

## COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS DECORRENTES DAS QUATRO VACINAS CONTRA O COVID-19 UTILIZADAS NO BRASIL

### NEUROLOGICAL COMPLICATIONS ARISING FROM THE FOUR VACCINES AGAINST COVID-19 USED IN BRAZIL

Felipe de Paiva Costa<sup>1</sup>, Paulo Antônio Farias Lucena<sup>2</sup>, Vanessa Érika Abrantes Coutinho<sup>3</sup> e Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa<sup>4</sup>

#### ARTIGO

Recebido:

15/03/2023

Aprovado:

12/04/2023

Palavras-chave:

Vacinas contra Covid-19; Reações Adversas; Programas de Imunização.

#### RESUMO

Em dezembro de 2019, uma nova patologia surgiu e deixou o mundo em alerta, uma doença respiratória viral, com o poder de acometer outros sistemas, com elevada transmissibilidade, provocada pelo vírus SARS-CoV-2, sendo atribuída a denominação de Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), disseminando e acometendo diferentes povos e nações, evoluindo para um contexto e definição pandêmica em um curto período de tempo. O desenvolvimento de imunizantes eficazes e seguros em tempo recorde, foi a meta de diversos governos e empresas farmacêuticas, somando esforços com instituições de ensino e centros de pesquisa, diferentes vacinas foram desenvolvidas, com diferentes metodologias, algumas técnicas já consolidadas e presentes em vacinas, utilizadas em programas de imunização, como vacinas a base de vírus inativado, e outras vacinas com tecnologias não utilizadas anteriormente, que estavam em fase de desenvolvimento, como imunizantes a base de RNA Mensageiro (mRNA), porém todas com segurança evidenciada. Contudo, pelo pequeno tempo de pesquisa e testes de campo realizados de forma rápida, ficou em aberto uma possível lacuna para as possíveis complicações, ou reações adversas, documentadas a curto, médio e longo prazo, uma vez que a administração realizada em um extenso grupo populacional e resultados diferentes podem ser observados, sobre o aumento da incidência das complicações já esperadas ou acréscimo de novas reações adversas.

#### ABSTRACT

In December 2019, a new pathology emerged and left the world on alert, a viral respiratory disease, with the power to affect other systems, with high transmissibility, caused by the SARS-CoV-2 virus, being assigned the name of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), spreading and affecting different peoples and nations, evolving into a pandemic context and definition in a short period of time. The development of effective and safe immunizers in record time was the goal of several governments and pharmaceutical companies, joining efforts with teaching institutions and research centers, different vaccines were developed, with different methodologies, some techniques already consolidated and present in vaccines, used in immunization programs, such as vaccines based on inactivated virus, and other vaccines with technologies not previously used, which were in the development phase, such as immunizers based on Messenger RNA (mRNA), but all with proven safety. However, due to the short time of research and field tests carried out quickly, a possible gap was left open for possible complications, or adverse reactions, documented in the short, medium and long term, since administration performed in an extensive population group and different results can be observed, regarding the increase in the incidence of already expected complications or the addition of new adverse reactions.

Key words:

COVID-19 Vaccines; Adverse Reactions; Immunization Programs.

<sup>1</sup>Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria;

<sup>2</sup>Docente do Centro Universitário Santa Maria;

<sup>3</sup>Docente do Centro Universitário Santa Maria;

<sup>4</sup>Docente do Centro Universitário Santa Maria.

## **1. INTRODUÇÃO**

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, surgiram diversos casos de pneumonia, com início de sinais e sintomas semelhantes a um quadro gripal, evoluindo para síndrome respiratória aguda grave, com etiologia desconhecida e em grandes proporções, observando uma alta taxa de transmissibilidade e o número crescente de novos casos, hospitalizações e óbitos. Tratava-se de uma nova patologia, com etiologia pelo coronavírus 2019 (COVID-19), causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), considerado uma condição viral pandêmica pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em março de 2020.

A OMS declarou, em 30 de janeiro de 2020, que o surto do novo coronavírus constituiu uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Foi a sexta vez na história que uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional era declarada. As outras foram: Pandemia de H1N1 (25/04/2009); disseminação internacional de poliovírus (05/05/2014); surto de Ebola na África Ocidental (08/08/2014); vírus zika e aumento de casos de microcefalia e outras malformações congênitas (01/02/2016) e surto de ebola na República Democrática do Congo (18/05/2018).

Ao todo, sete coronavírus humanos (HCoVs) já foram identificados: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (que causa síndrome respiratória do Oriente Médio) e o, mais recente, novo coronavírus (que no início foi temporariamente nomeado 2019-nCoV e, em 11 de fevereiro de 2020, recebeu o nome de SARS-CoV-2). Esse novo coronavírus é responsável por causar a doença COVID-19 (Luke, 2020).

No mesmo alvo patológico do SARS-CoV, responsável pelo surto de SARS em 2002-2004, o principal foco do SARS-CoV-2 é o trato respiratório (Lake, 2020). Porém, é sabido e descrito que casos mais severos da COVID-19 predisõem a lesões adicionais a outros órgãos e sistemas, tais como Neurológico, Cardiovascular, hematológico, renal, gastrointestinal e dermatológico (Bourgonje *et al.*, 2020; Gupta *et al.*, 2020).

A necessidade de desenvolver imunizantes em tempo recorde contra a covid-19, utilizando diferentes tecnologias, como vírus inativado (Coronavac) e vetor viral não replicante (Oxford/Astrazeneca e Janssen), metodologias empregadas previamente, conhecidas e com domínio científico, e o surgimento de novas tecnologias, como a vacina com metodologia de mRNA (RNA mensageiro), Pfizer/BioNtech. essa última metodologia

com uso antes da pandemia apenas em pesquisas, não utilizada em larga escala. O curto intervalo de tempo entre desenvolvimento e aprovação de uso em larga escala, com fases de testes laboratoriais e clínicos executados rapidamente pode não contemplar o conhecimento de todas as reações adversas, ou desconhecer reações a médio e longo prazo, haja vista que o uso dos imunizantes é realizado ao mesmo tempo de estudos e ensaios clínicos, ainda em execução.

Salientando que alguns imunizantes foram incorporados ao Programa Nacional de Imunização (PNI) ainda não possuem a liberação definitiva da ANVISA, e sim, apenas a liberação de uso emergencial. dessa forma, algumas complicações neurológicas estão inseridas nas possíveis reações adversas, o conhecimento da sua incidência e quais são, a depender para cada tipo de vacina é necessário e fundamental.

Nesse contexto, diversas vacinas contra COVID-19 foram desenvolvidas, incluindo as vacinas CoronaVac da fabricante Sinovac Biotech, de origem chinesa; Oxford/Astrazeneca produzida pela empresa Astrazeneca, fabricada na Inglaterra; A vacina Janssen, do fabricante Johnson & Johnson e o imunizante da Pfizer-BioNTech, as duas últimas de origem norte americana. Essas quatro vacinas foram incorporadas ao programa nacional de imunização Brasileiro (PNI), distribuídas e aplicadas em todo o território nacional, com acesso da população aos imunizantes pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A vacinação teve início por grupos prioritários, que foram estruturados na seguinte ordem, dependendo da disponibilidade dos imunizantes, foram criados subgrupos. Iniciando com Trabalhadores da saúde; Idosos com Comorbidades (60 anos acima), pessoas com cadastro no benefício de prestação continuada (BPC), pessoas com 60 anos ou mais, sem comorbidades, população em geral acima de 18 anos com e sem comorbidades, profissionais da segurança pública e servidores da educação, posteriormente, para a população em geral a partir de 18 anos de idade. Na fase final com uso exclusivo da Vacina da fabricante Pfizer-BioNTech, para a população de 12 a 17anos, com e sem comorbidade, além de recentemente iniciado a dose de Reforço, exclusivamente, também com o imunizante, Pfizer-BioNTech, reiniciando, seguindo a ordem dos primeiros grupos prioritários.

No entanto, os eventos adversos após a imunização permanecem obscuros, principalmente a médio e longo prazo. Este estudo tem como objetivo descrever e analisar as complicações neurológicas pós-imunização da vacinação COVID-19 na população em geral que tiveram acesso aos imunizantes.

Esse estudo trata-se de uma revisão bibliográfica no formato integrativa, de caráter exploratório, apresentando abordagem qualitativa. Sobre a natureza do estudo, esse aborda um cunho aplicado, uma vez que prioriza sintetizar o conhecimento já existente no sentido de possibilitar aplicá-lo na atuação profissional. Dessa forma, é correlacionado os seguintes pontos, conhecer as complicações neurológicas decorrentes das quatro vacinas contra a covid-19 utilizadas no Brasil, sustentando com base em identificar, analisar, avaliar a incidência e relacionar as complicações neurológicas.

A fim de sanar essa lacuna, visando o possível surgimento de complicações neurológicas e por considerar crucial fornecer aos profissionais de saúde informações mais atualizadas e sistematizadas, este estudo se propôs a realizar uma busca literária com o foco de oferecer esclarecimentos sobre as relações entre a existência, a identificação, a incidência e a correlação das complicações neurológicas, relatadas, após uso dos imunizantes contra a SARS-CoV-2.

## **2. DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 Antecedentes do SARS-CoV-2**

A Covid-19, causada pelo SARS-CoV-2, trata-se de vírus de RNA de fita simples, formado por 16 proteínas não estruturais com funções específicas na replicação, além de proteínas estruturais e essenciais para a montagem e infecção viral, possuindo um papel de destaque a proteína de pico viral S, a mais importante. É a responsável pelo formato de coroa do vírus, bem como pelo principal mecanismo de entrada celular (Angel, Xiao e Sakagami, 2020; Criado, Pagliari, *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é o mais recente membro do grupo de coronavírus humanos (HCoV), somando aos outros constituintes HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV e MERS-CoV, com destaque para os dois últimos. O SARS-CoV-2 possui 79% da identidade de nucleotídeos do SARS-CoV e 51,8% da identidade de nucleotídeos do MERS-CoV (Garduño-Soto, Choreño-Parra e Cazarin-Barrientos, 2020; Novak *et al.*, 2021).

Os HCoVs são agrupados em quatro gêneros, baseado em comparações de sequências de genomas virais: alfa, beta, gama e delta-coronavírus. Dentre esses, o SARS-CoV-2 possui o maior genoma de RNA viral conhecido, sendo um betacoronavírus pertencente à família Coronaviridae, assim como o SARS - CoV - 1 e MERS - CoV, duas espécies altamente contagiosas e patogênicas que levaram a dois surtos diferentes nos últimos vinte anos (Garduño-Soto, Choreño-Parra e Cazarin-Barrientos, 2020; Gavriatopoulou *et al.*, 2020; Li, G. *et al.*, 2020).

Os animais são os principais hospedeiros, entre muitas semelhanças, uma das mais notáveis é compartilhar 96% de identidade em todo seu genoma com um coronavírus de morcego, incrementando as evidências dessa ser a sua origem natural e do seu potencial zoonótico, sendo esse fato compartilhado com o SARS-CoV e outros coronavirus. Somando a isso, o SARS-CoV-2 induz a acreditar que emprega mecanismos de reconhecimento de receptores semelhantes aos usados por coronavírus anteriores, como o SARS-CoV (Gupta *et al.*, 2020; Novak *et al.*, 2021).

A literatura tem demonstrado uma maior afinidade de ligação de cerca de 10 a 20 vezes maior do SARS-CoV-2 ao ACE2 em comparação ao SARS-CoV, elucidando, em partes, o aumento da transmissibilidade e elevada patogenicidade do SARS-CoV-2 (Gupta *et al.*, 2020; Hoffmann *et al.*, 2020). Considerando esses fatores, o SARS-CoV-2 tornou-se o agente viral causador de uma recém descoberta e altamente contagiosa doença respiratória denominada nova doença coronavírus 2019 (COVID-19) (Katopodis *et al.*, 2021).

## **2.2 O cenário pandêmico**

Em meados dezembro de 2019, em uma cidade chinesa, Wuhan, teve início uma série de casos de pneumonia com etiologia desconhecida, com elevada expansão regional e o aumento alarmante no número de casos surpreendeu e rapidamente sobrecarregou os serviços de saúde, ocasionando a preocupação entre as autoridades locais de saúde (Gavriatopoulou *et al.*, 2020; Wu e McGoogan, 2020).

O contexto pandêmico, teve seu status confirmado em 11 de março de 2020, dia em que a marca de 100.000 pessoas infectadas era alcançada, os níveis notórios de propagação fizeram com que a OMS endossasse, no 51º Relatório de situação da COVID-19, a situação mundial resultante da doença como pandêmica (WHO, 2020).

No momento do presente estudo, de acordo com dados divulgados pelo Painel do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas (CSSE) da Universidade Johns Hopkins, a COVID-19 ultrapassa o quantitativo de 248 milhões de casos globais (Johns Hopkins University & Medicine 2021).

A transmissão do SARS - CoV - 2 é por meio do contato próximo com indivíduos infectados e por gotículas liberadas no ar durante a tosse, espirro e fala. Uma característica importante é a disseminação de fômites, papel importante em surtos de coronavírus anteriores (Almutairi e Schwartz, 2020). As manifestações inespecíficas podem surgir com 4 a 5 dias após a infecção inicial (Huang *et al.*, 2020), podendo esse período variar de 2 a 14 dias, em pessoas sintomáticas, pode haver maior poder de contágio do vírus (Almutairi e Schwartz, 2020).

A diversidade de sintomas proporcionados, pode variar de doença assintomática a sintomas leves e moderados (tosse seca, febre, congestão nasal, anosmia, mialgia e fadiga), sintomas graves (dispneia, hipóxia ou > 50% de envolvimento pulmonar na imagem) e sintomas de doença crítica (síndrome da dificuldade respiratória aguda, insuficiência respiratória, choque ou disfunção do sistema multiorgânico), exigindo cuidados médicos intensivos e ventilação mecânica (Garduño-Soto, Choreño-Parra e Cazarin-Barrientos, 2020; Gavriatopoulou *et al.*, 2020).

Esse espectro clínico pode estar relacionado à imunopatogênese da doença, que se associa a uma resposta imune exacerbada, podendo resultar em dano ao tecido pulmonar e redução de sua capacidade funcional. Dessa forma, alterações nos fatores quimiotáticos podem levar a um início insuficiente de respostas imunes ou respostas imunes gravemente desajustadas e hiperativas, essa última ligada a condições imunopatológicas e ao aumento da permeabilidade vascular, com inflamação no pulmão (Li, G. *et al.*, 2020; Novak *et al.*, 2021).

Conforme o Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças, numa ampla análise exploratória de 44.672 casos confirmados, 81% cursaram com espectro leve, 14% com certa gravidade e 5% com aspecto crítico, sendo, a letalidade, dentre o total de casos, indicada em 2,3% e chegando a até cerca de 14,8% em pacientes com idade superior a 80 anos (Surveillances, 2020).

Nesse sentido, a taxa de comorbidade aumenta a taxa de mortalidade de COVID - 19, sendo as doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes mellitus mal controlado e obesidade os principais fatores de risco (Novak *et al.*, 2021). Dessa forma, é bem estabelecido que a

doença crítica afete principalmente adultos idosos. No entanto, pacientes mais jovens sem comorbidades também podem ser diagnosticados com doença grave (Gavriatopoulou *et al.*, 2020).

A natureza multissistêmica da doença está bem determinada à medida que o vírus utiliza receptores amplamente distribuídos em diferentes tecidos do corpo para entrada celular. Com isso, os principais mecanismos que podem ter um papel na fisiopatologia da lesão de múltiplos órgãos secundária à infecção com SARS-CoV-2 incluem toxicidade viral direta, danos às células endoteliais e tromboinflamação, desregulação da resposta imune e desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona sistema (SRAA) (Gupta *et al.*, 2020).

As estratégias de manejo clínico atuais incluem prevenção de disseminação adicional do vírus, controle da inflamação e cuidados de suporte, este último destinado a manter uma troca gasosa respiratória eficiente por meio de suplementação de oxigênio, pressão positiva nas vias aéreas e ventilação mecânica (Bourgonje *et al.*, 2020). Tratamentos específicos ou profiláticos eficazes, como medicamentos antivirais ainda não foram obtidos. No entanto, a OMS reconheceu, a partir de resultados de ensaios clínicos oriundos do Reino Unido, a dexametasona como um tratamento modulador da resposta biológica que pode salvar vidas para pacientes criticamente enfermos com COVID-19 que necessitam de oxigenoterapia (WHO, 2020).

### **2.3 Uma dose de esperança**

A pandemia se constituiu em um grande desafio científico, como resultado, surgiram diversos laboratórios e institutos de pesquisas, com resultados preliminares positivos, em referência ao desenvolvimento de novos imunizantes com percentual de eficácia consideravelmente alto. Com base na estratégia de saúde e seus respectivos governos, cada país, gradativamente iniciou a vacinação, imunizando seus povos, iniciando em dezembro de 2020, algumas nações com critérios próprios e estabelecidos em planos de imunização em massa, outras em categorias a serem priorizadas. Dessa forma, teve início um novo olhar para o futuro diante da dose de esperança que nasce (Almeida *et al.*, 2021).

De certa forma, recentemente, a indústria farmacêutica, institutos de pesquisa e a comunidade científica foram instigadas a produzirem vacinas de forma rápida e eficaz frente

às epidemias de H1N1, Ebola, Zika e, atualmente, do vírus SARS-CoV-2 (Silva e Nogueira, 2020). A importância da vacinação para a humanidade data do século XVIII, quando Edward Jenner descobriu a vacina antivariólica e comprovou que, ao inocular uma secreção de um paciente doente em outra pessoa saudável, essa última desenvolvia sintomas muito mais brandos e tornava-se imune. Salvo a utilização de água potável, as vacinas podem ser consideradas o maior avanço da humanidade, tendo como princípio básico a exposição do organismo aos antígenos, substâncias presentes nos microrganismos, estimulando, assim, a produção de anticorpos através de uma resposta imunológica induzida, sem que o indivíduo contraia a doença em questão (Bousada e Pereira, 2017).

Os investimentos em imunizantes eram realizados precavidamente e lentificados, com cautela, sob o olhar de possíveis risco e reações adversas. Porém, atualmente a necessidade fez governos e entidades privadas direcionarem esforços e investimentos financeiros para custear a urgência do trabalho de cientistas, proporcionando a tecnologias novas, serem utilizadas, mais rápidas e simples, como as vacinas de vetor viral (AstraZeneca e Janssen), novas metodologias que estão sendo estudadas há décadas e seu uso foi acelerado pela necessidade mundial (Almeida, 2021).

Segundo Silva e Nogueira, os imunizantes comprovaram sua eficácia, tornando-se extremamente úteis, com bons resultados no controle de doenças, em comparação ao uso de medicamentos, dessa forma, sendo um método mais barato para atuar na prevenção de doenças na saúde coletiva.

#### **2.4 Os imunizantes para a prevenção da Covid-19**

A Vacina ChAdOx1 nCoV-19 (Fiocruz/AstraZeneca), Vacina Covid-19 Recombinante (Fiocruz/Astrazeneca), é um vetor de vacina de adenovírus que contém a sequência genética da proteína S de superfície, fazendo com que o sistema imunológico ataque o vírus SARS-CoV-2. Os resultados mostraram que a vacina ChAdOx1 nCoV-19 apresenta uma segurança aceitável, sem eventos adversos graves, porém com um perfil de reatogenicidade mais alto do que o controle (Voysey *et al.*, 2020) (Folegatti *et al.*, 2020)

A primeira análise interina da eficácia e segurança da vacina ChAdOx1 nCoV-19 inclui dados de quatro ensaios cegos, randomizados e controlados em andamento realizados em três países: COV001 (fase 1/2; Reino Unido), COV002 (fase 2/3; Reino Unido), COV003



(fase 3; Brasil) e COV005 (fase 1/2; África do Sul), e foi publicada em 08 de dezembro de 2020. Os dados de eficácia foram obtidos por uma análise global agrupada pré-especificada combinando dados de COV002 e COV003 demonstrando eficácia média de 70,4%. A segurança da vacina, por sua vez, foi avaliada usando dados de todos os quatro estudos (Voysey *et al.*, 2020).

A ocorrência de eventos tromboembólicos graves posteriores à vacinação foram notificados, e analisados pelo Comitê de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), e o estudo sinalizou a possibilidade rara de ocorrência da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (STT) após aplicação da vacina ChAdOx1 nCoV-19 (14). Uma combinação muito rara e grave de trombose e trombocitopenia, em alguns casos acompanhada de hemorragia, foi observada após a vacinação com a vacina covid-19 (recombinante) durante o uso pós comercialização, incluindo trombose venosa em locais incomuns, como trombose dos seios venosos cerebrais, trombose da veia esplênica e trombose arterial, concomitante à trombocitopenia (Voysey *et al.*, 2020).

Fabricadas pelo laboratório Pfizer, a BNT162b1 e BNT162b2, Vacina Comirnaty (Wyeth/Pfizer), são vacinas de RNA modificadas com nucleosídeos formuladas com nanopartículas lipídicas: BNT162b1, que codifica um domínio de ligação ao receptor SARS-CoV-2 trimerizado secretado; ou BNT162b2, que codifica o comprimento total da proteína pico ancorado na membrana do SARSCoV-2. Quanto à segurança, as reações locais e eventos sistêmicos foram dependentes da dose, geralmente leves a moderados e transitórios. (Sahin *et al.*, 2021)

Em dezembro de 2020, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu autorizações de uso emergencial da BNT162b2 para a prevenção de COVID-19. Após sua implementação, começaram a ser notificados casos de anafilaxia após administração da vacina BNT162b2, sendo os mesmos analisados pelo Centro para Controle e Prevenção de Doenças (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) dos Estados Unidos. Diante disso, o CDC identificou uma taxa de notificação de 4,7 casos para um milhão de doses administradas, concluindo, portanto, os casos de anafilaxia como um raro evento adverso grave da BNT162b2 (Shimabukuro e Cole, 2021).

Desenvolvida pelo laboratório Sinovac, de origem chinesa, em parceria com o Instituto Butantan, a Coronavac, é uma vacina contendo o vírus SARS-CoV-2 inativado. Os estudos de soroconversão do imunizante Sinovac/Butantan, apresentaram resultados maiores

92% nos participantes que tomaram as duas doses no intervalo de 14 dias e maior que 97% nos participantes que tomaram as duas doses da vacina no intervalo de 28 dias. Para prevenção de casos sintomáticos de Covid-19 que necessitaram de assistência ambulatorial ou hospitalar a eficácia foi de 77,96%, não ocorrendo registro de casos graves em indivíduos vacinados (Brasil, 2021)

O Imunizante da Janssen, também obteve a autorização para uso emergencial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para prevenção a covid-19, com uso na população em geral a partir de 18 anos, diferente das demais, essa, apresenta aplicação em dose única, aplicação de 0,5 mL contém Adenovírus tipo 26 responsável por codificar a glicoproteína spike do SARS-CoV-2. Imunizante de vetor viral recombinante.

Todas as vacinas COVID-19 aprovadas podem causar efeitos colaterais menores na população, sendo os mais comuns o braço dolorido, fadiga e calafrios (Polack *et al.*, 2021).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Food and Drug Administration (FDA) listaram a síndrome de Guillain-Barré (GBS) como um efeito colateral das vacinas Janssen e AstraZeneca (Dyer, 2021). Até o momento, houve poucos relatos de casos de GBS após a vacinação com COVID-19, enquanto milhões de vacinas foram administradas no Reino Unido (Nasuelli *et al.*, 2021).

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Desta forma, percebe-se que no que se refere à segurança, as reações adversas mais frequentes foram leves, o seguimento a longo prazo e os resultados com a vacinação de um número maior de pessoas possibilitará avaliar mais adequadamente o perfil de segurança de cada vacina, sendo fundamental a notificação dos eventos graves.

Como relatou no Boletim Epidemiológico 09, do Ministério da saúde, publicado em março de 2021, as principais ocorrências desses eventos no primeiro mês da Campanha Nacional de Vacinação contra COVID-19 no Brasil. De acordo com o boletim, foram notificados 20.612 casos suspeitos de eventos adversos pós-vacina, sendo 20.181 não graves e 430 graves. Justificando a necessidade maiores estudos para investigar possíveis reações adversas, continuamente, dentre elas, as complicações neurológicas.

## REFERÊNCIAS

ANGEL, C.-D.; XIAO, L.; SAKAGAMI, H. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? **Viruses**, v. 12, n. 491, p. 2002–2003, 2020.

BOUAZIZ, J. D. *et al.* Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 34, n. 9, p. e451–e452, 2020.

BOURGONJE, A. R. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Journal of Pathology**, v. 251, n. 3, p. 228–248, 2020.

BOUSADA GM, PEREIRA EL. Produção de vacinas virais parte I: engenharia de bioprocessos. **Rev Univ Vale Rio Verde**. 2017;15(1):30932.

CRIADO, P. R.; PAGLIARI, C.; *et al.* Lessons from dermatology about inflammatory responses in Covid-19. **Reviews in Medical Virology**, v. 30, n. 5, p. 1–18, 2020.

CRIADO, P. R.; ABDALLA, B. M. Z.; *et al.* Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. **Inflammation Research**, v. 69, n. 8, p. 745–756, 2020.

DYER, O. Covid-19: os reguladores alertam que casos raros de guillain-barré podem estar ligados às vacinas J&J e astrazeneca . **BMJ** 2021; **374**. doi: 10.1136 / *bmj.n1786* pmid: 34261628.

FOLEGATTI PM, EWER KJ, ALEY PK, ANGUS B, BECKER S, BELIJ-RAMMERSTORFER S, *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine

against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. **Lancet**. 2020 Aug;396(10249):467.

GARDUÑO-SOTO, M.; CHOREÑO-PARRA, J. A. Cutaneous susceptibility to SARS-CoV-2 infection according to the expression of viral entry factors in the skin. **Gaceta Medica de Mexico**, v. 156, n. 4, p. 354–357, 2020.

GARDUÑO-SOTO, M.; CHOREÑO-PARRA, J. A.; CAZARIN-BARRIENTOS, J. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. **Archives of Dermatological Research**, v. 6, n. 0123456789, p. 1–12, 2020.

GAVRIATOPOULOU, M. *et al.* Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 20, n. 4, p. 493–506, 2020.

GUPTA, A. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, v. 26, n. 7, p. 1017–1032, 2020.

HAN, T. *et al.* Analysis of 2019-nCoV receptor ACE2 expression in different tissues and its significance study. **Annals of Translational Medicine**, v. 8, n. 17, p. 1077–1077, 2020.

HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE (United States Of America). Johns Hopkins University Medicine (org.). Coronavirus Resource Center: covid-19 dashboard by the center for systems science and engineering (csse) at johns hopkins university (jhu). COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at **Johns Hopkins University (JHU)**. 2021. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

Acesso em: 12 2021.

KATOPODIS, P. *et al.* COVID-19 and SARS-CoV-2 host cell entry mediators: Expression profiling of TMRSS4 in health and disease. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 47, n. 4, p. 1–7, 2021.

LAKE, M. A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. **Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London**, v. 20, n. 2, p. 124–127, 2020.

LAU S-Y, WANG P, MOK BW-Y, ZHANG AJ, CHU H, LEE AC-Y, *et al.* Attenuated SARS-CoV-2 variants with deletions at the S1/S2 junction. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Jan;9(1):837–42.

LI, G. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 4, p. 424–432, 2020.

LI, M. *et al.* An Investigation of the Expression of 2019 Novel Coronavirus Cell Receptor Gene ACE2 in a Wide Variety of Human Tissues. **Infect Dis Poverty**, v. 9(1), n. 45, p. 1–7, 2020.

NASUELLI, N. A. *et al.* Um caso de polirradiculoneuropatia desmielinizante aguda com paralisia facial bilateral após a vacina ChAdOx1 nCoV-19. **Neurol Sci** 2021; 17: 1 - 3. *doi: 10.1007 / s10072-021-05467-w* pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34272622>

NOVAK, N. *et al.* SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology – What do we know so far? **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 76, n. 3, p. 698–713, 2021.

POLACK FP, THOMAS SJ, KITCHIN N, *et al.* Segurança e eficácia da vacina BNT162b2 mRNA Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**: 2603 - 15. doi: 10.1056 / NEJMoa2034577 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33301246>

POWEZKA, K. *et al.* Cutaneous manifestations associated with anosmia, ageusia and enteritis in SARS-CoV-2 infection - a possible pattern? Observational study and review of the literature. **Int J Infect Dis**, v. 107, n. January, p. 72–77, 2020.

RICARDO CRIADO, P. *et al.* Potential interactions of SARS-CoV-2 with human cell receptors in the skin: Understanding the enigma for a lower frequency of skin lesions compared to other tissues. **Experimental Dermatology**, v. 29, n. 10, p. 936–944, 2020.

SAHIN U, MUIK A, DERHOVANESSIAN E, VOGLEr I, KRANZ LM, VORMEHR M, *et al.* Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine [Internet]. medRxiv. medRxiv; 2020 [cited 2021 Jan 19]. p. 2020.07.17.20140533. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20140533>

SHIMABUKURO TT, COLE M, SU JR. Reports of Anaphylaxis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US December 14, 2020-January 18, 2021 [Internet]. Vol. 325, **JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association**; 2021 [cited 2021 Apr 26]. p. 1101–2. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by>.

SILVA, L. O. P.; NOGUEIRA, J. M. R. A corrida pela vacina em tempos de pandemia: a necessidade da imunização contra a COVID-19. **Rev Bras Anal Clin**. 2020;52(2):14953.

SONJA A. RASMUSSEN, MD, MS, J. C. S. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. **Ann Oncol**, v. 106, n. January, p. 19–21, 2020.

SUN, Y., ZHOU, R., ZHANG, H., RONG, L., ZHOU, W., LIANG, Y., & LI, Q. Skin is a potential host of SARS-CoV-2: A clinical, single-cell transcriptome-profiling and histologic study. **JAM ACAD DERMATOL**, v. 83 (6), n. January, p. 1755–1757, 2020.

SURVEILLANCES, V. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. **Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi**, v. 41, n. 2, p. 145–151, 2020.

TUTTOLOMONDO, D. *et al.* Beyond the lung involvement in COVID-19 patients. A review. **Minerva medica**, v. Epub ahead, 2020.

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, 65 South Africa, and the UK. **Lancet**. 2020 Jan 9;397(10269):99–111.

WHO. World Health Organization. **Coronavirus disease (COVID-19):** Situation Report 149. Geneva: 2020. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200617-covid-19-sitrep-149.pdf?sfvrsn=3b3137b0\\_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200617-covid-19-sitrep-149.pdf?sfvrsn=3b3137b0_8). Acesso em: 12 mar. 2023.

WHO. World Health Organization. **Coronavirus disease (COVID-19):** Situation Report 51. Geneva: 2020. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10). Acesso em: 12 mar. 2023.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 2020.

XUE, X. *et al.* High Expression of ACE2 on Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-CoV-2. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 1, p. 206- 209.e1, 2021.

ZHAO, Q. *et al.* COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 34, n. 11, p. 2505–2510, 2020.

ZHU, R. *et al.* ACE2 Expression on the Keratinocytes and SARS-CoV-2 Percutaneous Transmission: Are they Related? **Journal of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 1, p. 197–198, 2021.