,35; IC95% 1,63–6,90) e pela Pfizer (aOR 2,35; IC95% 1,15–4,81)

Independentemente da vacina administrada, fatores sociodemográficos se mantiveram associados ao risco de apresentar ESACV ao longo do seguimento (Tabela 12). A idade apresentou efeito protetor, de forma que a cada década de vida, a chance de apresentar ESACV reduziu

entre 16% e 23% (aOR variando de 0,77 a 0,84 nas diferentes doses; $p < 0,001$ em todos os modelos). O sexo masculino também foi consistentemente fator de proteção, reduzindo a chance de ESAVI de 40% a 50 (Dose 1: aOR 0,50; IC95% 0,43–0,59; Dose 2: aOR 0,62; IC95% 0,52–0,72; Dose 3: aOR 0,54; IC95% 0,42–0,69) em comparação ao sexo feminino. Participantes autodeclarados pretos apresentaram menor chance de relatar ESAVI durante a dose 1 (aOR 0,72; IC95% 0,59–0,87) e na dose 2 (aOR 0,79; IC95% 0,65–0,97), em comparação aos autodeclarados brancos.

A obesidade se comportou como fator de proteção nas doses de reforço (Dose 3: aOR 0,70; IC95% 0,54–0,91; $p = 0,008$; Dose 4: aOR 0,65; IC95% 0,49–0,85; $p = 0,002$), apresentando chance menor de relatar ESAVI em comparação com participantes eutróficos.

Tabela 11 - Síntese Regressão Logística Multipla estratificada por dose

Característica	Dose 1				Dose 2				Dose 3				Dose 4			
	n	aOR	95% CI	Valor de p	n	aOR	95% CI	Valor de p	n	aOR	95% CI	Valor de p	n	aOR	95% CI	Valor de p
Vacina	2435	—	—	—	2098	—	—	—	1884	—	—	—	1612	—	—	—
CORONAVAC		—	—	—		—	—	—		—	—	—		—	—	—
ASTRAZENECA		3,92	3,36; 4,60	<0,001		2,72	2,36; 3,15	<0,001		3,86	0,87; 20,2	0,081		3,35	1,63; 6,90	<0,001
JANSSEN		5,43	0,72; 113	0,15		—	—	—		1,84	0,36; 10,8	0,5		5,93	2,84; 12,4	<0,001
PFIZER		2,31	1,46; 3,72	<0,001		2,51	1,62; 3,94	<0,001		4,75	1,13; 23,6	0,036		2,35	1,15; 4,81	0,019
Idade (década)	2435	0,77	0,72; 0,82	<0,001	2098	0,84	0,79; 0,90	<0,001	1884	0,81	0,73; 0,90	<0,001	1612	0,79	0,71; 0,88	<0,001
Sexo	2435	—	—	—	2098	—	—	—	1884	—	—	—	1612	—	—	—
feminino		—	—	—		—	—	—		—	—	—		—	—	—
masculino		0,50	0,43; 0,59	<0,001		0,62	0,52; 0,72	<0,001		0,54	0,42; 0,69	<0,001		0,78	0,61; 1,02	0,064
Raça/Cor	2435	—	—	—	2098	—	—	—	1884	—	—	—	1612	—	—	—
branca		—	—	—		—	—	—		—	—	—		—	—	—
amarela		0,66	0,43; 1,00	0,049		0,95	0,63; 1,42	0,8		0,81	0,40; 1,79	0,6		1,58	0,68; 4,35	0,3
indígena		0,93	0,24; 3,58	>0,9		2,17	0,60; 8,80	0,2		0,83	0,09; 17,7	0,9		NC ²	—	—
parda		0,94	0,82; 1,08	0,4		0,95	0,83; 1,09	0,5		0,93	0,75; 1,17	0,5		0,71	0,57; 0,88	0,002
preta		0,72	0,59; 0,87	0,001		0,79	0,65; 0,97	0,021		0,81	0,59; 1,10	0,2		0,86	0,62; 1,20	0,4
Escolaridade	2435	—	—	—	2098	—	—	—	1884	—	—	—	1612	—	—	—
graduação		—	—	—		—	—	—		—	—	—		—	—	—
curso técnico		0,81	0,66; 0,98	0,035		0,85	0,69; 1,03	0,10		0,81	0,60; 1,10	0,2		1,23	0,87; 1,74	0,2
doutorado		1,16	0,85; 1,59	0,3		1,09	0,81; 1,48	0,6		0,90	0,56; 1,49	0,7		0,81	0,50; 1,35	0,4
residência		1,05	0,89; 1,24	0,6		1,09	0,92; 1,28	0,3		1,05	0,80; 1,38	0,7		0,95	0,71; 1,26	0,7
mestrado		1,00	0,80; 1,27	>0,9		0,97	0,77; 1,22	0,8		1,26	0,86; 1,87	0,2		0,77	0,53; 1,11	0,2
Renda domiciliar	2435	—	—	—	2098	—	—	—	1884	—	—	—	1612	—	—	—
>2 a 5 mil reais		—	—	—		—	—	—		—	—	—		—	—	—
> 10 a 20 mil reais		0,83	0,67; 1,01	0,067		0,90	0,74; 1,10	0,3		1,25	0,89; 1,76	0,2		1,08	0,77; 1,52	0,7
> 20 a 30 mil reais		1,21	0,89; 1,65	0,2		1,13	0,83; 1,53	0,4		1,69	0,99; 2,96	0,060		1,35	0,81; 2,26	0,3
> 30 mil reais		0,89	0,60; 1,30	0,5		0,91	0,62; 1,33	0,6		1,78	0,94; 3,53	0,087		1,92	1,0; 3,88	0,060
> 5 a 10 mil reais		0,91	0,77; 1,08	0,3		0,91	0,78; 1,08	0,3		1,05	0,80; 1,37	0,7		1,02	0,76; 1,36	>0,9
até 2 mil reais		1,15	0,77; 1,73	0,5		1,12	0,75; 1,66	0,6		0,53	0,28; 1,01	0,048		0,79	0,41; 1,61	0,5
não sei ou não quero declarar		1,05	0,82; 1,33	0,7		1,03	0,81; 1,31	0,8		0,70	0,49; 1,02	0,063		0,74	0,49; 1,13	0,2
Formação	2435	—	—	—	2098	—	—	—	1884	—	—	—	1612	—	—	—
enfermagem (técnico)		—	—	—		—	—	—		—	—	—		—	—	—
enfermagem (superior)		0,75	0,61; 0,92	0,006		0,76	0,62; 0,93	0,007		0,86	0,62; 1,18	0,4		0,95	0,68; 1,33	0,8

NC² = Não calculado por amostra insuficiente. A variação no n analítico deve-se à exclusão de 3 registros com dados incompletos em variáveis predictoras (*listwise deletion*).

Fonte: elaboração própria. Parte 1 de 2.

Tabela 12 - Síntese Regressão Logística Multipla estratificada por dose

Característica	Dose 1				Dose 2				Dose 3				Dose 4				0,9
	n	aOR	95% CI	Valor de p	n	aOR	95% CI	Valor de p	n	aOR	95% CI	Valor de p	n	aOR	95% CI	Valor de p	
medicina		0,60	0,46; 0,77	<0,001		0,63	0,49; 0,82	<0,001		1,07	0,70; 1,64	0,8		1,04	0,67; 1,62		
IMC (class.)	2435				2098				1884				1612				
peso normal (eutrófico)		—	—			—	—			—	—			—	—		
abaixo do peso		1,43	0,86; 2,41	0,2		2,16	1,31; 3,64	0,003		0,66	0,28; 1,72	0,4		0,46	0,20; 1,13	0,075	
obesidade		0,88	0,74; 1,03	0,12		0,96	0,82; 1,14	0,7		0,70	0,54; 0,91	0,008		0,65	0,49; 0,85	0,002	
sobrepeso		1,00	0,87; 1,16	>0,9		1,01	0,88; 1,17	0,8		0,90	0,71; 1,14	0,4		0,82	0,65; 1,04	0,11	
Atividade assistencial	2435				2098				1884				1612				
sim		1,11	0,85; 1,45	0,4		1,29	1,00; 1,67	0,051		1,99	1,27; 3,10	0,002		1,14	0,75; 1,71	0,5	
Atividade administrativa	2435				2098				1884				1612				
sim		1,30	1,04; 1,63	0,019		1,17	0,94; 1,45	0,2		1,76	1,17; 2,74	0,009		0,83	0,59; 1,16	0,3	
Ensino e pesquisa	2435				2098				1884				1612				
sim		1,34	1,08; 1,67	0,008		1,40	1,13; 1,72	0,002		1,23	0,84; 1,83	0,3		0,87	0,62; 1,23	0,4	
Hipertensão	2435				2098				1884				1612				
sim		1,21	1,00; 1,47	0,049		1,14	0,94; 1,37	0,2		1,12	0,85; 1,50	0,4		1,26	0,93; 1,73	0,14	
Diabetes mellitus	2435				2098				1884				1612				
sim		0,90	0,66; 1,22	0,5		1,03	0,76; 1,39	0,8		0,99	0,65; 1,53	>0,9		0,89	0,58; 1,39	0,6	
Doença cardíaca	2435				2098				1884				1612				
sim		0,87	0,60; 1,27	0,5		1,05	0,72; 1,51	0,8		0,86	0,51; 1,49	0,6		0,88	0,51; 1,53	0,6	
Doença renal	2435				2098				1884				1612				
sim		0,81	0,30; 2,07	0,7		1,06	0,40; 2,71	>0,9		1,05	0,30; 4,84	>0,9		3,53	0,59; 68,7	0,3	
Doença hepática	2435				2098				1884				1612				
sim		0,98	0,51; 1,86	>0,9		0,54	0,27; 1,03	0,071		0,90	0,37; 2,40	0,8		0,97	0,34; 3,19	>0,9	
Doença reumatológica	2435				2098				1884				1612				
sim		1,16	0,84; 1,60	0,4		1,50	1,09; 2,06	0,012		1,49	0,88; 2,66	0,2		0,82	0,51; 1,35	0,4	
Doença pulmonar	2435				2098				1884				1612				
sim		1,25	0,95; 1,64	0,11		1,02	0,78; 1,32	>0,9		1,07	0,69; 1,73	0,8		1,17	0,73; 1,91	0,5	
Neoplasia	2435				2098				1884				1612				
sim		1,06	0,69; 1,63	0,8		0,82	0,53; 1,26	0,4		0,60	0,33; 1,13	0,10		0,85	0,47; 1,59	0,6	
Imunodeficiência	2435				2098				1884				1612				
sim		1,76	1,00; 3,17	0,053		1,22	0,70; 2,12	0,5		0,59	0,27; 1,37	0,2		0,62	0,25; 1,63	0,3	

NC² = Não calculado por amostra insuficiente. A variação no n analítico deve-se à exclusão de 3 registros com dados incompletos em variáveis preditoras (*listwise deletion*).

Fonte: elaboração própria. Parte 2 de 2.

5.6 Fatores Associados à Ocorrência de ESAVI Por Perfis Clínicos Específicos

Os modelos multivariados ajustados para covariáveis sociodemográficas, ocupacionais e clínicas (Tabela 13), revelaram que, independentemente das características individuais, as diferentes plataformas apresentaram padrões distintos de reatogenicidade, logo, associações entre plataforma vacinal e perfil clínico de ESAVI.

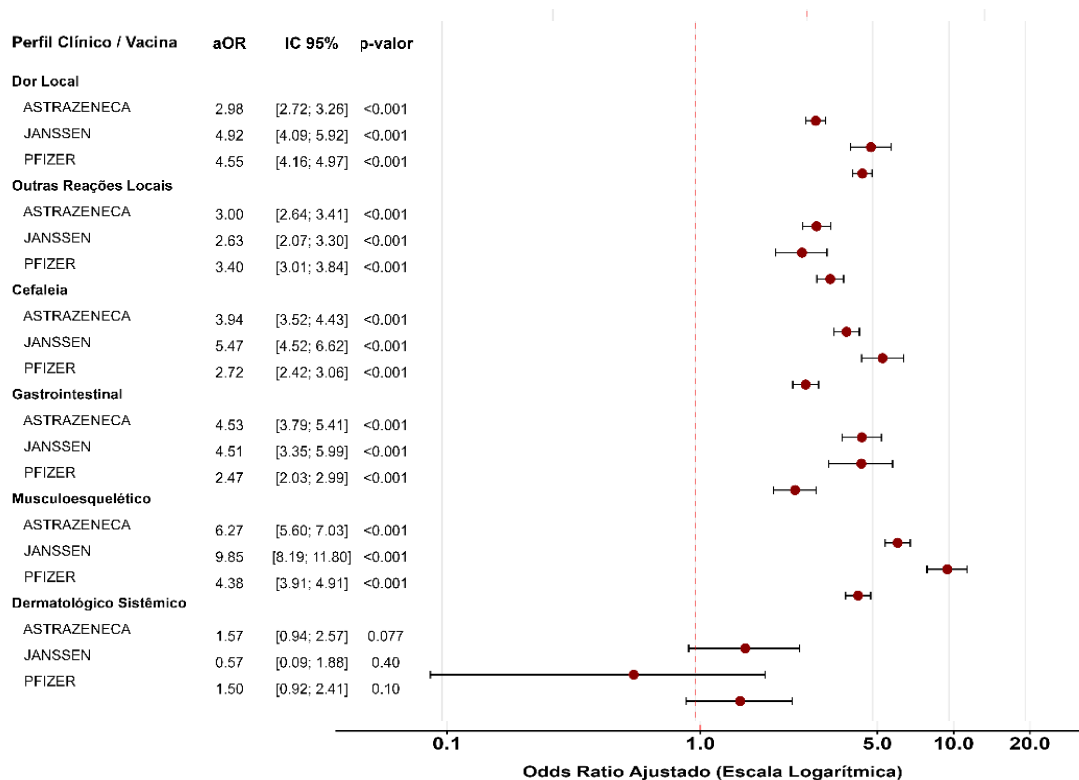


Figura 8 - Associação Entre Vacina e Perfil Clínico de ESAVI. Elaboração Própria. Odds ratio (aOR) estratificado por dose n=14.772 (Ref: CoronaVac)

O perfil clínico musculoesquelético, que engloba mialgia, artralgia, fadiga e calafrios, apresentou as associações de maior magnitude no estudo. As vacinas de vetor viral demonstraram maior associação com ESAVI do perfil musculoesquelético. Destacou-se a vacina Janssen, que demonstrou uma chance quase dez vezes superior de ocorrência desses eventos (aOR 9,85; IC95% 8,19–11,8), seguida da AstraZeneca (aOR 6,27; IC95% 5,60–7,03). A

associação com a plataforma mRNA (Pfizer) foi significativa (aOR 4,38; IC95% 3,91–4,91), mas de menor magnitude que vetor viral, em comparação com a CoronaVac.

O perfil clínico de cefaleia também teve alta associação com as vacinas de vetor viral Janssen (aOR 5,47; IC95% 4,52–6,62) e a AstraZeneca (aOR 3,94; IC95% 3,52–4,43) e moderadamente com a Pfizer (aOR 2,72; IC95% 2,42–3,06). Para o perfil gastrointestinal (náuseas, vômitos, diarreia) o padrão de maior associação com as vacinas de vetor viral seguida de mRNA a AstraZeneca (aOR 4,53; IC95% 3,79–5,41), seguido da Janssen (aOR 4,51; IC95% 3,35–5,99) e Pfizer (aOR 2,47; IC95% 2,03–2,99), em comparação com a CoronaVac.

Em relação à CoronaVac, os valores de aOR para dor local foram semelhantes entre Janssen (4,92; IC95% 4,09–5,92) e Pfizer (4,55; IC95% 4,16–4,97). Entre os desfechos com associação estatisticamente significativa para AstraZeneca, o menor aOR foi observado para dor local (2,98; IC95% 2,72–3,26). No perfil outras reações locais (eritema local, edema local, endurecimento local e prurido local), a maior força de associação foi da Pfizer (aOR 3,40; IC95% 3,01–3,84), seguida da AstraZeneca (aOR 3,00; IC95% 2,64–3,41) e da Janssen (aOR 2,63; IC95% 2,07–3,30).

5.7 Perfil não-reatogênico

A recorrência de ESAVI foi descrita pela distribuição dos eventos na população do estudo. Entre os 5.031 participantes, 53,9% relataram ESAVI em duas ou mais doses ao longo do seguimento, 25,1% apresentaram eventos em apenas uma dose e 21,0% permaneceram não-reatogênicos em todas as etapas (Tabela 14).

Tabela 12 - Ocorrência de ESAVI por participante e quantidade de doses

Ocorrência de ESAVI por participante†	n	%
Não relatou em nenhuma dose	1.054	21,0
Relatou em apenas 1 dose	1.265	25,1
Relatou em 2 doses	1.521	30,2
Relatou em 3 doses	883	17,6
Relatou em 4 doses	308	6,1
Total	5.031	100,0

† Número de doses distintas em que o participante notificou pelo menos um ESAVI.

Fonte: Elaboração própria.

Conforme descrito na análise sequencial de risco (Tabela 10), os dados sugerem a coexistência de dois padrões extremos de reatogenicidade, um grupo com alta recorrência de ESAVI e outro completamente assintomático em todas as doses. A Tabela 14 detalha o subgrupo de 1.054 participantes não reatogênicos, segundo o número de doses válidas recebidas e o perfil vacinal predominante.

Tabela 13 - Número de doses válidas segundo a não ocorrência de ESAVI

Variável	Categoria	n	%
Total de doses recebidas	1 dose	6	0,6
	2 doses	708	67,2
	3 doses	260	24,7
	4 doses	80	7,6
Perfil vacinal predominante	Apenas vírus CoronaVac	630	59,8
	mRNA	285	27,0
	Vetor viral	139	13,2
Total		1.054	100,0

Fonte: elaboração própria.

Entre os 1.054 participantes não-reatogênicos,(Tabela 15), 6 (0,6%) receberam 1 dose, 708 (67,2%) receberam 2 doses, 260 (24,7%) receberam 3 doses e 80 (7,6%) receberam 4 doses. Em relação ao perfil vacinal predominante, 630 (59,8%) receberam apenas vacinas de vírus inativado, 285 (27,0%) vacinas de mRNA e 139 (13,2%) vacinas de vetor viral.

Por fim, foi conduzida uma regressão logística multivariada ajustada por plataforma vacinal, número de doses recebidas, sexo biológico e idade para identificar preditores independentes associados ao perfil não reatogênico. (Tabela 16).

Tabela 14 - Regressão logística multivariada: fatores associados à ausência total de ESAVI

Variável	Categoria	OR ajustado	IC 95%	Valor-p
Plataforma vacinal †	mRNA	Ref.	—	—
	vírus inativado	3,17	2,37–4,25	< 0,001
	Vetor viral	0,68	0,52–0,89	0,006
Exposição	Número de doses	0,44	0,36–0,52	< 0,001
Fatores biológicos	Sexo feminino	Ref.	—	—
	Sexo masculino	2,06	1,71–2,47	< 0,001
	Idade (por ano)	1,02	1,02–1,03	< 0,001

OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de Confiança. † Classificação baseada no histórico vacinal acumulado.

Fonte: elaboração própria.

A exposição exclusiva a vacinas de vírus inativado esteve associada a maior chance (OR ajustado 3,17; IC 95% 2,37–4,25; $p < 0,001$) de ausência de ESAVI em relação à plataforma de mRNA (categoria de referência), enquanto participantes que receberam vetor viral apresentaram menor chance (OR 0,68; IC 95% 0,52–0,89; $p = 0,006$) de não apresentar ESAVI (Tabela 14). Participantes com maior número de doses apresentaram menor chance (OR 0,44; IC 95% 0,36–0,52; $p < 0,001$) de ausência de ESAVI, ou seja, cada dose recebida reduz consideravelmente a chance de permanecer não reatogênico.

Os fatores biológicos associados ao perfil não reatogênico foram sexo biológico e idade, onde homens apresentaram o dobro de chance (OR 2,06; IC 95% 1,71–2,47; $p < 0,001$) de não apresentar ESAVI ao longo do seguimento, em comparação a mulheres, e cada ano a mais de idade aumentou a chance de permanecer assintomático (OR 1,02 por ano; IC 95% 1,02–1,03; $p < 0,001$).

6 DISCUSSÃO

A coorte é predominantemente composta pelo sexo feminino (81,0%), com alto nível de escolaridade e a idade variando de jovens adultos a idosos, concentrando a faixa etária em adultos de 30 a 49 anos, representativa da força de trabalho brasileira na área da saúde⁵² e coerente com características observadas e coortes de estudo com profissionais da saúde internacionais^{53,54, 55}.

O perfil clínico dos participantes apresenta baixa prevalência de comorbidades, o que é compatível com uma população com menor carga inflamatória crônica e, em geral, imunocompetente⁵⁶. Nessas condições a resposta imune às vacinas, em geral, é preservada, sem os comprometimentos descritos em populações com múltiplas doenças crônicas ou imunossupressão, o que pode favorecer o aparecimento de manifestações clínicas de reatogenicidade, ainda que a direção e a magnitude dessa relação possam variar conforme o tipo de comorbidade e o contexto metabólico⁵⁶⁻⁵⁹.

Por se tratar de uma amostra constituída exclusivamente por profissionais de saúde, sugere-se que a maior vigilância clínica e a capacidade de autodiagnóstico podem favorecer a notificação detalhada e minuciosa desses eventos. Estudos conduzidos em diferentes coortes de profissionais da saúde, abordando eventos adversos de interesse especial, tipo de vacina e perfil de reações relatadas, descrevem padrão semelhante de maior incidência de notificação e maior detalhamento sintomático⁶⁰⁻⁶². A convergência desses achados em distintos cenários e desenhos de estudo reforça que o comportamento observado no presente estudo não é isolado, mas padrão recorrente neste perfil de coorte.

A literatura nacional aborda sobre a influência da atuação ocupacional na sensibilidade da farmacovigilância. O estudo descritivo conduzido por Almeida et al⁶³, focado em trabalhadores de um hospital

universitário, observou que profissionais em atuação assistencial apresentaram maior frequência de relato de ESAVI, quando comparados aos trabalhadores administrativos. Entretanto, foi observado que, ao avaliarem mais de 5 mil colaboradores em uma universidade pública, os profissionais ligados à assistência à saúde apresentaram taxas menores de afastamento laboral devido a ESAVI em comparação a outras categorias¹⁹. Esta dicotomia observada, em que ao passo que tendem a apresentar mais sintomas pós vacinação, de forma geral, tem menor taxa de afastamento, poderia ser explicada pelo alto letramento em saúde, o nível de conhecimento técnico e a expertise inerente à prática clínica, favorecendo uma melhor identificação e manejo dos sintomas pós-vacinais. Conseqüentemente, o perfil profissional atuaria como um fator que poderia influenciar a percepção e o relato dos sintomas, contribuindo para os patamares elevados de incidência observados em coortes altamente qualificadas cientificamente⁶². Portanto, o contexto ocupacional dos profissionais que notificam ESAVI é uma variável relevante para a interpretação de dados sobre eventos adversos no Brasil⁶². Contudo, tais inferências devem ser interpretadas com cautela, uma vez que estudos comparativos diretos e controlados entre a incidência em profissionais da saúde e outros perfis populacionais ainda não foram viabilizados.

Também foi possível observar que, embora a população seja majoritariamente de mulheres, a diferença na frequência de ESAVI entre homens e mulheres é estatisticamente significativa ($p < 0,001$), o que indica que independentemente do quão maior seja o grupo feminino, essa diferença permite descartar que se deva ao acaso. Dessa forma, globalmente, mulheres relataram mais ESAVI que os homens.

Ocorrência e incidência de ESAVI não graves

A maioria dos participantes relatou ao menos um ESAVI durante todo o seguimento (79,1%) e, cabe ressaltar que em quase metade das doses (48,0%), a dor no local da injeção foi o sintoma mais frequente. Dor local também se manteve constante como a mais frequente tanto globalmente, quanto em cada dose e em todas as vacinas. Os demais sintomas de maior frequência nos relatos de ESAVI da coorte foram a cefaleia, mialgia fadiga e calafrios. Embora a maioria dos participantes tenha sido acometido por algum ESAVI ao longo do seguimento, os sintomas mais frequentes são dor no local da injeção, cefaleia, fadiga, mialgia e calafrios. Estes sintomas embora frequentes, apresentam de baixo potencial de gravidade, o que é coerente com a literatura^{35,64,65}.

No estudo observacional de vigilância ativa, v-safe, Chapin-Bardales et al⁶⁴ descrevem com base nos autorrelatos sobre reações locais e sistêmicas após vacinação com mRNA, observaram que a maioria dos vacinados relatou ao menos um ESAVI, sendo dor no local da injeção o sintoma mais frequente, seguido de fadiga, cefaleia e mialgia, principalmente após a segunda dose dos imunizantes. Em estudo avaliando a reatogenicidade nas duas primeiras semanas após a vacinação com vacinas com essa plataforma, os autores também observaram predominância de dor local e de sintomas sistêmicos leves⁶⁵. De forma semelhante, a revisão sistemática com meta-análise conduzida por Sutton et al.³⁵, apresentou dor no sítio de aplicação e sintomas sistêmicos leves, como fadiga, cefaleia e febre, como os ESAVI mais frequentes³⁵.

Estratificando a frequência de ESAVI por dose e vacina, verificam-se parâmetros sugestivos de diferenças no potencial reatogênico de cada vacina. Essa relação entre as vacinas, por vezes agrupadas quanto sua plataforma tecnológica, é descrita na literatura, de forma que as vacinas de vetor viral exibiram o maior potencial reatogênico^{66, 67}, seguida da vacina de mRNA, sendo geralmente descrita como a de menor reatogenicidade a plataforma tecnológica de vírus inativado^{35,68}. Esse padrão de reatogenicidade

foi observado em outros estudos brasileiros, tanto em análises de base institucional, como abordado por Laks et al.¹⁹, quanto em modelagens macroepidemiológicas populacionais, publicado em 2025 por Pimenta et al.²².

A previsão de potenciais reatogênicos observada tem por hipótese que, as diferenças estruturais dos mecanismos pelos quais cada vacina ativa o sistema imune inato. Os vetores virais (AstraZeneca e Janssen), contendo DNA viral, são reconhecidos por receptores de reconhecimento de padrão, TLR9, expresso em células do sistema imune inato e especializado em detectar DNA com padrões virais ou bacterianos, que quando ativados, induzem uma resposta inflamatória intensa e sistêmica por três motivos. Primeiramente, o DNA viral de fita dupla é um PAMP, mecanismo que sinaliza presença de patógeno potencialmente danoso^{26,34}.

A resposta inflamatória intensa e sistêmica também é causada pela ação do TLR9 que recruta células apresentadoras de antígeno, e a atuação de, principalmente macrófagos e células dendríticas, amplificam a cascata inflamatória para além do sítio de aplicação da vacina^{34,66}. Por fim, a via do TLR9 é MyD88 dependente; ou seja, pós o reconhecimento de DNA do vetor, o receptor recruta a proteína adaptadora MyD88, que, quando em interação com o TLR9, ativa a sinalização intracelular da transcrição central da resposta inflamatória, NF- κ B. Esse processo induz de forma rápida e expressiva a secreção de citocinas pró inflamatórias, IL-6, TNF- α e IFN- γ , mediadores inflamatórios que circulam no sangue e estão associados às manifestações clínicas sistêmicas^{29,34}.

Além disso, a via TLR9 também sofre influência dos mecanismos de amplificação. Segundo Ali A. Rabaan et al⁶⁹, além da ativação NF- κ B, também ocorre ativação da via JAK/STAT, um eixo de sinalização intracelular em que as quinases Janus (JAK1/JAK2) fosforilam os fatores de transcrição STAT, que migram para o núcleo e aumentam a expressão de genes pró-inflamatórios em resposta ao IFN- γ , criando uma reação em cascata que retroalimenta o sistema e amplifica a resposta imune, o que poderia justificar a intensidade das reações sistêmicas dos vetores virais ⁶⁹.

Outro fator abordado por Rabaan et al⁶⁹, é que a via TLR9 não apenas recruta células apresentadoras de antígeno, mas também induz o recrutamento de células inflamatórias adicionais, por meio da liberação de quimiocinas, incluindo o recrutamento de monócitos inflamatórios para tecidos periféricos, como o espaço alveolar, criando um gradiente quimiotático sistêmico. Isso significa que a ativação TLR9 induz a migração de células além do sítio de injeção, o que poderia contribuir para explicar por que vetores virais causam sintomas sistêmicos mais intensos, uma vez que a resposta se propaga anatomicamente através do recrutamento ativo de células inflamatórias⁶⁹.

Com relação às vacinas de mRNA, enquanto o mRNA é reconhecido por TLR7 e TLR8, os lipídios das nanopartículas lipídicas são reconhecidos pelos TLR2 e TLR4, que induzem a ativação da resposta por IFN-tipo I³⁹ e sinalizam por meio da via dependente de MyD88, que ativa fatores de transcrição como NF- κ B e IRF7, que é um regulador da produção de interferon tipo I, resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias e interferons tipo I. Segundo Ramin Lotfi et al⁷⁰, a via TRIF/IRF7, que envolve a proteína adaptadora TRIF na ativação de IRF3/IRF7 e de interferon tipo I, possui um mecanismo intrínseco de auto regulação, uma vez que a IRF7 induz interferon tipo I, que por *feedback* negativo, regula a própria produção e resulta em uma resposta mais moderada em reações sistêmicas, em comparação a via TLR9 do vetor viral^{41,30,39}. Dessa forma, enquanto a via TRIF/IRF7 é autolimitante, a via TLR9/MyD88 é constitutivamente amplificadora⁷⁰.

Além relação entre as vias de ativação na resposta imune, a cinética diferencial descrita por Jisun Lee et al⁴¹ também tem influência, pois as LNPs ativam TLR2/4 imediatamente após a injeção, o que cria um ambiente pró-inflamatório local, enquanto o mRNA, que é reconhecido por TLR7/8 demanda da captação celular e processamento endossomal. Dessa forma, a resposta é temporalmente modulada, graças a essa ativação parte imediata e parte tardia⁴¹.

O sistema imune possui modulação na resposta a antígenos por meio dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) que, no caso de vírus, a replicação é requisito para o reconhecimento como um padrão com potencial lesivo. A CoronaVac é uma vacina de vírus inativado e não replica, apresenta menor ativação de padrões moleculares associados a dano (PRRs) e menor intensidade inflamatória inicial em comparação às plataformas de vetor viral e mRNA. Para compensar, a formulação da vacina contém como adjuvante o hidróxido de alumínio $Al(OH)_3$, com objetivo de induzir o reconhecimento por receptores de reconhecimento de padrões (DAMP), pois ao causar dano lisossomal, com o extravasamento do conteúdo no citoplasma a proteína receptora de padrão NLRP3 que, quando ativado por PAMPs ou DAMPs, monta o inflamassoma NLRP3, levando à ativação da caspase-1 e liberação de IL-1 β ativando os macrófagos do sítio, causando inflamação²⁹. Dessa forma, a imunogenicidade da CoronaVac é compensada por um dano tecidual que ativa uma resposta moderada e mais localizada que sistêmica^{25,28}.

Independentemente do nível de reatogenicidade produzido pelas diferentes plataformas vacinais, observamos que ranqueando cada sintoma por vacina, a ordem é praticamente idêntica para todas, variando apenas em proporções. Dor local é o sintoma mais frequente nas três plataformas vacinais, seguido consistentemente por cefaleia, mialgia, fadiga e calafrios.

A consistência desse padrão sugere a existência de um mecanismo biológico comum nas vacinas analisadas. Existe um ponto de convergência nas respostas das três plataformas, por onde tanto a via TLR9, quanto a TLR7/8, quanto NLRP3, resultam na ativação de macrófagos, que por sua vez, produzem as mesmas citocinas inflamatórias, TNF- α , IL-6, IL-1 β . Cada plataforma apresenta sintomas diretamente proporcionais à magnitude e velocidade de produção de cada citocina, e conseqüentemente, ao padrão de resposta imunológica que cada uma ativa^{29,30,41}.

Ainda analisando a distribuição de frequências dos ESAVI, foi observado que, enquanto a incidência acumulada por participante era de 79,1%, a incidência pontual por dose era de 55,4%. Esta diferença entre

frequências se mostrou estatisticamente significativa após teste de hipótese. Dessa forma, embora composta exclusivamente por profissionais da saúde, as diferenças entre os grupos de comparação com significância estatística indicam que a coorte apresenta heterogeneidade em características basais, o que possibilita uma abordagem analítica mais robusta para identificação de padrões de reatogenicidade e para o ajuste de modelos multivariados a potenciais confundidores⁷¹, o que em cenário de mundo real, favorece uma melhor análise e inferências⁷².

Os dados apresentados no parágrafo anterior sugerem um aumento progressivo da probabilidade de ocorrência de ESAVI ao longo de exposições sucessivas, onde repetidas exposições às vacinas poderiam estar relacionadas a maiores chances de apresentar ESAVI ao longo do seguimento. Esse padrão de repetição foi observado em esquemas de múltiplas doses descrito por Munro et al⁷³, e Naito et al⁷⁴, onde os autores observaram que uma exposição prévia a antígenos vacinais propicia um efeito de preparo (*priming*). A exposição inicial induziria uma memória imune e, assim que reestimulada com um reforço, a resposta seria rápida e robusta, principalmente com reforço por mRNA. De forma complementar, uma hipótese que poderia explicar este fenômeno também se baseia na imunidade treinada (*trained immunity*), que segundo a literatura, doses iniciais reprogramam as células da imunidade inata, o que predispõe o organismo a apresentar uma resposta inflamatória mais rápida e robusta a cada nova exposição^{75,76}. Liao et al.⁷⁶ descrevem que células da linhagem mieloide sofrem modificações após a exposição inicial a estímulos imunológicos, resultando em maior capacidade de resposta inflamatória em exposições subsequentes, alinhado ao conceito de imunidade treinada⁷⁶.

No nível molecular, Rabaan et al.⁶⁹ relatam que ativação da via de sinalização JAK/STAT e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e IL-6, constituem mecanismos de amplificação da resposta inflamatória após uma reexposição antigênica, dessa forma, a produção dessas citocinas pode ser intensificada em um sistema imune previamente sensibilizado⁶⁹.

Alteração no padrão de reatogenicidade na dose 3

Desenvolvendo a análise acerca de padrões de reatogenicidade ligados às vacinas, a incidência de ESAVI sofreu uma alteração notável na dose 3, coincidindo com alteração importante do esquema vacinal no Brasil. Nessa etapa da campanha, o esquema passou de homólogo para heterólogo, e a Pfizer se tornou a vacina predominante, o que sugere a influência do histórico vacinal na magnitude da reatogenicidade, conforme as atualizações do calendário vacinal⁵⁰.

Em sua linha de base, os perfis de reatogenicidade observados neste estudo estão em consonância com os padrões previamente descritos em ensaios clínicos de Fase III, onde observaram que plataformas de vetor viral e mRNA tendem a induzir manifestações clínicas mais expressivas do que o vírus inativado^{7,48,49}. De forma semelhante, estudos de reforço Costa Clemens et al. e Atmar et al., descrevem maior reatogenicidade em esquemas heterólogos, especialmente com reforço com vacinas de plataforma de mRNA. Dessa forma, os dados do presente estudo sugerem dinâmicas adicionais atreladas à intercambialidade vacinal brasileira. A observação de que a transição de um esquema primário homólogo esteve associada a um aumento expressivo de reatogenicidade (79,1%), superando as taxas de indivíduos com histórico prévio de plataformas altamente reatogênicas (72,4%) aponta para a possibilidade de um fenômeno de *priming* imunológico, onde exposições prévias poderiam modular a reatogenicidade de doses subsequentes^{48,77}.

A análise estratificada pelo regime primário demonstrou um dinâmica reatogênica complexa, dependente da plataforma e da etapa vacinal. Considerando o regime primário e o primeiro reforço em conjunto, o teste de Cochran–Mantel–Haenszel demonstrou que participantes vacinados com plataformas de vetor viral apresentaram chance cumulativa 2,47 vezes maior de relatar ESAVI em comparação aqueles que receberam vírus

inativado, após ajuste pela etapa vacinal. Esse achado é consistente com o perfil mais reatogênico descrito para vacinas baseadas em vetor viral³⁴.

Ao analisar a dinâmica do regime primário, foi observado uma atenuação na reatogenicidade da vacina AstraZeneca na segunda dose. Esse fenômeno já havia sido descrito em estudo de segurança, no qual a administração de uma segunda ou terceira dose homóloga de apresentou menor reatogenicidade em comparação à primeira dose, sem evidência de aumento da gravidade dos eventos adversos^{17,75}. Contudo, os dados do presente estudo sugerem que esse padrão de atenuação pode ser dependente da manutenção da mesma vacina. Ao ocorrer a transição para o esquema heterólogo no primeiro reforço, o padrão se inverteu, resultando em uma amplificação da reatogenicidade.

Entretanto, ao isolar a análise na dose 3, administrada exclusivamente com a vacina de mRNA da Pfizer, observou-se um padrão distinto de reatogenicidade. A incidência de ESAVI foi significativamente maior entre os participantes com regime primário baseado em vírus inativado (79,1%) em comparação àqueles previamente vacinados com vetor viral (72,4%; valor de $p = 0,0028$). Esse achado sugere que a reatogenicidade observada nessa etapa não é determinada exclusivamente pelo perfil intrínseco da vacina de mRNA, mas parece ser modulada também pelo histórico vacinal na modulação da resposta inflamatória. Postula-se que esse fenômeno seja mediado por dois mecanismos biológicos complementares: a sensibilização funcional inata e a ausência de um condicionamento regulatório sistêmico prévio.

Primeiramente, a ativação do inflamassoma NLRP3 induzida pelo adjuvante hidróxido de alumínio tem sido descrita como um possível indutor de imunidade treinada (*trained immunity*)^{78,79}. Este fenômeno tem sido caracterizado por reprogramação epigenética e metabólica em células da linhagem mieloide, especificamente monócitos e macrófagos⁸⁰. Diferente da memória adaptativa convencional, esta alteração fenotípica resulta em um estado de sensibilização funcional, o qual amplia a magnitude da resposta

citotóxica e pró-inflamatória a desafios imunológicos subsequentes, ainda que a reatogenicidade inicial permaneça circunscrita ao sítio da injeção^{78,81}.

Complementarmente, a exacerbação da reatogenicidade no grupo CoronaVac levanta a hipótese de uma menor necessidade de adaptação homeostática sistêmica. Enquanto pelo mecanismo de ação e vias de ativação imune das vacinas de vetor viral, a indução de estímulo inflamatório robusto e sistêmico (via TLR9 e IFN-I) demanda um mecanismo regulatório (*downregulation*) que promova a síntese de citocinas reguladoras, especialmente a interleucina-10 (IL-10), para a manutenção da homeostase e controle de dano tecidual⁶⁹.

Em contraste, o perfil imunogênico da CoronaVac apresenta uma dinâmica menos sistêmica. A vacina de vírus inativado atua por meio de duas vias imunológicas: após a fagocitose, o vírus inativado é processado no compartimento fagolisossomal, onde a proteína S é expressa via complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC II), direcionando a ativação de células TCD4+ e Treg para a resposta humoral. Paralelamente, o hidróxido de alumínio causa dano estrutural à membrana do fagossoma, o que desencadeia sinalizações de DAMPs e ativa o inflamassoma NLRP3 que, por sua vez, induz a produção e liberação de IL-1 β . Esta citocina recruta monócitos e APCs até o sítio da injeção, que intensificam a fagocitose do hidróxido de alumínio.

Estes processos, pelos quais as vacinas de vírus inativado ativam a resposta imune, entram em homeostase conforme a atuação dos macrófagos, a redução do dano tecidual e a regulação local pelas células Treg, sem a necessidade de uma regulação sistêmica robusta via citocinas. Ou seja, ao ser exposto a um reforço heterólogo com a Pfizer, que apresenta reatogenicidade intrínseca elevada, o sistema imunológico previamente sensibilizado ao hidróxido de alumínio, concomitantemente com a dinâmica de regulação induzida pela CoronaVac, mais localizada, pode não demandar a mesma magnitude de adaptação regulatória sistêmica, por meio de citocinas contrarreguladoras como a IL-10.

A amplificação da reatogenicidade observada na transição para esquemas heterólogos foi descrita no ensaio clínico multicêntrico Com-COV, conduzido no Reino Unido, que avaliou a intercambialidade entre AstraZeneca e Pfizer, demonstrando que esquemas heterólogos estão associados a um perfil de reatogenicidade clinicamente mais expressivo do que os regimes homólogos devido a uma resposta imune robusta⁸². Esses dados amparam a hipótese de que a introdução de uma nova plataforma antigênica em um sistema previamente sensibilizado induz um contraste imunológico que otimiza a imunogenicidade, mas que se traduz clinicamente na elevação esperada de relatos de ESAVI sistêmicos e locais^{82,83}. No contexto nacional, o estudo clínico RHH-001 demonstrou que transicionar de um esquema homólogo para um heterólogo chega a elevar os títulos de anticorpos neutralizantes em mais de 150 vezes (enquanto a homóloga eleva em 12 vezes), quando comparado à pré-vacinação⁴⁸. Evidências sugerem que este processo esteja associado a uma modulação inflamatória sistêmica mais clinicamente significativa^{77,84,85}. Estudos prévios demonstraram que esquemas heterólogos envolvendo vírus inativado seguidos de vacinas de mRNA podem induzir respostas imunes mais robustas, o que se reflete tanto em maior imunogenicidade quanto em maior reatogenicidade^{48,86-89}.

Biologicamente, a alteração na frequência de ESAVI nesta etapa pode ser verificada como compatível com três mecanismos imunológicos convergentes desencadeados pela mudança de plataforma vacinal. O primeiro é o preparo heterólogo, no qual antígenos cruzados, com epítopos *spike* semelhantes ao original, permitem reatividade cruzada com anticorpos e células de memória existentes. Isso amplifica uma resposta de memória, induz ativação celular e produz uma quantidade maior de anticorpos em comparação aos esquemas homólogos, constituindo uma resposta anamnésica potencializada^{48,77}. O segundo é o fenômeno da imunidade treinada (*trained immunity*), em que células da imunidade inata sofreriam uma reprogramação epigenética em decorrência das doses anteriores, resultando em uma resposta inflamatória mais robusta, sobretudo induzida pela plataforma de mRNA^{76,84}. Por fim, o contraste imunológico, em que um

organismo previamente exposto a uma plataforma menos reatogênica recebe uma de alta expressão antigênica (mRNA), o que tende a promover uma sinalização inflamatória aguda, traduzindo-se possivelmente no aumento da incidência de relatos sintomáticos⁴¹ Este achado sugere que a ocorrência de ESAVI não dependa exclusivamente da plataforma administrada no momento, mas possa ser modulada pelo histórico de preparo imunológico do indivíduo⁷⁴⁻⁷⁶.

Tendo em vista que a terceira dose induziu alta reatogenicidade independentemente do esquema primário, tornou-se imperativo investigar o papel da suscetibilidade individual ao longo de todo o seguimento. Para avaliar se a ocorrência de ESAVI é condicionada ao histórico vacinal prévio do indivíduo, foi realizada uma análise do risco de recorrência em doses consecutivas. Na análise, o risco de recorrência foi condicionado ao desfecho da dose anterior, comparando quem apresentou e quem não apresentou ESAVI na dose anterior. Foi observado que, embora nas três transições analisadas, o risco relativo tenha apresentado significância estatística ($p < 0,001$), houve uma atenuação do risco relativo da dose 2 para 3 ($RR = 1,17$) em comparação à transição da dose 1 para 2 ($RR = 3,90$).

Esta redução na magnitude de associação sugere que, na dose de reforço, tanto os potenciais reatogênico das vacinas quanto eventuais suscetibilidade individual foram sobrepostos, de forma que, a terceira dose teria induzido uma resposta sintomática até nos indivíduos que não haviam apresentado sintomas nas doses anteriores, o que pode ser observado na elevação da incidência basal de 17,5% para 71,8% e, conseqüentemente, resultou em uma homogeneização do desfecho clínico entre os dois grupos.

Este fenômeno de modular a reatogenicidade observada na dose 3, onde ao mesmo tempo que houve uma exacerbação na incidência de ESAVI, homogeneizou o desfecho clínico dos participantes sugere uma dinâmica distinta das fases anteriores do estudo. Embora a literatura internacional, por meio de metanálises⁹⁰ e ensaios clínicos como o Com-COV2^{82,91}, já tenha documentado a elevada reatogenicidade de reforços heterólogos com plataformas de mRNA, a presente análise oferece evidências

adicionais ao indicar como esta interação entre esquema primário homólogo com reforço heterólogo com Pfizer parece se sobrepor à suscetibilidade individual no cenário de vida real. O perfil de reatogenicidade da terceira dose esteve associado a manifestações clínicas inclusive em indivíduos que se mantiveram sem apresentar sintomas nas etapas anteriores^{74,76,92}.

Regressão Por Dose

As regressões logísticas multivariadas consolidaram os achados identificando os fatores associados aos ESAVI não graves pós vacinação contra COVID-19, quanto a vacina, fatores sociodemográficos, ocupacionais e clínicos da população de estudo.

A estratificação por dose permitiu uma análise respeitando a temporalidade das administrações de cada vacina ao longo do seguimento e os resultados do modelo apresentam de forma consistente a direção e magnitude dos dados. A CoronaVac por ter apresentado a menor frequência de ESAVI foi utilizada de parâmetro nas análises.

Tendo em vista as alterações no esquema, algumas vacinas perderam significância estatística pontualmente, mas visivelmente em consequência do tamanho reduzido da amostra. Caso observado com a AstraZeneca que na dose 3, a quantidade de administrações não foi maior que de um décimo, em comparação com as doses anteriores, e se manteve estável quanto à frequência de ESAVI e *Odds ratio* (dose 1: aOR 3,92; dose 2: aOR 2,72; dose 3: aOR 3,86; dose 4: aOR 3,35), mas perdeu significância estatística.

A Janssen apresentou dados de forma ainda mais expressiva quanto à frequência de ESAVI em todas as doses em que foi registrada, mas com quantidades muito baixas de administração para alcançar significância estatística nas doses 1 (aOR 5,43) e 3 (aOR 1,84). Entretanto, dose 4 (aOR 5,93) representou um quarto das doses administradas e, não só obteve significância, quanto a maior força de associação com o desfecho, em comparação à CoronaVac (aOR 5,93), que é consistente com a alta

reatogenicidade sistêmica desta plataforma devido a ativação intensa e sustentada da via TLR9/MyD88 e a liberação massiva de citocinas pró inflamatórias^{34,68,69}.

A vacina que manteve significância estatística em todas as doses foi a Pfizer. A análise da regressão por dose da Pfizer demonstra previsibilidade e constância na reatogenicidade, mas com uma interpretação aprofundada na dose 3. A Pfizer apresentou uma mudança perceptível nesta etapa, com o maior aOR observado entre todas as doses (aOR 4,75) e com um intervalo de confiança que chama a atenção pela sua extensão, indicando baixa precisão da estimativa. Este efeito é provavelmente decorrente do reduzido número de indivíduos vacinados com CoronaVac nesta etapa, limitando a estabilidade do modelo e a precisão da magnitude de efeito estimada. Este cenário reduz a robustez da comparação estatística direta entre as plataformas, mas também corrobora o comportamento do reforço com vacina de mRNA em regime heterólogo, que tende a induzir resposta inflamatória mais intensa^{41,48,68,77}.

Das covariáveis analisadas, apenas idade e sexo biológico apresentaram consistência ao longo do seguimento, ambos como fator de proteção.

A idade manteve associação em todas as doses (dose 1: aOR 0,77; dose 2: aOR 0,84; dose 3: aOR 0,81; dose 4: aOR 0,79), reduzindo, de forma modesta, mas constante, a chance de ESAVI a cada ano adicionado, se comportando como fator de proteção ao reduzir a chance de ESAVI à medida que a idade aumentava. Da mesma maneira, em estudo de monitoramento de vacinas mRNA, a reatogenicidade foi maior em participantes com menos de 45 anos e declinou progressivamente com a idade, estando a menor frequência de eventos nos participantes com 65 anos ou mais⁶⁵.

Além disso, estudos de segurança de vacina de mRNA e vetor viral demonstraram que adultos jovens apresentavam maior frequência de eventos adversos sistêmicos, enquanto indivíduos idosos, de 60 anos ou mais, relatavam menos eventos adversos^{64,93}. Meta-análise comparativa de

segurança de cinco vacinas contra COVID-19, apresentou, de forma consistente, maior risco, com aumento de cerca de 10,0% de eventos locais e de 18,0% em eventos sistêmicos em jovens, quando comparado a idosos⁹⁴. Este fenômeno pode ser observado também em outros tipos de vacina. Por exemplo, a eficácia da vacina de influenza apresenta uma queda expressiva quando a idade é comparada. Enquanto para um jovem a eficácia está entre 70 e 90,0%, em idosos essa predição fica entre 30 e 50,0%, o que Hou et al⁵⁸ atribui ao processo de redução de células T e B *naives*.

Esta alteração na resposta imune relacionada à idade se deve ao processo de imunossenescência. Com o avanço da idade alterações fisiológicas alteram o perfil imunológico, neste caso, alterações que implicam diretamente na forma de responder ao estímulo vacinal^{57,58,95}. O envelhecimento altera o perfil hematopoiético e assim, também altera a linhagem B. Com a diminuição na geração de progenitoras linfoides e aumento na linhagem mieloide, decorre em menos progenitoras B, menos B *naive* e, conseqüentemente, a diversificação do conjunto de receptores B fica menor e a produção de anticorpos específicos também, e menos produção de citocinas relacionadas com uma resposta humoral intensa^{57,58}.

Dessa forma, a imunossenescência além de implicar na capacidade de resposta adequada a novos antígenos, como vírus e vacinas, reduz a magnitude da cascata inflamatória aguda e conseqüentemente, menor produção de TNF- α , IL-1 e IL-6⁶⁹, interferindo diretamente na imunogenicidade, o que é coerente com os achados de que quanto maior a idade, menor a chance de relatar ESAVI por refletir uma dissociação entre a inflamação crônica basal (*inflammaging*) e a resposta inflamatória aguda induzida por vacinas⁷⁶. Esta dissociação pode apresentar implicações críticas, uma vez que menor reatogenicidade em idosos não indica melhor tolerabilidade, mas pode sinalizar uma resposta imune subótima, podendo ser necessária estratégia vacinal direcionada^{58,76}.

O sexo masculino esteve associado com a diminuição até pela metade da chance de ESAVI nas doses 1, 2 e 3 (dose 1: aOR 0,50; dose 2: aOR 0,62; dose 3: aOR 0,54). Na dose 4 (aOR 0,78) a associação manteve a

direção protetora, com magnitude atenuada. A observação da diferença de relato de ESAVI entre homens e mulheres é recorrente na literatura. O risco maior em mulheres foi descrito em meta-análise de vacinas sazonais de influenza com 34 mil adultos, considerando 18 ensaios clínicos⁹⁶. Os autores mostraram que o risco de reações no local de aplicação foi cerca de 30–40% maior em mulheres e o risco de reações sistêmicas cerca de 25–27% maior⁹⁶. Em estudos com vacina de mRNA contra COVID-19 a maior frequência de eventos adversos entre mulheres também foi observada^{97,98}. Na presente pesquisa, o sexo masculino esteve associado a até 50% de redução na chance de relatar ESAVI, em comparação às mulheres.

O dimorfismo sexual interfere na resposta imune tanto por questões hormonais, quanto genéticas. Enquanto o estrogênio aumenta a expressão de TLRs, MHC e coestimuladores em células apresentadoras de antígeno, eleva a produção de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , IL-6), favorecendo a ativação e proliferação de linfócitos T e B e a polarização de respostas do tipo Th1, conseqüentemente, uma resposta inflamatória^{56,96,99}. Por outro lado, a testosterona está associada à redução da produção de citocinas inflamatórias e à menor ativação de células T, agindo de forma imunossupressora^{96,99}.

A resposta imune das mulheres também demonstra maior ativação inata e adaptativa, em parte pela expressão aumentada TLR7, gene localizado no cromossomo X, que pode escapar parcialmente da inativação. Cerca de 15% dos genes ligados ao X podem escapar da inativação transcricional, resultando em uma maior dosagem gênica e expressão funcional do TLR7 em células imunes femininas, como linfócitos B e células dendríticas plasmocitoides^{100,101}. Neste processo, 15-30% das células imunes femininas expressam ambas as cópias do TLR7, resultando em indivíduos hiper-responsivos por amplificarem a resposta a RNA viral e vacinas de mRNA. Esta variabilidade no padrão de escape da inativação do X pode explicar a reatogenicidade feminina possuir espectro individual, por depender da proporção de células com expressão aumentada de TLR7, mas que resulta em maior responsividade comparada aos homens^{41,70,76}.

Este processo que contribui para uma resposta imune antiviral e vacinal mais robusta em mulheres, em contrapartida, favorece maior frequência de eventos adversos pós vacinação, o que é coerente com a maior chance de relatar ESAVI entre as mulheres e, o fator protetor observado nos homens da população do estudo.

Os fatores que diferenciam a frequência de relato de sintomas físicos entre os sexos descendem de questionamentos que permeiam a literatura em diversas áreas do conhecimento. Em 1994 Barsky et al¹⁰². já mostravam que mulheres, em média, relatavam sintomas somáticos mais intensos, mais numerosos e mais frequentes do que homens, em diferentes contextos clínicos e populacionais. Também levantava a questão de que parâmetros biológicos são insuficientes para explicar a diferença entre homens e mulheres no que tocante a percepção e ou externalização de sintomas físicos. Décadas depois, em 2025, um estudo com base em dois bancos de dados de sistemas de saúde nos Estados Unidos comparou sistematicamente a prevalência de diversos conceitos de dor, entre homens e mulheres, demonstrou que para a maioria dos conceitos de dor, a prevalência entre as mulheres é maior, discutindo a importância de diferenças fisiológicas nas vias nociceptivas de percepção e modulação da percepção subjetiva e consciente de dor¹⁰³, mas apresentando também que determinantes sociais e culturais fazem parte da forma com que dor e sintomas são vivenciados e relatados.

Em humanos, características relacionadas ao sexo biológico não operam como determinantes absolutos, a forma como sintomas são percebidos, avaliados e comunicados é profundamente modulada pela construção e pela performance de gênero¹⁰⁴. A partir de uma perspectiva sociológica e filosófica, gênero não é um atributo intrínseco à natureza humana, mas uma construção social, histórica e performática, por meio de conjuntos de normas, expectativas e papéis socialmente produzidos e validados na vivência das pessoas por meio de expressões corporais, emocionais e de discurso, atribuídos a partir do sexo biológico^{105,106}.

Zanello et al.¹⁰⁷ aborda como a forma de vivenciar e narrar o sofrimento físico é influenciada profundamente por valores e ideais de gênero, ou seja, para mulheres essa experiência é mais relacionada com a dificuldade de atender expectativas de cuidar, enquanto para homens, mais frequentemente, o adoecimento é relacionado à prejuízos na produtividade e, conseqüentemente, na quebra do ideal de masculinidade hegemônico. Dessa forma, a experiência e a expressão do adoecimento são influenciada, construída dentro da socialização de gênero, estando então pré-definido, com base no gênero, quais manifestações de sofrimento são legítimas e estimuladas, ou reprimidas para homens e mulheres¹⁰⁷. Assim, as diferenças de relato de ESAVI observadas entre mulheres e homens não podem ser atribuídas apenas ao dimorfismo biológico da resposta inflamatória e da nocicepção, mas também a essas normas de gênero que estruturam a percepção do corpo e a aceitabilidade social de expressar e registrar sintomas.

As demais variáveis analisadas apresentaram associações pontuais, sugerindo que sua influência na reatogenicidade dependa de contexto.

A raça/cor preta apresentou fator de proteção no regime primário, em comparação com participantes brancos. A associação de que pessoas pretas relatem menos eventos adversos pós vacinação foi observada de forma sistemática em uma coorte digital de 19.586 adultos nos Estados Unidos que analisou o relato de eventos adversos após vacinação com mRNA e vetor viral¹⁰⁸. O modelo multivariado deste estudo demonstrou menor chance de pessoas pretas relatarem evento adverso (aOR 0,7) em comparação a pessoas brancas. Resultados semelhantes aos demonstrados no presente estudo, onde a os aOR nas doses 1 e 2 foram de 0,72 e 0,79.

Estudos com abordagem genética na resposta imune às vacinas contra COVID-19 trazem que variações gênicas entre indivíduos decorrem em reatogenicidade diferentes. Os genes do sistema HLA são responsáveis por codificar as proteínas apresentadoras de antígenos, dessa forma, a depender do alelo HLA específico herdado por um indivíduo, a eficiência na

apresentação de antígenos interfere em toda a cadeia de resposta imune. Alelos específicos identificados e classificados quanto à afinidade para peptídeos (HLA-DQB1*06:04 e HLA-DQB1*05:02) na vacina Pfizer demonstraram que, quanto maior a afinidade, mais eficiente a apresentação de antígeno e chance 13,0% maior de uma melhor imunogenicidade^{109,110}. Por outro lado, a expressão do alelo de menor afinidade tende a uma apresentação de antígeno comprometida e uma chance de 21,0% de apresentar uma imunogenicidade ruim¹⁰⁹.

O gene IGHV1-69, responsável por codificar o epítipo de anticorpos, é outro mecanismo genético apontado que interfere quanto ao repertório de anticorpos anti-SARS-CoV-2¹¹⁰. Dessa forma, o polimorfismo deste gene afeta a expressão desse nas células B, e assim pode interferir no quão variado é o repertório de anticorpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2¹⁰⁹.

Estas variações ocorrem devido a diversos fatores, incluindo fatores evolutivos e adaptativos decorrentes da pressão evolutiva que a interação com patógenos promove no sistema imune⁸. Não defendem a existência biológica de raça entre humanos, não determinam diferenças biológicas por cor de pele, mas refletem ao resultado de histórias demográficas e evolutivas distintas. O próprio alinhamento de raça, que é um conceito completamente social com fatores biológicos¹¹¹ caracteriza uma extrapolação, além de que, as frequências dessas expressões não são de alta prevalência em nenhum dos cenários analisados. Dessa forma, a plausibilidade biológica não apresenta sustentação para os achados da pesquisa.

A compreensão do mecanismo pelo qual a autodeclaração de raça/cor preta atua como fator protetor estatístico no relato de ESAVIs demanda estudos adicionais. No contexto brasileiro, dada a insuficiência da plausibilidade puramente imunogenética para justificar tal proteção clínica de forma generalizada, levanta-se a hipótese de que essa menor notificação seja modulada por determinantes sociais em saúde. A literatura aponta que barreiras de acesso e diferenças históricas na percepção e exteriorização da

dor frente ao sistema de saúde atuam, possivelmente, como vieses socioculturais de subnotificação¹¹²⁻¹¹⁴.

A análise do índice de massa corporal da população de estudo apresentou a obesidade como fator de proteção nas doses 3 (aOR 0,70) e na dose 4 (aOR 0,65), quando comparado com participantes eutróficos. No regime primário não alcançou significância estatística, mas a direção dos dados indicou proteção em todas as doses.

Do ponto de vista clássico do mecanismo biológico, a obesidade causa um desequilíbrio imunológico desencadeado pelo excesso de tecido adiposo. A expansão desse tecido não é acompanhada por vascularização e há falta de oxigênio. Essa hipoxia ativa o fator de transcrição *Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha* (HIF-1 α), mecanismo que ativa genes regulatórios, que entre os efeitos compensatórios, envolve a produção da quimiocina *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) que altera o gradiente e monócitos migram na direção do gradiente^{59,115}. O sítio em hipoxia causa a ativação dos monócitos e assim desencadeando uma cascata inflamatória que retroalimenta pelas sinalizações e citocinas inflamatórias, mantendo então um estado inflamatório crônico e mediado por de IL-6 e por TNF- α , que saturado, poderiam não apresentam a resposta adequada quando o organismo é exposto a um antígeno vacinal^{59,115}. Dessa forma, os achados da pesquisa não encontram na literatura sustentação para plausibilidade biológica para obesidade como fator de proteção para ESAVI, sendo necessário estudos específicos para inferências a respeito dessa associação.

Regressão Por ESAVI

Para a análise dos perfis clínicos de ESAVI, optou-se por um modelo de regressão logística multivariada em que as covariáveis foram inseridas estritamente para controle de confundimento. O objetivo primário desta modelagem foi isolar o efeito intrínseco de cada plataforma vacinal na indução de padrões específicos de sintomas, independentemente das

características individuais dos participantes. Dessa forma, tais variáveis atuaram como fatores de ajuste para assegurar a validade interna do modelo, permitindo que a discussão se concentrasse na magnitude das associações das vacinas.

Para a análise de frequência ao escalonar quais os sintomas mais frequentes em cada vacina, padrões de sintomas foram agrupados nos perfis clínicos da regressão, permitindo aprofundar o entendimento da relação vacina e reatogenicidade ao demonstrar que vacinas tendem a induzir sintomas diferentes. Dos seis perfis clínicos de ESAVI, apenas o perfil dermatológico não teve significância estatística, todos os outros apresentaram associação das vacinas com maior chance de relatar ESAVI.

O perfil musculoesquelético, composto pelos sintomas mialgia, artralgia, fadiga e calafrios, apresentou associação com vacinas de maior magnitude do estudo. Verifica-se que este perfil está fortemente associado às vacinas de vetor viral, especificamente Janssen (aOR 9.85) e AstraZeneca (aOR 6.27). Achados semelhantes foram descritos por Al Khames Aga et al¹¹⁶, que observaram fadiga em 26,0% e mialgia em 38,8% de trabalhadores da saúde vacinados com a AstraZeneca. Na Bulgária, fadiga, cefaleia e dores musculares/articulares foram os eventos sistêmicos mais comuns e ocorreram em 59,7% de vacinados com mRNA (Pfizer/Moderna) e em 89,4% com vacinas de vetor viral (AstraZeneca/Janssen)¹¹⁷. No ensaio ENSEMBLE, Sadoff³⁶, demonstraram que a reatogenicidade sistêmica, com apresentação de fadiga, cefaleia e mialgia, foi mais intensa no grupo que recebeu a vacina do que no grupo placebo¹¹⁸.

A plausibilidade biológica para essa magnitude elevada reside nos fenômenos de *priming* imunológico ou imunidade treinada, já discutido anteriormente, que amplifica a resposta inflamatória a vetores virais e se traduz em maior intensidade de sintomas musculoesqueléticos^{34,68}.

A associação do perfil cefaleia com vetores virais, Janssen (aOR 5,47) e AstraZeneca (aOR 3,94), pode estar relacionada à ativação do eixo neuroinflamatório. Em contraste, a vacina Pfizer apresentou magnitude menor (aOR 2.72) em comparação aos vetores virais¹¹⁷. Esse padrão de

reatogenicidade que está em consonância com documentos oficiais da Agência Europeia de Medicamentos¹¹⁹.

A fisiopatologia indica que o IL-1 β e TNF- α podem atravessar a barreira hematoencefálica através de transportadores específicos e ativam micróglia cerebral. Este processo resulta na liberação de mediadores neuroinflamatórios, como óxido nítrico e prostaglandinas, que sensibilizam nociceptores trigeminais e induzem vasodilatação meníngea, resultando em cefaleia de padrão inflamatório^{69,81,120}.

Embora a plataforma de mRNA também ative esse eixo, a magnitude superior dos vetores virais pode ser corroborada por vias de sinalização distintas, conforme já discutido anteriormente para a via TLR9/MyD88 em comparação à via TRIF/IRF7 das vacinas de mRNA.¹¹⁸

No perfil gastrointestinal, composto por náusea, vômitos, diarreia e falta de apetite, verifica-se uma associação de elevada magnitude e notável consistência entre as vacinas de vetor viral, AstraZeneca (aOR 4.53), e Janssen (aOR 4.51). No conjunto das vacinas de vetor viral, sintomas como náusea/vômitos, diarreia e redução de apetite foram mais frequentes do que em vacinas mRNA¹¹⁷. Na AstraZeneca, os sintomas mais comuns incluíram febre moderada, dores musculares, fadiga, cefaleia e calafrios. Com relatos também de diarreia e perda de apetite⁹³.

Esse padrão de reatogenicidade é corroborado pela literatura, que indica uma frequência significativamente superior de sintomas como náuseas, vômitos e redução de apetite em vacinas de vetor viral quando comparadas às de mRNA e vírus inativado^{117,121}. A paridade observada entre as aOR dos dois vetores virais sugere um perfil de reatogenicidade convergente entre estas plataformas, cuja plausibilidade foi discutida na seção de ocorrência e incidência, fundamenta-se na resposta inflamatória sistêmica^{30,34,64}.

No perfil dor local, Janssen apresentou a maior associação (aOR 4.92), seguida por Pfizer (aOR 4.55) e AstraZeneca (aOR 2.98). Esta magnitude sugere que a dor local reflete a robustez da resposta inflamatória, que desencadeia o aumento na produção e liberação de citocinas pró

inflamatórias que promovem vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de neutrófilos e monócitos.

Este processo que sensibiliza nociceptores periféricos, resultando em maior percepção de dor no local da injeção. A maior associação da Janssen e a Pfizer pode refletir particularidades de suas formulações, como a concentração de partículas virais ou as propriedades inflamatórias intrínsecas das nanopartículas lipídicas (LNPs) ^{33,69,81}.

Outros fatores farmacotécnicos que podem estar relacionados à dor no local da injeção incluem a concentração de partículas imunogênicas, o sistema de entrega antigênica e a presença de componentes com propriedades inflamatórias intrínsecas à formulação. Nas formulações da Pfizer, o polietilenoglicol (PEG) é utilizado principalmente para estabilizar as LNPs, prolongando o tempo de circulação e reduzindo o reconhecimento pelo sistema imune antes da endocitose. No entanto, PEG não é imunologicamente inerte e pode induzir a formação de anticorpos anti-PEG que potencialmente ativam o sistema complemento¹²², o que pode induzir reações de hipersensibilidade que mimetizam reações alérgicas clássicas.

A presença de anticorpos anti-PEG, especialmente IgG e IgM, pode levar à ativação do complemento pela via clássica resultando em reações conhecidas como Pseudoalergia Relacionada à Ativação do Complemento (CARPA). Diferente das reações mediadas por IgE, a CARPA induz a liberação de anafilatoxinas (C3a e C5a), que promovem diretamente a vasodilatação, o edema e o prurido¹²³⁻¹²⁵. Assim, a presença do PEG nas LNPs pode causar reações locais por meio dessa ativação imunológica específica, embora essas reações sejam geralmente leves e autolimitadas¹²⁶.

Em síntese, estes achados sugerem que diferentes plataformas vacinais ativam circuitos fisiológicos específicos: vetores virais induzem resposta neuroinflamatória intensa, resultando em sintomas musculoesqueléticos e cefaleia, enquanto a mRNA cria microambiente inflamatório local complexo. Estes achados sugerem que a reatogenicidade não é um fenômeno uniforme, mas conjunto de síndromes que refletem vias moleculares distintas^{33,69}.

Determinantes do Perfil Não-reatogênico

Ao longo do seguimento, foi observado que 21% dos participantes permaneceram consistentemente sem relatar quaisquer sintomas pós-vacinação, sendo então considerados dentro do perfil não-reatogênico.

A análise de probabilidade de recorrência de ESAVI condicionada ao histórico da dose anterior, revelou um indicio padrão biológico. Em todas as transições analisadas (D1→D2, D2→D3 e D3→D4), o valor de $p < 0,001$ indicou que existe uma associação estatisticamente significativa entre o histórico e o desfecho atual, de modo que indivíduos que não apresentam uma resposta reatogênica a uma dose têm uma probabilidade maior de repetir esse padrão nas doses subsequentes, independentemente da plataforma.

A partir da possibilidade de haver suscetibilidade individual para a ausência de sintomas, as inferências dependeriam da caracterização deste grupo. Estratificando os 1054 participantes não-reatogênicos, foi observado que a maioria completou o regime primário (67,2%) e a adesão declinando nas doses de reforço, para 24,7% e 7,6%. Quanto à exposição vacinal, 59,8% receberam exclusivamente CoronaVac, enquanto 27,0% foram expostos a pelo menos uma dose de Pfizer e 13,2% a vacinas de vetor viral (AstraZeneca ou Janssen).

Dessa forma, embora a menor exposição e o uso da plataforma de vírus inativado, reconhecidamente menos reatogênica, possam ter influenciado o aumento de não-reatogênicos, a presença de mais de 40% de indivíduos que não relataram ESAVI mesmo após doses de mRNA ou vetor viral motivou a realização de uma regressão logística multivariada para identificar preditores independentes deste perfil.

A opção estratégica de utilizar a plataforma de mRNA como referência na análise do perfil assintomático permitiu evidenciar o contraste tecnológico entre as vacinas, uma vez que a Pfizer apresentou maior potencial de interferir no perfil não reatogênico, como observado no presente estudo. Das vacinas analisadas, a CoronaVac apresentou fator de proteção na

manutenção do perfil assintomático, com chance 3,17 vezes maior (aOR=3,17; IC 95%: 2,37–4,25; $p < 0,001$) de sustentar a ausência de ESAVI em comparação a Pfizer. Esta observação converge com os dados de Munro et al.⁷³ e Palacios et al.¹²⁷, que apontam menor frequência de manifestações sistêmicas em vacinas de vírus inativado em comparação a outras plataformas. Em contrapartida, o vetor viral atuou como fator de risco para o perfil assintomático (aOR = 0,68; IC 95%: 0,52–0,89; $p=0,006$), alinhando-se ao potencial reatogênico sistêmico descrito para esta plataforma por Munro et al.⁷³.

A análise da exposição analisou a influência da quantidade de doses recebidas no perfil não-reatogênico e, mostrou que o potencial de o indivíduo permanecer assintomático é atenuado a cada nova exposição (aOR = 0,44; IC 95%: 0,36–0,52; $p < 0,001$), sugerindo que a reatogenicidade é um fenômeno dinâmico e cumulativo. O sexo masculino se mostrou como fator de proteção, dobrando a chance de permanecer assintomático (aOR=2,06; IC95%: 1,71-2,47; $p < 0,001$), em comparação com sexo feminino. Idade, aqui analisada em anos, também se apresentou como fator de proteção (aOR =1,02; IC95%:1,02–1,03; $p < 0,001$).

Estes perfis distintos são conceituados na literatura como indivíduos reatogênicos (sintomáticos) e não-reatogênicos (não apresentaram sintomas pós vacinação), que se mantêm sem apresentar sintomas, mesmo que expostos a múltiplas doses^{78,128}. Com base em estudos de sistemas imunológicos, esse fenômeno tem sido descrito em contexto de variação interindividual da resposta imune inata e de vias inflamatórias de reconhecimento e sinalização, que podem estabelecer limiares distintos de ativação inflamatória⁷⁸. A individualidade da imunidade inata é multifatorial, onde variações genéticas em TLRs/HLA modulam reconhecimento de PAMP/DAMP e variações em genes de enzimas reguladoras dos macrófagos, como STAT1, IRF7, NF- κ B, determinam de forma epigenética na quantidade de TNF e IL-6 produzidas e liberadas^{129,130}. Importante ressaltar que a ausência de sintomas não implica em uma resposta imune deficiente,

indivíduos não reatogênicos mantêm capacidade de produção de anticorpos e ativação celular¹³¹.

Das frequências foi possível observar que a maioria dos não-reatogênicos apresentou uma menor exposição às vacinas, o que poderia atenuar a chance de apresentar ESAVI, além de que, a maioria dos não-reatogênicos foi exposto somente à CoronaVac, que se apresenta como a menos reatogênica²⁵. Dessa forma, os dados descritivos sugerem que a baixa adesão vacinal e a exposição à plataforma vacinal menos reatogênica possa ter influenciado no aumento de não-reatogênicos na população. Entretanto, os 27,0% e 13,2% de participantes não-reatogênicos que receberam vetor viral ou mRNA motivaram a realização de uma regressão logística multivariada ajustada por plataforma vacinal, sexo e idade para identificar preditores independentes associados à ausência de ESAVI. Nesse modelo, a exposição exclusiva a vacinas de vírus inativado esteve associada a maior chance de não apresentar ESAVI em comparação à plataforma de mRNA (aOR = 3,17; IC 95%: 2,37–4,25), enquanto o uso de vetor viral se associou a menor chance de ausência de ESAVI (aOR = 0,68; IC 95%: 0,52–0,89; ambos $p < 0,01$). Participantes com maior número de doses apresentaram redução progressiva na chance de permanecer não-reatogênicos (aOR = 0,44 por dose adicional; IC 95%: 0,36–0,52; $p < 0,001$), enquanto sexo masculino e maior idade mostraram-se fatores associados à ausência total de ESAVI ao longo do seguimento (aOR = 2,06 para homens e 1,02 por ano de idade; $p < 0,001$ para ambos).

Apesar de estudos de coorte e vigilância ativa descreverem que uma parcela dos indivíduos não relata qualquer evento adverso após a vacinação^{97,98,108,121}, não foram identificados trabalhos que descrevessem de forma sistemática, em esquemas dinâmicos como homólogo e heterólogo e com diversas plataformas, comparando um grupo assintomático com grupo com ESAVI recorrentes, o que sugere que a caracterização desses perfis na presente pesquisa seja uma contribuição original para a compreensão de variabilidade interindividual na reatogenicidade vacinal.

Dessa forma, os resultados indicam que o histórico vacinal exerce papel determinante na reatogenicidade, modulando a resposta inflamatória além do efeito específico da vacina administrada em cada etapa. Esse achado tem implicações práticas relevantes, ao sugerir que a predição da ocorrência de ESAVI deve considerar não apenas a plataforma da dose atual, mas também o regime primário utilizado. Essas observações juntamente com a análise estratificada por regime e dos fenômenos de inversão do padrão reatogênico na dose 3, quanto ao contexto de reforço heterólogo com Pfizer e as evidências de maior reatogenicidade em esquemas heterólogos, sugerem que a reatogenicidade é modulada pelo histórico vacinal, preparo imunológico e potencial específico de cada vacina^{48,87,89}.

Limitações do Estudo

Trata-se de estudo observacional de fase IV, conduzido em contexto de mundo real, o que, por sua natureza, não permite estabelecer relações de causalidade direta entre exposição vacinal e ocorrência de eventos adversos, limitando-se à identificação de associações estatísticas.

As limitações deste estudo dizem respeito, principalmente, ao viés de seleção associado ao perfil da coorte. O estudo SEVACoV-PRO é composto por profissionais de saúde recrutados em centros específicos, o que configura uma amostra de conveniência e reduz a validade externa dos achados, demandando cautela em generalização dos achados para a população geral. Essa estratégia de recrutamento foi determinada por questões éticas e de viabilidade próprias de estudos de fase IV em contexto pandêmico, como a priorização da vacinação em profissionais de saúde, a maior exposição ocupacional e a maior facilidade de adesão e seguimento em ambientes de trabalho já organizados.

A natureza autorreferida da coleta dos dados sobre ESAVI também configura uma limitação do estudo, assim como o viés de memória a que os resultados estão sujeitos pelo espaço de tempo entre as etapas da vacinação e as visitas de acompanhamento, possibilitando subnotificação ou imprecisões nos relatos de ESAVI.

A ausência de um grupo controle robusto formado por profissionais não vacinados alterou a *baseline* utilizada na pesquisa, o que pode distorcer os resultados por não partir da não reatogenicidade, mas de uma baixa reatogenicidade. A alta adesão vacinal entre os profissionais da saúde nos centros que compuseram a coorte, somado ao baixo engajamento de não vacinados na participação do estudo, direcionaram e determinaram a modelagem adotada nas análises.

7 CONCLUSÕES

A análise dos fatores associados à ocorrência de ESAVI não graves na coorte SEVACoV-PRO permitiu concluir que a vacina é o principal preditor independente do desfecho. Os modelos de regressão logística multivariada, estratificados por dose, demonstraram que, após o ajuste por covariáveis sociodemográficas, ocupacionais e clínicas, as vacinas de vetor viral (Janssen e AstraZeneca) e de mRNA (Pfizer) apresentaram magnitudes de associação significativamente superior à plataforma de vírus inativado (CoronaVac).

Além disso, a investigação da dinâmica dos esquemas vacinais permite afirmar que a intercambialidade de vacinas e a transição para esquemas de reforço heterólogos induziu alterações significativas nos padrões de reatogenicidade. Este achado, original, possibilitado devido à especificidade do regime vacinal brasileiro, sugere que as nuances da reatogenicidade são influenciadas não apenas pela plataforma vacinal, mas pela combinação dos fatores: intercambialidade de vacinas, interação entre fatores biológicos e alteração de esquemas (homólogos para heterólogos).

Tais evidências são fundamentais para fortalecer e qualificar a comunicação em saúde, combatendo a desinformação e mitigando a hesitação vacinal mediante dados de segurança baseados em evidências de mundo real.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/31-12-2019>
2. Daly RA, Roux S, Borton MA, Morgan DM, Johnston MD, Booker AE, et al. Viruses control dominant bacteria colonizing the terrestrial deep biosphere after hydraulic fracturing. *Nat Microbiol*. 3 de dezembro de 2018;4(2):352–61. doi:10.1038/s41564-018-0312-6
3. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment. *New England Journal of Medicine*. 20 de fevereiro de 2020;382(8):692–4. doi:10.1056/nejmp2000929 PubMed PMID: 31978293.
4. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/30-01-2020>
5. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/05-05-2023>
6. Foskett JK. Structures of CALHM channels revealed. *Nat Struct Mol Biol*. 21 de março de 2020;27(3):227–8. doi:10.1038/s41594-020-0391-y
7. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* (1979). 27 de março de 2020;367(6485):1444–8. doi:10.1126/science.abb2762

8. Casadevall A, Pirofski L. The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 1º de outubro de 2003;1(1):17–24. doi:10.1038/nrmicro732
9. Hallal PC. SOS Brazil: science under attack. *The Lancet*. 30 de janeiro de 2021;397(10272):373–4. doi:10.1016/S0140-6736(21)00141-0 PubMed PMID: 33493436.
10. Kupek E. Avoidable COVID-19-related deaths and hospitalizations in Brazil, 2020–2023. *Am J Public Health*. 2023;113(12):1376–9. doi:10.2105/AJPH.2023.307405
11. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/covid-19/vacinacao>
12. De M, Soares JB, Matos A, Oliveira S, Moreira DC. O IMPACTO DAS FAKE NEWS NA HESITAÇÃO VACINAL E COBERTURA VACINAL CONTRA A COVID-19, EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA: RECIMA21 - Revista Científica - ISSN 2675-6218. 5 de dezembro de 2024;5(12):e5126016–e5126016. doi:10.47820/RECIMA21.V5I12.6016
13. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Deaths [Internet]. 2025. Disponível em: <https://ourworldindata.org/covid-deaths>
14. Santos Domingues CMA. Desafios para a realização da campanha de vacinação contra a COVID-19 no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2021;37(1):e00344620. doi:10.1590/0102-311X00344620 PubMed PMID: 33440416.
15. Ministério da Saúde. Vacinômetro COVID-19 [Internet]. 2021. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19
16. European Medicines Agency (EMA); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19: “mix-and-match” approach [Internet]. 2021 [citado 13 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-recommendations->

heterologous-vaccination-courses-against-covid-19-mix-match-approach

17. Marchevsky NG, Li G, Aley P, Costa Clemens SA, Barrett JR, Belli-Rammerstorfer S, et al. An exploratory analysis of the response to ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in males and females. *EBioMedicine*. 1º de julho de 2022;81. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104128 PubMed PMID: 35779491.
18. Silva MSO, Sotelo GM, Fernandes F de P, Valentim L de A, Paula MS de, Quaresma TC, et al. Epidemiological Evaluation of Events Allegedly Attributable to COVID-19 Vaccination: A Cross-Sectional Study in the Brazilian Amazon. *Pharmaceuticals* 2024, Vol 17,. 26 de fevereiro de 2024;17(3). doi:10.3390/ph17030304
19. Laks M, Cepedes JG, Rosa A da S, Medeiros EA. EP-110 - INFLUÊNCIA DA VACINAÇÃO PARA COVID-19 EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA BRASILEIRA. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2024;28:104034. doi:10.1016/j.bjid.2024.104034
20. Santos SRO, Santos E de A, Nascimento PCM do, Ramos TCA, Fernandes LG. Casos de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização da vacina contra a COVID-19 no estado do Amazonas. *CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES*. 11 de novembro de 2024;17(12):e12568–e12568. doi:10.55905/revconv.17n.12-122
21. Souza LA de, Cruz MR da, Fiol F de S Del. Eventos adversos pós imunização contra COVID-19 em adultos nos últimos 2 anos: revisão de escopo. *Scire Salutis*. dezembro de 2023;13(3):26–41. doi:10.6008/cbpc2236-9600.2023.003.0003
22. do Carmo Pimenta P, Geraldine VGS, de Aquino Lima TC, Tourinho FS, de Oliveira Rodrigues D, do Nascimento MC, et al. Events supposedly attributable to vaccination or immunization of COVID-19 vaccines in Brazil: a cross-sectional study. *Discover Public Health* 2025 22:1. 2 de janeiro de 2025;22(1):1-. doi:10.1186/s12982-024-00380-x
23. SILVA-SANTOS LN, SOUZA AJ, CAMPOS CA, ROCHA-SANTOS WB, SILVA-SANTOS CM, SANTOS-ALMEIDA JS, et al. Eventos adversos

- associados a coronavac em um hospital universitário. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. 2022;13(4):805. doi:10.30968/rbfhss.2022.134.0805
24. Sette A, Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol*. 7 de agosto de 2020;20(8):457–8. doi:10.1038/s41577-020-0389-z
 25. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 1º de fevereiro de 2021;21(2):181–92. doi:10.1016/S1473-3099(20)30843-4 PubMed PMID: 33217362.
 26. Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol*. 19 de abril de 2015;16(4):343–53. doi:10.1038/ni.3123
 27. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Da Silva FT. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines*. 1º de dezembro de 2019;4(1). doi:10.1038/s41541-019-0132-6 PubMed PMID: 31583123.
 28. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet*. julho de 2021;398(10296):213–22. doi:10.1016/S0140-6736(21)01429-X
 29. Zhang R, Leung KY, Liu D, Fan Y, Lu L, Chan PC, et al. Correlation of Immunogenicity and Reactogenicity of BNT162b2 and CoronaVac SARS-CoV-2 Vaccines. *mSphere*. 27 de abril de 2022;7(2). doi:10.1128/msphere.00915-21
 30. Heo JY, Seo Y Bin, Kim EJ, Lee J, Kim YR, Yoon JG, et al. COVID-19 vaccine type-dependent differences in immunogenicity and inflammatory response: BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19. *Front Immunol*. 2 de setembro de 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.975363

31. Wilder-Smith A, Mulholland K. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2 de setembro de 2021;385(10):946–8. doi:10.1056/NEJMe2111165
32. Can G, Acar HC, Aydin SN, Balkan II, Karaali R, Budak B, et al. Waning effectiveness of CoronaVac in real life: A retrospective cohort study in health care workers. *Vaccine*. abril de 2022;40(18):2574–9. doi:10.1016/j.vaccine.2022.03.032
33. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. janeiro de 2021;397(10269):99–111. doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1
34. Mendonça SA, Lorincz R, Boucher P, Curiel DT. Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. *NPJ Vaccines*. 1º de dezembro de 2021;6(1). doi:10.1038/S41541-021-00356-X PubMed PMID: 34354082.
35. Sutton N, San Francisco Ramos A, Beales E, Smith D, Ikram S, Galiza E, et al. Comparing reactogenicity of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2022;21(9):1301–18. doi:10.1080/14760584.2022.2098719 PubMed PMID: 35796029.
36. Sadoff J, others. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(23):2187–201. doi:10.1056/NEJMOA2101544
37. Wilson B, Geetha KM. Lipid nanoparticles in the development of mRNA vaccines for COVID-19. *J Drug Deliv Sci Technol*. 1º de agosto de 2022;74:103553. doi:10.1016/J.JDDST.2022.103553 PubMed PMID: 35783677.
38. Wilson B, Geetha KM. Lipid nanoparticles in the development of mRNA vaccines for COVID-19. *J Drug Deliv Sci Technol*. 1º de agosto de 2022;74:103553. doi:10.1016/J.JDDST.2022.103553 PubMed PMID: 35783677.

39. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estambouli H, Igyártó BZ. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience*. 17 de dezembro de 2021;24(12). doi:10.1016/j.isci.2021.103479 PubMed PMID: 34841223.
40. Rosenblum HG, Gee J, Liu R, Marquez PL, Zhang B, Strid P, et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect Dis*. junho de 2022;22(6):802–12. doi:10.1016/S1473-3099(22)00054-8
41. Lee J, Woodruff MC, Kim EH, Nam JH. Knife's edge: Balancing immunogenicity and reactogenicity in mRNA vaccines. *Exp Mol Med*. 1º de julho de 2023;55(7):1305–13. doi:10.1038/S12276-023-00999-X PubMed PMID: 37430088.
42. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [Internet]. 2020 [citado 14 de janeiro de 2026]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf
43. Shaffer CL. Reverse and Forward Translational Neuropharmacology in Psychiatric Drug Discovery. *Clin Pharmacol Ther*. 1º de fevereiro de 2018;103(2):193–5. doi:10.1002/CPT.901;WGROU:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 29076553.
44. MedDRA Maintenance and Support Services Organization (MSSO). Introductory Guide MedDRA Version 28.1 [Internet]. setembro de 2025 [citado 14 de janeiro de 2026]. Disponível em: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_28_1_English.pdf
45. Silva RMA, Cabral CM, Percio J, da Nóbrega MEB, Kobayashi CD, Martins AF, et al. Farmacovigilância de vacinas contra COVID-19 no

- Brasil: ações realizadas, lições aprendidas e próximos passos. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 31 de março de 2025;49:e1. doi:10.26633/RPSP.2025.1
46. da Silva RB, da Silva TPR, Sato APS, Lana FCF, Gusmão JD, Souza JFA, et al. Eventos adversos pós-vacinação contra o SARS-CoV-2 (covid-19) no estado de Minas Gerais. *Rev Saude Publica*. 29 de outubro de 2021;55:66. doi:10.11606/s1518-8787.2021055003734 PubMed PMID: 34706042.
 47. Lazarus J V., Wyka K, White TM, Picchio CA, Gostin LO, Larson HJ, et al. A survey of COVID-19 vaccine acceptance across 23 countries in 2022. *Nat Med*. 9 de fevereiro de 2023;29(2):366–75. doi:10.1038/s41591-022-02185-4
 48. Costa Clemens SA, Weckx L, Clemens R, Almeida Mendes AV, Ramos Souza A, Silveira MB V, et al. Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *The Lancet*. fevereiro de 2022;399(10324):521–9. doi:10.1016/S0140-6736(22)00094-0
 49. Polack FP, others. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(27):2603–15. doi:10.1056/NEJMoa2034577
 50. Nota Técnica nº 933/2021/CGPNI/DEIDT/SVS/MS — Ministério da Saúde [Internet]. [citado 30 de janeiro de 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2021/copy_of_notatecnica-no-933-2021-cgpni-deidt-svs-ms.pdf/view
 51. Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos. Plataforma Brasil [Internet]. 2021 [citado 14 de janeiro de 2026]. Efetividade e segurança das vacinas Covid-19 distribuídas pelo Programa Nacional de Imunização: estudo de coorte multicêntrico em profissionais de saúde. Identificador: RBR-1034tqgd. Disponível em: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-1034tqgd>

52. Primeira edição da Demografia da Enfermagem revela crescimento de postos de trabalho em todos os níveis de atenção — Ministério da Saúde [Internet]. [citado 23 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/novembro/primeira-edicao-da-demografia-da-enfermagem-revela-crescimento-de-postos-de-trabalho-em-todos-os-niveis-de-atencao>
53. Dedroogh S, Schmiedl S, Thürmann PA, Graf K, Appelbaum S, Koß R, et al. Impact of timing and combination of different BNT162b2 and ChAdOx1-S COVID-19 basic and booster vaccinations on humoral immunogenicity and reactogenicity in adults. *Sci Rep.* 1º de dezembro de 2023;13(1). doi:10.1038/S41598-023-34961-8 PubMed PMID: 37270632.
54. Ballesteros M, Souza RLP de, Sakae TM, Costa LGV da, Furlanetti L, Oliveira RS de. Post-vaccination incidence and side effects of COVID-19 in a cohort of Brazilian healthcare professionals: an internet-based survey. *Einstein (Sao Paulo).* 2022;20:eAO0067. doi:10.31744/einstein_journal/2022AO0067 PubMed PMID: 36449755.
55. Lin-Wang HT, Lemes RC, da Silva Farias E, Bajgelman MC, Franchini KG, Viana R, et al. Sequential IgG antibody monitoring for virus-inactivated and adenovirus-vectored COVID-19 vaccine in Brazilian healthcare workers. *J Med Virol.* 1º de agosto de 2022;94(8):3714–21. doi:10.1002/JMV.27782;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 35420709.
56. Haralambieva IH, Salk HM, Lambert ND, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, Warner ND, et al. Associations between race, sex and immune response variations to rubella vaccination in two independent cohorts. *Vaccine.* 7 de abril de 2014;32(17):1946. doi:10.1016/J.VACCINE.2014.01.090 PubMed PMID: 24530932.
57. Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, Grubeck-Loebenstein B, Edelman R, Sztein MB. Vaccination in the elderly: an immunological perspective.

- Trends Immunol. julho de 2009;30(7):351. doi:10.1016/J.IT.2009.05.002
PubMed PMID: 19540808.
58. Hou Y, Chen M, Bian Y, Hu Y, Chuan J, Zhong L, et al. Insights into vaccines for elderly individuals: from the impacts of immunosenescence to delivery strategies. *npj Vaccines* 2024 9:1. 10 de abril de 2024;9(1):77-. doi:10.1038/s41541-024-00874-4
 59. Gkrinia EMM, Belančić A. The Mechanisms of Chronic Inflammation in Obesity and Potential Therapeutic Strategies: A Narrative Review. *Curr Issues Mol Biol.* 1º de maio de 2025;47(5):357. doi:10.3390/CIMB47050357 PubMed PMID: 40699756.
 60. Kim HJ, Suh JH, Kim MH, Choi MG, Chun EM. Broad-Spectrum Adverse Events of Special Interests Based on Immune Response Following COVID-19 Vaccination: A Large-Scale Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine* 2025, Vol 14,. 5 de março de 2025;14(5). doi:10.3390/jcm14051767
 61. Beatty AL, Peyser ND, Butcher XE, Cocohoba JM, Lin F, Olgin JE, et al. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA Netw Open.* 1º de dezembro de 2021;4(12):e2140364–e2140364. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.40364 PubMed PMID: 34935921.
 62. Siza C, Plucinski M, Lessa FC, Campelo E, Padoveze MC, Vieira AR, et al. Antibody Response in Healthcare Workers During the SARS-CoV-2 Gamma Variant Outbreak in Manaus, Brazil. *Clinical Infectious Diseases.* 16 de setembro de 2025;81(2):239–47. doi:10.1093/cid/ciaf318 PubMed PMID: 40664396.
 63. ALMEIDA GQ, SANTOS GN, SOUSA IC, TOLEDO LK, NOBLAT AC, NOBLAT LC. Autorrelato de eventos adversos pós-vacinação contra COVID-19 por trabalhadores em saúde de um hospital universitário. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde.* 2023;14(4):914. doi:10.30968/rbfhss.2023.144.0914

64. Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines [Internet]. 2021. doi:10.1001/jama.2021.5374
65. Chapin-Bardales J, Myers T, Gee J, Shay DK, Marquez P, Baggs J, et al. Reactogenicity within 2 weeks after mRNA COVID-19 vaccines: Findings from the CDC v-safe surveillance system. *Vaccine*. novembro de 2021;39(48):7066–73. doi:10.1016/j.vaccine.2021.10.019
66. Gregory SM, Nazir SA, Metcalf JP. Implications of the innate immune response to adenovirus and adenoviral vectors. *Future Virol*. março de 2011;6(3):357. doi:10.2217/FVL.11.6 PubMed PMID: 21738557.
67. Campbell C, Leu C, Feng YCA, Wolking S, Moreau C, Ellis C, et al. The role of common genetic variation in presumed monogenic epilepsies. *EBioMedicine*. 1º de julho de 2022;81. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104098 PubMed PMID: 35679801.
68. Heinz FX, Stiasny K. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *NPJ Vaccines*. 1º de dezembro de 2021;6(1):104. doi:10.1038/S41541-021-00369-6 PubMed PMID: 34400651.
69. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Muhammad J, Khan A, Sule AA, Tirupathi R, et al. Role of Inflammatory Cytokines in COVID-19 Patients: A Review on Molecular Mechanisms, Immune Functions, Immunopathology and Immunomodulatory Drugs to Counter Cytokine Storm. *Vaccines* 2021, Vol 9,. 28 de abril de 2021;9(5). doi:10.3390/vaccines9050436 PubMed PMID: 33946736.
70. Lotfi R, Kalmarzi RN, Roghani SA. A review on the immune responses against novel emerging coronavirus (SARS-CoV-2). *Immunol Res*. 29 de junho de 2021;69(3):213–24. doi:10.1007/s12026-021-09198-0
71. ROTHMAN KJ; GS; LTL. *Modern Epidemiology*. 2008.
72. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *New England Journal of Medicine*. 8 de dezembro de 2016;375(23):2293–7. doi:10.1056/nejmsb1609216 PubMed PMID: 27959688.

73. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 18 de dezembro de 2021;398(10318):2258. doi:10.1016/S0140-6736(21)02717-3 PubMed PMID: 34863358.
74. Naito T, Tsuchida N, Kusunoki S, Kaneko Y, Tobita M, Hori S, et al. Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 or mRNA-1273 COVID-19 booster vaccinations after two doses of BNT162b2 among healthcare workers in Japan: a prospective observational study. *Expert Rev Vaccines*. 2022;21(9):1319–29. doi:10.1080/14760584.2022.2093722 PubMed PMID: 35763290.
75. Voysey M, Clemens S, Madhi S, Weckx L, Folegatti P, Aley P, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2020;397:99–111. doi:10.1016/s0140-6736(20)32661-1
76. Lv D, Hu B, Lin X, Wang R, Wu D, Long R, et al. Immunopathogenesis of patients with COVID-19: from the perspective of immune system ‘evolution’ and ‘revolution’. *Expert Rev Mol Med*. 12 de abril de 2022;24:e19. doi:10.1017/erm.2022.12 PubMed PMID: 35535759.
77. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *N Engl J Med*. 17 de março de 2022;386(11):1046–57. doi:10.1056/NEJMOA2116414 PubMed PMID: 35081293.
78. Riese P, Trittel S, Akmatov MK, May M, Prokein J, Illig T, et al. Distinct immunological and molecular signatures underpinning influenza vaccine responsiveness in the elderly. *Nature Communications* 2022 13:1. 12 de novembro de 2022;13(1):6894-. doi:10.1038/s41467-022-34487-z PubMed PMID: 36371426.
79. Eisenbarth SC, Colegio OR, O’Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory

- properties of aluminium adjuvants. *Nature*. 21 de junho de 2008;453(7198):1122–6. doi:10.1038/nature06939
80. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology* 2020 20:6. 4 de março de 2020;20(6):375–88. doi:10.1038/s41577-020-0285-6 PubMed PMID: 32132681.
81. Kraychete DC, Calasans MTDA, Valente CML. Citocinas pró-inflamatórias e dor. *Rev Bras Reumatol*. 2006;46(3):199–206. doi:10.1590/s0482-50042006000300007
82. Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *The Lancet*. 1º de janeiro de 2022;399(10319):36–49. doi:10.1016/S0140-6736(21)02718-5 PubMed PMID: 34883053.
83. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 1º de novembro de 2021;9(11):1255–65. doi:10.1016/S2213-2600(21)00357-X PubMed PMID: 34391547.
84. Marín-Hernández D, Nixon DF, Hupert N. Heterologous vaccine interventions: boosting immunity against future pandemics. *Molecular Medicine*. 1º de dezembro de 2021;27(1):54. doi:10.1186/S10020-021-00317-Z PubMed PMID: 34058986.
85. Jeon JH, Kim S, Kim SY, Shin KS, Park B, Chang S, et al. Heterologous prime-boost vaccination drives stromal activation and adaptive immunity against SARS-CoV-2 variants. *Front Immunol*. 28 de maio de 2025;16:1597417. doi:10.3389/FIMMU.2025.1597417/BIBTEX PubMed PMID: 40503231.

86. Sapkota B, Saud B, Shrestha R, Al-Fahad D, Sah R, Shrestha S, et al. Heterologous prime–boost strategies for COVID-19 vaccines. *J Travel Med.* 1º de abril de 2021;29(3):taab191. doi:10.1093/JTM/TAAB191 PubMed PMID: 34918097.
87. Klemis V, Schmidt T, Schub D, Mihm J, Marx S, Abu-Omar A, et al. Comparative immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1-nCoV-19-priming and BNT162b2 or mRNA-1273-boosting with homologous COVID-19 vaccine regimens. *Nature Communications* 2022 13:1. 11 de agosto de 2022;13(1):4710-. doi:10.1038/s41467-022-32321-0 PubMed PMID: 35953492.
88. Nguyen TT, Quach THT, Tran TM, Phuoc HN, Nguyen HT, Vo TK, et al. Reactogenicity and immunogenicity of heterologous prime-boost immunization with COVID-19 vaccine. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 1º de março de 2022;147:112650. doi:10.1016/J.BIOPHA.2022.112650 PubMed PMID: 35066301.
89. Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nature Medicine* 2021 27:9. 26 de julho de 2021;27(9):1530–5. doi:10.1038/s41591-021-01464-w PubMed PMID: 34312554.
90. Deng J, Ma Y, Liu Q, Du M, Liu M, Liu J. Comparison of the Effectiveness and Safety of Heterologous Booster Doses with Homologous Booster Doses for SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022, Vol 19,. 28 de agosto de 2022;19(17). doi:10.3390/ijerph191710752 PubMed PMID: 36078466.
91. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam JSN, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *The Lancet.* 29 de maio de 2021;397(10289):2043–6. doi:10.1016/S0140-6736(21)01115-6 PubMed PMID: 33991480.
92. Lee DY, Kang DY, Kim E, Lee SJ, Baek JH, Lee JS, et al. Adverse events of a third dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine among

- Korean healthcare workers. *Medicine*. 17 de março de 2023;102(11):e33236. doi:10.1097/MD.00000000000033236 PubMed PMID: 36930126.
93. Tran V, Nguyen HA, Le TTH, Truong T, Nguyen PT, Nguyen T. Factors influencing adverse events following immunization with AZD1222 in Vietnamese adults during first half of 2021. *Vaccine*. 2021;39:6485–91. doi:10.1016/j.vaccine.2021.09.060
 94. Wang J, Tong Y, Li D, Li J, Li Y. The Impact of Age Difference on the Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 6 de dezembro de 2021;12:758294. doi:10.3389/FIMMU.2021.758294/BIBTEX PubMed PMID: 34938287.
 95. Allen JC, Toapanta FR, Chen W, Tennant SM. Understanding immunosenescence and its impact on vaccination of older adults. *Vaccine*. 14 de dezembro de 2020;38(52):8264. doi:10.1016/J.VACCINE.2020.11.002 PubMed PMID: 33229108.
 96. Kiely M, Tadount F, Lo E, Sadarangani M, Wei SQ, Rafferty E, et al. Sex differences in adverse events following seasonal influenza vaccines: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Epidemiol Community Health* (1978). 1º de dezembro de 2023;77(12):791–801. doi:10.1136/JECH-2023-220781 PubMed PMID: 37734937.
 97. Rolfes L, Härmark L, Kant A, van Balveren L, Hilgersom W, van Hunsel F. COVID-19 vaccine reactogenicity – A cohort event monitoring study in the Netherlands using patient reported outcomes. *Vaccine*. 11 de fevereiro de 2022;40(7):970. doi:10.1016/J.VACCINE.2022.01.013 PubMed PMID: 35067381.
 98. Mori M, Yokoyama A, Shichida A, Sasuga K, Maekawa T, Moriyama T. Impact of sex and age on vaccine-related side effects and their progression after booster mRNA COVID-19 vaccine. *Scientific Reports* 2023 13:1. 7 de novembro de 2023;13(1):19328-. doi:10.1038/s41598-023-46823-4 PubMed PMID: 37935801.
 99. Jensen A, Stromme M, Moyassari S, Chadha AS, Tartaglia MC, Szoek C, et al. COVID-19 vaccines: Considering sex differences in efficacy and

- safety. *Contemp Clin Trials*. 1º de abril de 2022;115:106700. doi:10.1016/J.CCT.2022.106700 PubMed PMID: 35149232.
100. Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D, Canivet A, Grunenwald S, et al. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci Immunol*. 26 de janeiro de 2018;3(19). doi:10.1126/SCIIMMUNOL.AAP8855;WEBSITE:WEBSITE:AAAS-SITE;WGROUPE:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 29374079.
 101. Soni C, Wong EB, Domeier PP, Khan TN, Satoh T, Akira S, et al. B cell-intrinsic TLR7 signaling is essential for the development of spontaneous germinal centers. *J Immunol*. 1º de novembro de 2014;193(9):4400. doi:10.4049/JIMMUNOL.1401720 PubMed PMID: 25252960.
 102. Barsky AJ, Peekna HM, Borus JF. Somatic Symptom Reporting in Women and Men. *J Gen Intern Med*. 2001;16(4):266. doi:10.1046/J.1525-1497.2001.00229.X PubMed PMID: 11318929.
 103. Han S, Letra A, Alessandri-Bonetti A, Thomas D, Kapos FP, Sangalli L. Sex differences in pain in 2 large and diverse US databases. *Pain Rep*. 2025;11(1):e1371. doi:10.1097/PR9.0000000000001371 PubMed PMID: 41404363.
 104. Lorber J. Believing is seeing: Biology as Ideology. *Gender & Society*. 1993;7(4):568–81. doi:10.1177/089124393007004006
 105. Beauvoir S de. *O segundo sexo: volume 1 – fatos e mitos*. 3º ed. Nova Fronteira, organizador. Rio de Janeiro; 2016.
 106. Butler J. *Problemas de gênero: feminismo e subversão da identidade*. 2º ed. Civilização Brasileira, organizador. Rio de Janeiro; 2008.
 107. Zanello V, Fiuza G, Costa HS. Saúde mental e gênero: facetas gendradas do sofrimento psíquico. *Fractal (Niterói)*. dezembro de 2015;27(3):238–46. doi:10.1590/1984-0292/1483
 108. Beatty AL, Peyser ND, Butcher XE, Cocohoba JM, Lin F, Olgin JE, et al. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA Netw Open*. 1º de dezembro de 2021;4(12):e2140364–e2140364.

- doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.40364 PubMed PMID: 34935921.
109. Ke L, Feng G, Lyu K, Yin B, Fang W, Di Q. Associations between genetic variations of HLA and IGHV, vaccination schedule, and COVID-19 vaccine immunogenicity. *NPJ Vaccines*. 1º de dezembro de 2025;10(1):235. doi:10.1038/S41541-025-01284-W PubMed PMID: 41249154.
 110. Arrieta-Bolaños E, Hernández-Zaragoza DI, Barquera R. An HLA map of the world: A comparison of HLA frequencies in 200 worldwide populations reveals diverse patterns for class I and class II. *Front Genet*. 2023;14:866407. doi:10.3389/FGENE.2023.866407/FULL
 111. Munanga K. O mundo e a diversidade: questões em debate. *Estudos Avançados*. 2022;36(105):117–29. doi:10.1590/S0103-4014.2022.36105.008
 112. Gláucia M, De Lucena R, Sousa De Andrade RD. Refletindo a Condição da Mulher Negra na Formação Patriarcal-Racista do Brasil à Luz de Lélia Gonzalez. *Cadernos Cajuína*. 4 de junho de 2024;9(3):e249317–e249317. doi:10.52641/CADCAJV9I3.318
 113. Vista do RACISMO ESTRUTURAL E EXCLUSÃO URBANA NO BRASIL [Internet]. [citado 26 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://revista.ioles.com.br/boca/index.php/revista/article/view/6948/1440>
 114. Holanda SB de. *Raízes do Brasil*. São Paulo; 1936.
 115. Kern L, Mittenbühler MJ, Vesting AJ, Ostermann AL, Wunderlich CM, Wunderlich FT. Obesity-Induced TNF α and IL-6 Signaling: The Missing Link between Obesity and Inflammation—Driven Liver and Colorectal Cancers. *Cancers (Basel)*. 1º de janeiro de 2018;11(1):24. doi:10.3390/CANCERS11010024 PubMed PMID: 30591653.
 116. Al Khames Aga QA, Alkhaffaf WH, Hatem TH, Nassir KF, Batineh Y, Dahham AT, et al. Safety of COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 1º de dezembro de 2021;93(12):6588–94. doi:10.1002/jmv.27214 PubMed PMID: 34270094.

117. Rangelova V, Raycheva R, Sariyan S, Kevorkyan A. Reporting adverse events of COVID-19 vaccines: The case of Bulgaria. *PLoS One*. 2022;17. doi:10.1371/journal.pone.0269727
118. Pharmaceutical J. Safety and Efficacy of a Single Dose of Ad26.COV2.S: ENSEMBLE study results.
119. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
120. Maio G Di, Villano I, Ilardi CR, Messina A, Monda V, Iodice AC, et al. Mechanisms of Transmission and Processing of Pain: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2023, Vol 20,. 8 de fevereiro de 2023;20(4). doi:10.3390/ijerph20043064 PubMed PMID: 36833753.
121. Nachtigall I, Bonsignore M, Hohenstein S, Bollmann A, Günther R, Kodde C, et al. Effect of gender, age and vaccine on reactogenicity and incapacity to work after COVID-19 vaccination: a survey among health care workers. *BMC Infectious Diseases* 2022 22:1. 26 de março de 2022;22(1):291-. doi:10.1186/S12879-022-07284-8 PubMed PMID: 35346089.
122. Ju Y, Carreño JM, Simon V, Dawson K, Krammer F, Kent SJ. Impact of anti-PEG antibodies induced by SARS-CoV-2 mRNA vaccines. *Nature Reviews Immunology* 2022 23:3. 20 de dezembro de 2022;23(3):135–6. doi:10.1038/s41577-022-00825-x PubMed PMID: 36539526.
123. Kozma GT, Shimizu T, Ishida T, Szebeni J. Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals. *Adv Drug Deliv Rev*. 1º de janeiro de 2020;154–155(16):163–75. doi:10.1016/j.addr.2020.07.024 PubMed PMID: 32745496.
124. Estapé Senti M, de Jongh CA, Dijkxhoorn K, Verhoef JJF, Szebeni J, Storm G, et al. Anti-PEG antibodies compromise the integrity of PEGylated lipid-based nanoparticles via complement. *Journal of Controlled Release*. 1º de janeiro de 2022;341(4):475–86. doi:10.1016/j.jconrel.2021.11.042 PubMed PMID: 34890719.

125. Ibrahim M, Ramadan E, Elsadek NE, Emam SE, Shimizu T, Ando H, et al. Polyethylene glycol (PEG): The nature, immunogenicity, and role in the hypersensitivity of PEGylated products. *Journal of Controlled Release*. 1º de novembro de 2022;351(9):215–30. doi:10.1016/j.jconrel.2022.09.031 PubMed PMID: 36165835.
126. Soria A, Labella M, Doña I, Nicaise-Roland P, Chollet-Martin S, Autegarden JE, et al. Risk stratification through extensive allergy work-up in COVID-19-mRNA vaccine allergic reactions. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1º de agosto de 2023;78(8):2320–3. doi:10.1111/all.15715 PubMed PMID: 36971457.
127. Palacios R, Batista AP, Albuquerque CSN, Patiño EG, Santos J do P, Tilli Reis Pessoa Conde M, et al. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study. *SSRN Electronic Journal*. 2021. doi:10.2139/ssrn.3822780
128. Zeng Q, Yang X, Lin BY, Li YZ, Huang G, Xu Y. Immunological Findings in a Group of Individuals Who Were Poor or Non-Responders to Standard Two-Dose SARS-CoV-2 Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 1º de fevereiro de 2023;11(2):461. doi:10.3390/VACCINES11020461/S1
129. Tsang TK, Wang C, Tsang NNY, Fang VJ, Perera RAPM, Malik Peiris JS, et al. Impact of host genetic polymorphisms on response to inactivated influenza vaccine in children. *npj Vaccines* 2023 8:1. 20 de fevereiro de 2023;8(1):21-. doi:10.1038/s41541-023-00621-1
130. Zelkoski AE, Goguet E, Samuels Darcey E, Alameh MG, Said H, Pollett S, et al. Pre-Vaccination Immune Profiles and Responsiveness to Innate Stimuli Predict Reactogenicity and Antibody Magnitude Following mRNA Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 1º de julho de 2025;13(7):718. doi:10.3390/VACCINES13070718 PubMed PMID: 40733695.
131. Jorda A, Bergmann F, Ristl R, Radner H, Sieghart D, Aletaha D, et al. Association between reactogenicity and immunogenicity after BNT162b2 booster vaccination: a secondary analysis of a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 1º de setembro de

2023;29(9):1188–95. doi:10.1016/J.CMI.2023.05.028 PubMed PMID:
37244466.

APÊNDICE I - Manuscrito preparado para submissão à revista Vaccine

Factors Associated with Non-Severe Adverse Events Following COVID-19 Vaccination in Healthcare Workers in Brazil: A SEVACOV-PRO Cohort Analysis

Liliane Garcia Rufino, Djane Braz Duarte

Abstract: This retrospective cohort study investigated factors associated with non-severe Adverse Events Following Immunization (AEFI) against COVID-19 among 5,031 Brazilian healthcare workers. We analyzed 14,772 doses of inactivated virus (CoronaVac), viral vector (AstraZeneca, Janssen), and mRNA (Pfizer) vaccines using multivariate logistic regression. The vaccine type was the main independent predictor of AEFI. AstraZeneca showed consistent high reactogenicity across doses (Dose 1 aOR 3.92; Dose 4 aOR 3.35; $p < 0.001$). Janssen exhibited the highest association strength at the fourth dose (aOR 5.93; $p < 0.001$). Pfizer was consistently reactogenic across all doses. Male sex and older age were protective factors ($p < 0.001$). Clinical profiles varied by platform: viral vectors were strongly associated with systemic events (musculoskeletal, headache), while mRNA was associated with local reactions. Notably, interchangeability dynamics altered reactogenicity: participants primed with inactivated virus had significantly higher event rates (79.1%) upon receiving an mRNA booster compared to those primed with viral vectors (72.4%; $p = 0.0028$). Non-severe AEFI are predictable manifestations of specific platforms; these real-world findings are crucial to mitigate vaccine hesitancy.

Keywords: COVID-19 Vaccines; Pharmacovigilance; Adverse Events Following Immunization; Vaccine Hesitancy; Cohort Studies; Health Personnel.

Highlights

- Vaccine platform was the strongest predictor of non-severe adverse events.
- Viral vector vaccines showed the highest association with systemic symptoms.
- Heterologous mRNA boosters increased reactogenicity in inactivated-primed groups.
- Male sex and older age were consistent protective factors against reactogenicity.

1. Introduction

The rapid development and deployment of vaccines against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) represented the primary strategy to mitigate the morbidity and mortality of the COVID-19 pandemic. While Phase III clinical trials established the efficacy and safety profiles of various vaccine platforms¹⁻³, post-marketing surveillance (Phase IV) remains crucial to monitor adverse events in real-world scenarios, particularly given the unprecedented scale of mass vaccination and the implementation of diverse immunization schedules.

In Brazil, the National Immunization Program (PNI) faced unique logistical challenges⁴ that necessitated the simultaneous incorporation of vaccines based on distinct technological platforms: inactivated virus (CoronaVac/Sinovac), viral vectors (ChAdOx1 nCoV-19/AstraZeneca and Ad26.COV2.S/Janssen), and messenger RNA (BNT162b2/Pfizer-BioNTech). Consequently, the Brazilian campaign was characterized by a dynamic transition from homologous primary regimens—predominantly using inactivated virus or viral vectors—to heterologous booster doses⁵, typically with mRNA vaccines. This context created a "natural experiment" to assess the comparative reactogenicity of different platforms and the impact of interchangeability on safety profiles within the same population.

Reactogenicity, defined as the physical manifestation of the inflammatory response to vaccination, is mediated by the innate immune system's recognition of Pattern Recognition Receptors (PRRs). Different platforms trigger distinct pathways; for instance, viral vectors and mRNA vaccines are known to induce robust production of pro-inflammatory cytokines (e.g., via Toll-like receptors)⁶⁻⁸, often resulting in higher frequencies of systemic adverse events compared to inactivated virus vaccines, which generally rely on adjuvants to stimulate immunity⁹. Although non-severe Adverse Events Following Immunization (AEFI) are generally mild and self-limiting, their high frequency can

significantly impact vaccine confidence and contribute to hesitancy, leading to absenteeism among healthcare workers and reduced uptake of booster doses¹⁰.

While previous studies have described the safety profiles of individual vaccines, there is limited literature systematically comparing the reactogenicity of these four specific platforms within a dynamic, mixed-regimen scenario involving the transition from inactivated priming to mRNA boosting. This study aims to identify factors associated with the occurrence of non-severe AEFI in a cohort of Brazilian healthcare workers (SEVACOV-PRO). Specifically, we investigated the influence of vaccine platform, sociodemographic characteristics, and the interchangeability of schedules on the reactogenicity profile in a real-world setting.

2. Material and Methods

2.1. Study Design and Population

This retrospective observational study was nested within the SEVACOV-PRO multicenter cohort ("Effectiveness and Safety of COVID-19 Vaccines in Brazil"), designed to evaluate real-world vaccine performance among healthcare workers (HCWs). The study was conducted across eight reference university hospitals and health institutes in Brazil between September 2021 and December 2022. The study population consisted of HCWs aged 18 years or older who received at least one dose of a COVID-19 vaccine approved by the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA). The final analytical sample comprised 5,031 participants.

2.2. Data Collection and Vaccine Regimens

Data were collected through in-person interviews and managed using the Research Electronic Data Capture (REDCap®) platform. The analysis considered the four primary vaccines used in the Brazilian National Immunization Program (PNI): (i) Inactivated Virus: CoronaVac (Sinovac); (ii) Viral Vector: ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) and Ad26.COV2.S (Janssen); (iii) Messenger RNA (mRNA): BNT162b2 (Pfizer). Vaccination stages were categorized sequentially as Dose 1, Dose 2, Dose 3, and Dose 4, regardless of the specific product used in the primary series.

2.3. Outcome and Variables

The primary outcome was the occurrence of non-severe Adverse Events Following Immunization (AEFI), defined as any self-reported symptom temporally associated with vaccination not resulting in hospitalization or permanent disability. Symptoms were categorized into Local Reactions (pain, erythema, edema) and Systemic Reactions (headache, fever, fatigue, myalgia, arthralgia, gastrointestinal). For the analysis of clinical profiles, symptoms were aggregated into six categories: Local Pain, Other Local Reactions, Musculoskeletal, Headache, Gastrointestinal, and Systemic Dermatological. Independent variables included the vaccine platform and covariates: age, sex, race/skin color, educational level, occupation, and comorbidities.

2.4. Statistical Analysis

To identify factors associated with reactogenicity, we employed multivariate logistic regression models. First, a dose-stratified analysis was conducted to respect the temporality of events, treating each dose as an independent event. Second, a profile-based analysis evaluated the association between platforms and specific clinical phenotypes. Association magnitude was estimated using Adjusted Odds Ratios (aOR) with 95% Confidence Intervals (95% CI). All analyses were performed using R software (version 5.5.0).

2.5. Ethical Considerations

The study was approved by the National Research Ethics Commission (CONEP) under the Certificate of Presentation for Ethical Appreciation (CAAE) number 49561321.0.1001.5558. All participants provided written informed consent.

3. Results

3.1. Cohort Characteristics and Overall AEFI Incidence

The study analyzed data from 5,031 healthcare workers, comprising a predominantly female population (81.0%) with a median age of 41 years. Regarding the vaccination scheme, 14,772 doses were administered.

Table 1- Baseline characteristics of the study population

Characteristics	N = 5,031
Age (years)	
Median (Q1, Q3)	41.0 (34.0, 49.0)
Range (Min - Max)	18 - 76
Missing Data	16
Age Group, n (%)	
18-29	634 (13.0%)
30-39	1,652 (32.8%)
40-49	1,545 (30.7%)
50-59	922 (18.3%)
60-69	228 (4.5%)
70 or older	34 (0.7%)
Missing Data	16
Biological Sex, n (%)	
Female	4,075 (81.0%)
Male	951 (18.9%)
Missing Data	5
Race/Ethnicity, n (%)	
Asian	111 (2.2%)
White	2,393 (47.6%)
Indigenous	10 (0.2%)
Mixed/Brown	1,833 (36.4%)
Black	631 (12.5%)
Undeclared	35 (0.7%)
Missing Data	18
Education Level, n (%)	
High School/Technical	975 (19.4%)
Undergraduate Degree	1,200 (23.9%)
Specialization/Residency	1,926 (38.3%)
Master's Degree	587 (11.7%)
PhD	314 (6.2%)
Missing Data	29
Household Income (monthly), n (%)	
Up to 2k BRL	130 (2.9%)
> 2k to 5k BRL	1,182 (23.5%)
> 5k to 10k BRL	1,716 (34.1%)
> 10k to 20k BRL	1,059 (21.1%)
> 20k to 30k BRL	293 (5.8%)
> 30k BRL	176 (3.5%)
Missing Data	475
Professional Activity, n (%)	
Healthcare Assistance	4,605 (91.5%)
Administrative	546 (10.9%)
Teaching/Research	620 (12.3%)
BMI (kg/m ²)	
Median (Q1, Q3)	25.9 (23.2, 29.4)
Missing Data	23
BMI Classification, n (%)	
Underweight	72 (1.4%)
Normal Weight	1,999 (39.7%)
Overweight	1,810 (36.0%)
Obesity	1,127 (22.4%)
Missing Data	23 (0.5%)
Comorbidities, n (%)	
Hypertension	704 (14.0%)
Diabetes Mellitus	232 (4.6%)
Heart Disease	135 (2.7%)
Lung Disease	258 (5.2%)
Kidney Disease	20 (0.4%)

Characteristics	N = 5,031
Liver Disease	48 (1.0%)
Rheumatologic Disease	178 (3.6%)
Neoplasm	100 (2.0%)
Immunodeficiency	59 (1.2%)

The overall incidence of at least one non-severe AEFI was reported by 79.1% of participants during the follow-up period. By dose, incidence rates varied significantly: 49.3% for Dose 1, decreasing to 42.6% for Dose 2, rising to 77.0% for Dose 3 (predominantly mRNA boosters), and reaching 73.9% for Dose 4.

3.2. Predictors of Reactogenicity by Dose

In the dose-stratified multivariate analysis, vaccine platform was the strongest independent predictor of reactogenicity. Using the inactivated virus vaccine (CoronaVac) as the reference:

- Viral Vector: The AstraZeneca vaccine demonstrated high consistency, associated with increased likelihood of AEFI in Dose 1 (aOR 3.92; 95% CI 3.36–4.60) and Dose 4 (aOR 3.35; 95% CI 1.63–6.90). The Janssen vaccine, used as a booster in Dose 4, exhibited the highest point association strength (aOR 5.93; 95% CI 2.84–12.40; $p < 0.001$).
- mRNA: The Pfizer vaccine showed statistically significant reactogenicity across all doses, with aORs ranging from 2.31 to 4.75 ($p < 0.05$).

Biological characteristics acted as consistent modulators. Male sex was a protective factor, reducing the odds of reporting AEFI by approximately 40–50% across doses ($p < 0.001$). Older age showed an inverse association with reactogenicity; for every additional decade of life, the risk decreased by 16–23% ($p < 0.001$).

Table 2: Multivariable Logistic Regression Analysis of Factors Associated with AEFI by Dose

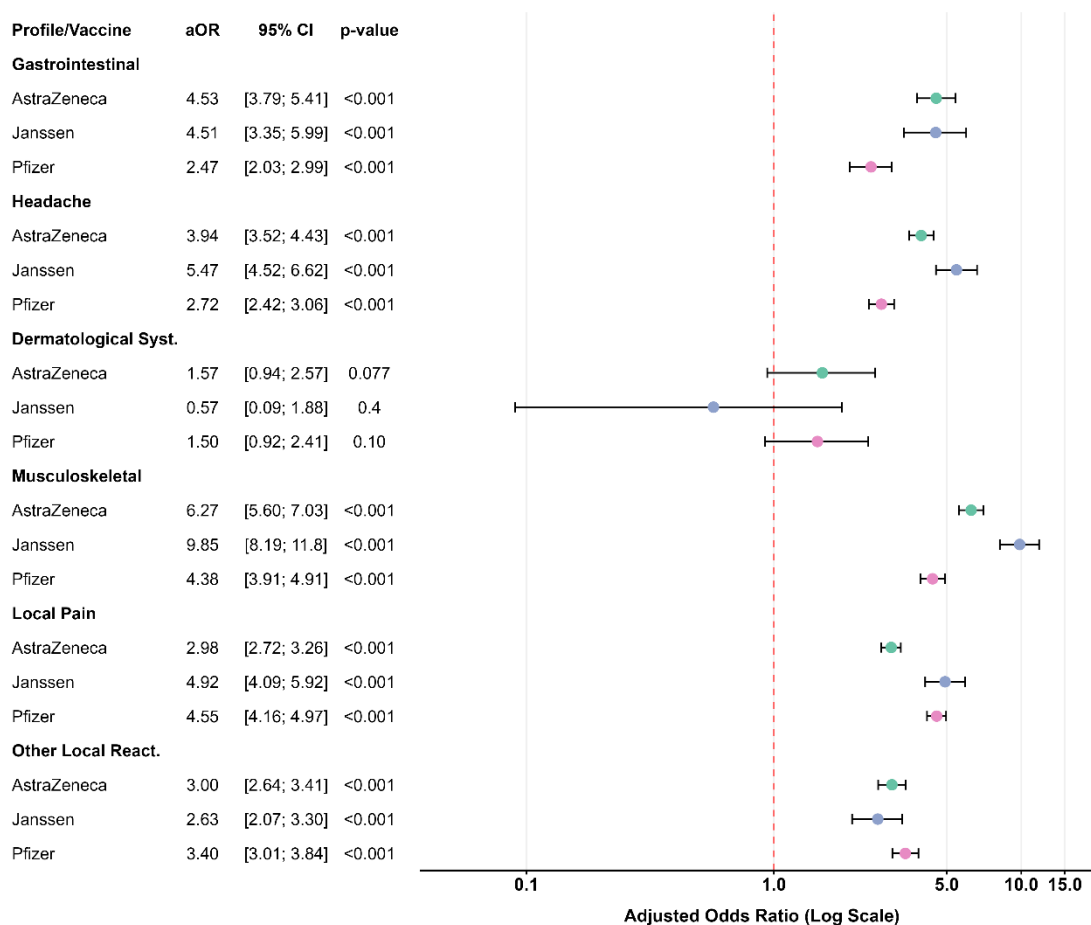
Characteristic	Dose 1 (N = 2,435)			Dose 2 (N = 2,098)			Dose 3 (N = 1,884)			Dose 4 (N = 1,612)		
	aOR	95% CI	p-value	aOR	95% CI	p-value	aOR	95% CI	p-value	aOR	95% CI	p-value
Vaccine CoronaVac (Ref.)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
AstraZeneca	3.92	3.36–4.60	<0.001	2.72	2.36–3.15	<0.001	3.86	0.87–20.2	0.081	3.35	1.63–6.90	<0.001
Janssen	5.43	0.72–113	0.15	—	—	—	1.84	0.36–10.8	0.50	5.93	2.84–12.4	<0.001
Pfizer	2.31	1.46–3.72	<0.001	2.51	1.62–3.94	<0.001	4.75	1.13–23.6	0.036	2.35	1.15–4.81	0.019
Age (per decade)	0.77	0.72–0.82	<0.001	0.84	0.79–0.90	<0.001	0.81	0.73–0.90	<0.001	0.79	0.71–0.88	<0.001
Biological Sex Female (Ref.)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Male	0.50	0.43–0.59	<0.001	0.62	0.52–0.72	<0.001	0.54	0.42–0.69	<0.001	0.78	0.61–1.02	0.064

aOR = Adjusted Odds Ratio; CI = Confidence Interval; Ref. = Reference category

3.3. Reactogenicity Patterns by Clinical Profile

The aggregated analysis revealed distinct reactogenicity signatures.

Viral vector vaccines were strongly associated with systemic manifestations.

Tabela 2: Forest Plot of Adjusted Odds Ratios for Specific Clinical Profiles

For the musculoskeletal profile (myalgia, arthralgia, fatigue), Janssen (aOR 9.85) and AstraZeneca (aOR 6.27) showed substantially higher odds compared to the inactivated vaccine. A similar pattern was observed for the headache profile. Conversely, the mRNA vaccine (Pfizer) demonstrated a specific association with other local reactions (erythema, edema), presenting the highest odds for this profile (aOR 3.40).

3.4. Impact of Interchangeability

We compared participants primed with inactivated virus versus those primed with viral vectors. Upon receiving a heterologous mRNA booster (Dose 3), participants primed with inactivated virus reported a significantly higher frequency of AEFI (79.1%) compared to those with a viral vector history (72.4%; $p=0.0028$).

4. Discussion

Our findings confirm that the technological platform is the primary independent predictor of non-severe AEFI, surpassing the influence of clinical and sociodemographic covariates. We observed a distinct reactogenicity hierarchy: Viral Vector > mRNA > Inactivated Virus^{6,9,10}. The most novel finding lies in the reactogenicity dynamics observed during the transition from homologous primary regimens to heterologous boosters. The Brazilian context allowed us to observe that individuals primed with inactivated virus experienced a sharp increase in AEFI frequency upon receiving a heterologous mRNA booster. This phenomenon aligns with the concept of heterologous priming and robust anamnestic responses. The introduction of a highly immunogenic platform (mRNA) to an immune system primed by a conserved antigen (inactivated) likely triggers a profound "immunological contrast" and intense cytokine production^{6,11}.

Regarding clinical phenotypes, viral vector vaccines were strongly associated with systemic profiles. Mechanistically, adenoviral vectors are recognized by Toll-like Receptors (TLR9), triggering pathways that result in systemic release of pro-inflammatory cytokines⁷. In contrast, the mRNA platform showed predominant association with local reactions, consistent with the recognition of lipid nanoparticles by TLR7/8⁸.

4.1. Limitations

Our study has limitations inherent to its design. The use of a convenience sample of healthcare workers may limit generalizability to the general population, although this group offers high data reliability regarding symptom reporting. The retrospective nature of data collection is subject to recall bias, potentially affecting the precision of AEFI descriptions. Additionally, the perception of adverse events is subjective, which may introduce measurement bias. Finally, the lack of a strictly unvaccinated control group prevents baseline comparison, although the low-reactogenicity inactivated vaccine group served as a robust internal comparator for the analysis.

5. Conclusions

In conclusion, the vaccine platform is the main independent predictor of non-severe AEFI, with viral vector and mRNA platforms presenting significantly higher magnitudes of association compared to the inactivated virus platform. Furthermore, this study provides original evidence that the dynamics of vaccine interchangeability, specifically the transition to heterologous booster regimens, induces significant changes in reactogenicity patterns. This suggests that reactogenicity nuances are influenced not only by the platform itself, but by a combination of factors: vaccine interchangeability, interaction with biological factors, and regimen alteration. Such real-world evidence is fundamental to strengthen health communication, combat misinformation, and mitigate vaccine hesitancy.

Declarations

Funding: This work was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

References

1. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020 586:7830 [Internet]. 2020 Sep 23 [cited 2026 Jan 14];586(7830):516–27. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3>
2. Polack FP, others. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(27):2603–15.
3. Sadoff J, others. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(23):2187–201.
4. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/covid-19/vacinacao>
5. European Medicines Agency (EMA); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19: “mix-and-match” approach [Internet]. 2021 [cited 2025 May 13]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19-mix-match-approach>
6. Heo JY, Seo Y Bin, Kim EJ, Lee J, Kim YR, Yoon JG, et al. COVID-19 vaccine type-dependent differences in immunogenicity and inflammatory response: BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19. *Front Immunol*. 2022 Sep 2;13.
7. Mendonça SA, Lorincz R, Boucher P, Curiel DT. Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. *NPJ Vaccines* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2026 Jan 13];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34354082/>
8. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyártó BZ. The mRNA-LNP platform’s lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience* [Internet]. 2021 Dec 17 [cited 2026 Jan 13];24(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34841223/>
9. Zhang R, Leung KY, Liu D, Fan Y, Lu L, Chan PC, et al. Correlation of Immunogenicity and Reactogenicity of BNT162b2 and CoronaVac SARS-CoV-2 Vaccines. *mSphere*. 2022 Apr 27;7(2).
10. Rosenblum HG, Gee J, Liu R, Marquez PL, Zhang B, Strid P, et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jun;22(6):802–12.
11. Costa Clemens SA, Weckx L, Clemens R, Almeida Mendes AV, Ramos Souza A, Silveira MB V, et al. Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *The Lancet*. 2022 Feb;399(10324):521–9.

ANEXO I Parecer Consubstanciado da CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efetividade e segurança das vacinas Covid-19 distribuídas pelo Programa Nacional de Imunização: estudo de coorte multicêntrico em profissionais de saúde de instituições hospitalares

Pesquisador: Dayde Lane Mendonça-Silva

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 2

CAAE: 49561321.0.1001.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEERH

Patrocinador Principal: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEERH

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.888.668

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1767341.pdf de 30/07/2021.

INTRODUÇÃO

O agente responsável pela COVID-19, a síndrome respiratória aguda grave (SARS), denominado SARS-CoV-2, é um vírus envelopado, com genoma de ácido ribonucleico (RNA) fita simples com orientação positiva, contendo menos de 30.000 nucleotídeos¹. Tal material genético codifica vinte e nove proteínas virais, sendo as mais relevantes a glicoproteína de pico (proteína S), responsável pela ligação da partícula viral com a célula alvo por meio da interação com receptores celulares do hospedeiro, e a proteína do nucleocapsídeo viral (proteína N), que regula o processo de replicação viral¹. A pandemia de COVID-19 representa uma das maiores emergências sanitárias da história, com prejuízos globais de ordem social e econômica e impõe grandes desafios à saúde pública. Sem tratamento farmacológico antiviral eficaz para prevenção ou tratamento da infecção pelo vírus e baixa adesão da população às medidas de proteção individual e coletiva, tem sido mantidas altas taxas de propagação do SARS-CoV-2. Como consequência, observa-se capacidade cada vez mais limitada do sistema de saúde para atender todos os casos de maneira oportuna e adequada. Nesse

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.888.668

cenário, o uso de vacinas eficazes e seguras, associado a manutenção das medidas de prevenção já estabelecidas, constitui a estratégia mais efetiva para redução da morbimortalidade causada pelo novo coronavírus. Diante da necessidade imediata de disponibilização de vacinas COVID-19, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em janeiro de 2021, com base em estudos de segurança, eficácia e imunogenicidade, concedeu autorização temporária de uso emergencial de duas vacinas: a CoronaVac®, vacina adsorvida inativada, produzida pelo laboratório Sinovac em parceria com o Instituto Butantan (denominada no presente protocolo como PRODUTO VACINAL 1), e a vacina recombinante ChAdOx1, produzida pelo laboratório Serum Institute of India, juntamente com a Universidade de Oxford e a Fiocruz2 (denominada no presente protocolo de PRODUTO VACINAL 2). Os dois imunizantes autorizados no Brasil foram incluídos no plano de vacinação do Programa

Nacional de Imunizações (PNI) e disponibilizados à população segundo os critérios de priorização: preservação do funcionamento dos serviços de saúde, proteção dos indivíduos com maior risco de desenvolvimento de formas graves e óbitos, como idosos, e manutenção dos serviços essenciais². Os ensaios clínicos de fase III realizados até o momento produziram evidências de que as vacinas são seguras em curto prazo e apresentam eficácias adequadas.^{3,4} No entanto, em condições de aplicação comunitária, reações adversas inesperadas ou não detectadas nos estudos podem ocorrer, assim como a eficácia estimada pode ser parcialmente comprometida por questões relativas ao armazenamento, transporte, aplicação e interações diversas do uso das vacinas no mundo real. Considerando o ineditismo das vacinas COVID-19, o desenvolvimento ágil e o uso de novas tecnologias de produção, torna-se preeminente o fortalecimento dos sistemas de vigilância epidemiológica e sanitária no Brasil, em especial no manejo, identificação, notificação e investigação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV), assim como no monitoramento da efetividade dessas medidas, e de seu impacto comunitário⁵. Segundo o plano nacional de vacinação contra COVID-19, atenção especial deve ser dada, incluindo a busca ativa, à notificação de eventos adversos graves, raros e inusitados, óbitos súbitos inesperados, erros de imunização (programáticos), além dos Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE)². Considerando que as vacinas COVID-19 envolvem novas tecnologias, é importante conhecer seus perfis de segurança de longo prazo e em populações com atributos mais diversos que as usadas nos ensaios clínicos. Da mesma forma, a vigilância contínua pós vacinação em grupos especiais, como gestantes, puérperas, lactantes e pessoas imunossuprimidas, é fundamental para detecção precoce de eventos adversos ou falha de vacinação a fim de minimizar os efeitos potencialmente negativos para a saúde ao nível individual e comunitário⁵. Finalmente, é importante monitorar o impacto da

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.888.868

vacinação nos indicadores de incidência e mortalidade pela doença associados à ampliação da cobertura das vacinas, ainda que em grupos populacionais específicos a fim de produzir evidência da importância dessa medida⁶. Nesse contexto, pontua-se a preocupação com os processos de microevolução e pressões de seleção que tem levado ao surgimento de variantes, como P.1, identificada inicialmente no Amazonas, P2, no Rio de Janeiro, B.1.1.7, no Reino Unido e B.1.351, na África do Sul, potencialmente mais transmissíveis^{7,8}. Todas essas variantes apresentam mutações da proteína S, o que suscitou questionamentos sobre a possibilidade de escape da resposta imunológica induzida pelas vacinas^{9,10,11,12}. Como colocado anteriormente, a glicoproteína S viabiliza a entrada do vírus na célula do hospedeiro, sendo um alvo importante para os anticorpos neutralizantes. As vacinas atuais são baseadas no ancestral da proteína S e tem como objetivo gerar uma resposta protetora por meio dos anticorpos neutralizantes. Em março de 2021, pesquisadores do Observatório Covid-19 Fiocruz alertaram para a dispersão geográfica no território de 'variantes de preocupação', assim como sua alta prevalência nas três regiões do Brasil avaliadas (Sul, Sudeste e Nordeste)¹³. O novo protocolo de RT-PCR, capaz de detectar a mutação comum em três das 'variantes de preocupação' (P.1, B.1.1.7 e B.1.351), foi utilizada para avaliação de cerca de 1000 amostras representativas de três regiões do Brasil (Sul, Sudeste e Nordeste). Dos oito estados avaliados neste primeiro recorte nacional apenas dois não tiveram prevalência da mutação associada às variantes de preocupação superior a 50%¹³. O monitoramento contínuo de eventos adversos esperados e inesperados das vacinas COVID-19 visa contribuir para detecção precoce de problemas relacionados a vacinação, e consequentemente, para elaboração de um plano de ação para mitigar danos e elevar os benefícios dessa medida de enfrentamento à pandemia. Considerando que profissionais de saúde que atuam em hospitais estão expostos de forma contínua a um ambiente com alto risco de transmissão, incluindo às diferentes variantes, e possível infecção com carga viral mais elevada, essa população torna-se alvo preferencial para a investigação da efetividade e segurança das vacinas COVID-19 disponíveis no PNI.

HIPÓTESE

As vacinas contra Covid-19 são efetivas e seguras na população de profissionais de saúde de hospitais universitários brasileiros.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo multicêntrico do tipo coorte dinâmica, realizado com três grupos paralelos: profissionais de saúde não expostos: não vacinados com vacinas COVID-19; grupo 1: profissionais

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.888.668

de saúde vacinados com Coronavac (produto vacinal 1); grupo 2: profissionais de saúde vacinados com ChAdOx1 (produto vacinal 2), definidos para avaliações de efetividade e segurança. O estudo será conduzido em oito hospitais universitários federais ou estaduais, distribuídos em quatro regiões do país, que oferecem atendimento a pacientes com Covid-19. Serão incluídos profissionais de saúde de qualquer idade, de nível técnico ou superior, com vínculo formal com as instituições hospitalares participantes e com consentimento livre e esclarecido assinado. Serão excluídos indivíduos com doença comportamental, cognitiva ou psiquiátrica que, na opinião do investigador principal ou de seu representante, afete a capacidade do participante em entender e colaborar com as exigências do protocolo do estudo. Também serão excluídos participantes vacinados em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas COVID-19. Dada a raridade de alguns eventos sendo avaliados (EAPV raros a longo prazo, óbito ou casos graves em vacinados) toda a população elegível será incluída na coorte primária: aproximadamente 10 mil profissionais de saúde vacinados. Além disso, serão incluídos indivíduos não vacinados no grupo controle, distribuídos nos 8 centros. Estima-se o recrutamento de 800 a 1000 profissionais elegíveis para o grupo controle que não tenham sido vacinados. Planeja-se a priori a análise comparativa da efetividade entre o subgrupo de profissionais com vacinação incompleta e o grupo de profissionais que receberam o esquema de vacinação completo com o intuito de explorar efeito dose-resposta. Para cumprir com os objetivos do estudo, serão avaliados diferentes conjuntos de dados conforme a natureza do desfecho: efetividade, segurança, imunogenicidade e vigilância genômica. Para avaliação da efetividade e da segurança, a população definida corresponde a todos os participantes incluídos, vacinados com uma ou duas doses e aqueles não vacinados. Para avaliação da imunidade humoral, a população em potencial será a coorte de todos os participantes incluídos, vacinados com uma ou duas doses e aqueles não vacinados, e que tenham amostras de sangue disponíveis. Aninhadas nessa coorte primária, serão selecionadas amostras para atender a objetivos específicos que demandem de procedimentos complexos, tais como soroneutralização, diagnósticos moleculares, entre outros, cujos custos e logística representem limitações importantes para abordar toda a população de elegíveis. Os participantes serão avaliados trimestralmente e a qualquer momento em que apresentem doença clínica compatível com COVID-19 ou algum evento adverso pós-vacinação (EAPV). O período total de acompanhamento previsto é de 24 meses a partir da data da 1ª dose da vacina COVID-19 para os grupos vacinados (1 e 2), podendo ocorrer até 8 visitas (3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 e 24 meses após 1ª dose). No grupo controle, o tempo zero corresponderá ao

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.888.668

momento do recrutamento e os participantes serão acompanhados trimestralmente por 21 meses, com pelo menos 8 visitas agendadas. Para avaliação geral de segurança das vacinas, os dados serão relativos aos 30 dias após cada dose de vacina recebida. Para eventos adversos mais raros e de longo prazo esse seguimento será ampliado para o tempo de seguimento do estudo de efetividade. Para avaliação da imunogenicidade, serão determinadas: 1) quantidade de anticorpos neutralizantes em todos os participantes do estudo, a cada 3 meses, até 24 meses; 2) taxa de soroconversão em um subgrupo de participantes, antes e a cada 3 meses, até 24 meses; 3) taxa de soroneutralização contra pseudovírus Sars-Cov-2; e 4) frequência de células T específicas e qualidade da resposta anti-viral destas células a antígenos de SARS-CoV-2, em um subgrupo de participantes, em 5 tempos distintos.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a. Profissionais de saúde de nível técnico ou superior e com vínculo formal com as instituições hospitalares participantes;
- b. Qualquer idade;
- c. Disponibilidade de ser acompanhado durante o tempo de seguimento definido no estudo, por meio de visitas, contatos telefônicos ou outros meios de comunicação digital

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a. Profissional ter participado e sido vacinado em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas COVID-19.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a efetividade e a segurança das vacinas COVID-19 disponibilizadas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) em profissionais de saúde de instituições hospitalares

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Avaliar a efetividade das vacinas tendo como desfecho a doença moderada e grave (score 4 ou superior segundo a escala de progressão clínica da infecção por SARS-CoV-2 da OMS), confirmada virologicamente;
2. Descrever os eventos adversos pós-vacinação (EAPV) notificados espontaneamente nos sistemas de informação e coletados por meio de entrevista aos profissionais de saúde;

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.888.668

3. Estimar a taxa de subnotificação de EAPV com base em notificações espontâneas nos sistemas de informação e em notificações estimuladas por entrevistas telefônicas;
4. Descrever os erros de imunização ocorridos e notificados na população estudada;
5. Descrever falha vacinal e/ou EAPV em grupos específicos entre os profissionais de saúde, como em gestantes, lactantes, imunossuprimidos, portadores de comorbidades respiratórias e cardiovasculares;
6. Analisar os fatores associados ao risco de EAPV nas populações estudadas;
7. Realizar o diagnóstico molecular de casos de síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave suspeitos de Covid-19 na população estudada;
8. Detectar as novas variantes do SARS-CoV2 em profissionais com COVID-19 com potencial de escape vacinal;
9. Avaliar a resposta imunológica celular contra Sars-Cov-2 em indivíduos vacinados;
10. Avaliar a presença de anticorpos neutralizantes contra Sars-Cov-2 em indivíduos vacinados;
11. Avaliar a capacidade de neutralização de soro de indivíduos vacinados contra variantes circulantes de SARS-CoV-2.
12. Avaliar o polimorfismo dos genes associados a resposta imunológica e vacinação para o SARS-CoV -2 na população estudada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são de categoria mínima e pouco prováveis, podendo estar relacionados ao desconforto em responder os questionamentos e/ou aos eventos relacionados a punção venosa para coleta de sangue, que pode causar dor, vermelhidão ou manchas roxas. Para minimizar os riscos, é assegurado ao participante o direito de se recusar a responder qualquer questionamento, além do anonimato de suas respostas, bem como a garantia de que a coleta de sangue será realizada por pessoal treinado, com experiência e o material de coleta sempre será descartável e esterilizado.

BENEFÍCIOS

Benefícios coletivos desse estudo: o estudo permitirá que seja conhecida a efetividade e a segurança das vacinas COVID-19 disponibilizadas pelo PNI, contribuindo para a construção de protocolos e orientações sobre a vacinação contra COVID-19 com base em evidências. Desta forma, a sociedade conhecerá o grau e a duração da proteção que essas vacinas proporcionam aos profissionais de saúde, além de conhecer também os riscos de reações adversas no curto e no

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.888.668

médio prazo. Os participantes, individualmente, serão beneficiados pelo acompanhamento e monitoramento estreito das possíveis reações adversas pós-vacinação e também conhecerão o perfil de imunidade adquirida ao investigar as respostas humoral e celular após vacinação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de apresentação de resposta ao Parecer Consubstanciado Conep nº 4.859.997 emitido pela Conep em 22/07/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Recomenda-se à pesquisadora responsável submeter uma emenda informando a fonte financiadora assim que for definida.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise de respostas ao Parecer Consubstanciado Conep nº 4.859.997 emitido pela Conep em 22/07/2021:

1. No planejamento orçamentário do documento "Orçamento_02_07_21.pdf" consta, no rodapé da tabela, a informação "Apoio Financeiro: o projeto foi submetido à apreciação técnica do Decit/Sctie/MS para financiamento de estudos observacionais para monitoramento da efetividade, imunogenicidade e segurança da vacinação contra CODVID-19.". Solicitam-se esclarecimentos sobre o apoio financeiro da pesquisa e a inclusão do patrocinador principal na folha de rosto e na Plataforma Brasil.

RESPOSTA: Quanto a pendência 1, referente as informações sobre financiamento e patrocinador do estudo, esclareço que o HUB-UnB foi declarado como patrocinador da pesquisa devido as contrapartidas declaradas no corpo do projeto, assim como ocorrerá nas demais instituições participantes, ao fornecer a estrutura física e equipamentos necessários a realização do estudo, bem como parte dos recursos humanos ao viabilizar a participação e dedicação dos pesquisadores ao projeto.

Em complementação, a fim de garantir o financiamento global do estudo, o projeto foi submetido à apreciação técnica do Decit, junto com outros estudos que visam a avaliação da efetividade e da segurança das vacinas COVID-19 disponibilizadas pelo PNI, para provimento das despesas de custeio, como bolsas, insumos e materiais de consumo e contratação de serviços (pessoa jurídica). No entanto, como o projeto ainda se encontra em análise não é possível declarar o Decit como

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.888.668

patrocinador do estudo na Plataforma Brasil. Uma vez ocorrendo a aprovação e a contratação da proposta submetida, o Decit será incluído na Plataforma Brasil como um dos patrocinadores do estudo.

Dessa forma, considerando as informações acima, reitero a declaração do HUB-UnB como patrocinador na Plataforma Brasil, razão pela qual a folha de rosto foi assinada nesta parte pela superintendente deste hospital.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documento intitulado "TCLE_06_07.pdf":

2.1. Na página 1 de 4 lê-se: "Não poderá participar do estudo profissional de saúde que apresente qualquer condição clínica que, na opinião do investigador principal, possa colocar em risco a segurança ou os direitos de um participante em potencial ou que o impeça de colaborar ou cumprir com este protocolo.". Solicita-se descrever no TCLE quais condições clínicas, que a critério do pesquisador, impedirá o profissional de participar do estudo.

RESPOSTA: Esse trecho foi retirado do projeto e do TCLE após observação muito bem colocada pelo(a) parecerista. Por se tratar de um estudo observacional de farmacovigilância, isto é, feito em situação real e não em condições controladas de ensaio clínico, não existem condições clínicas que devam ser elencadas como critérios de exclusão dos participantes. Reitera-se que a população do estudo é composta por profissionais de saúde em pleno exercício de suas funções nos hospitais participantes e, portanto, não se observam condições clínicas existentes que os impeçam de participar de um estudo observacional.

Esse trecho foi retirado do projeto na parte do resumo e do item 3.1.4 descrito na página 10, conforme versão atualizada anexada ao Plataforma Brasil. Também foi retirado do formulário de submissão, nas áreas correspondentes ao resumo e aos critérios de exclusão, e do TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. Solicita-se que sejam explicitados no TCLE, de forma clara e acessível ao participante de pesquisa, a justificativa e os objetivos do estudo, para que, ao decidir tomar parte da pesquisa, ele esteja ciente das possíveis consequências desta decisão e de sua relevância no estudo (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.a).

RESPOSTA: O TCLE foi alterado para atender a recomendação de tornar o texto mais claro e

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.888.668

acessível aos participantes quanto a justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa. Essas alterações foram destacadas na versão atualizada, intitulada TCLE_3.0_30_07.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1767341.pdf	30/07/2021 22:40:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COMPAREVACV_30_07_21.pdf	30/07/2021 22:39:34	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_3_30_07.pdf	30/07/2021 22:37:10	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Carta_Resposta.pdf	30/07/2021 22:31:53	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Helton_Santiago.PDF	13/07/2021 21:24:51	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Felipe_Camerini.pdf	13/07/2021 21:24:20	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Fernando_Araujo.PDF	13/07/2021 21:23:57	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Joao_Santana.pdf	13/07/2021 21:23:36	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Elisabeth_Camen_Duarte.pdf	13/07/2021 21:21:52	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Valeria_Valim.pdf	13/07/2021 21:20:28	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Rodrigo_Haddad.pdf	13/07/2021 21:20:01	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.888.668

Outros	Curriculo_Lattes_Luis_Cristovao_Porto.pdf	13/07/2021 21:19:39	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Ivonne_Agreto.pdf	13/07/2021 21:19:15	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Dalmo_Correia_Filho.pdf	13/07/2021 17:30:44	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Ana_Lucia_Lyrio.pdf	13/07/2021 17:29:07	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Dayde_Lane.pdf	13/07/2021 17:28:36	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Djane_Braz.pdf	13/07/2021 17:28:08	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Elza_Ferreira.pdf	13/07/2021 17:27:51	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Fabiana_Maria.pdf	13/07/2021 17:27:34	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Gustavo_Romero.pdf	13/07/2021 17:27:04	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Jose_Geraldo_Mill.pdf	13/07/2021 17:26:46	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Noemia_Urruth.pdf	13/07/2021 17:26:18	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Patricia_Matias.pdf	13/07/2021 17:25:53	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Roque_Pacheco.pdf	13/07/2021 17:25:31	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Tiago_Veiras.pdf	13/07/2021 17:24:58	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Wildo_Araujo.pdf	13/07/2021 17:24:27	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	termo_guarda_biorrep_COMPARAVAC.pdf	13/07/2021 13:45:21	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Termo_de_Resp_Compromisso_Pesq_Responsavel_Dayde.pdf	13/07/2021 13:38:51	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Cronograma	cronograma_Comparavac_06_07_21.pdf	07/07/2021 00:56:26	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento_COMPARAVA_C.pdf	07/07/2021 00:51:51	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Declaração de concordância	TermoAnuenciaHUB_UnB.pdf	07/07/2021 00:03:46	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	CartaAnuenciaHE_UFPel.pdf	07/07/2021 00:01:03	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	TermoAnuenciaUFS.pdf	06/07/2021 23:59:41	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.888.668

Outros	TermoAnuenciaUFMG.pdf	06/07/2021 23:59:19	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	TermoAnuenciaUERJ.pdf	06/07/2021 23:57:59	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	TermoAnuenciaHUMAP_UFMS.pdf	06/07/2021 23:57:36	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	TermoAnuenciaHUCAM_UFES.pdf	06/07/2021 23:57:16	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	instrumento_comparevac_06_07_21.pdf	06/07/2021 23:52:38	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Orçamento	Orcamento_02_07_21.pdf	06/07/2021 23:51:29	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_COMPARAVAC.pdf	06/07/2021 23:33:50	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 05 de Agosto de 2021

Assinado por:

Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br