

## **CAMPANHA DE VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19**

### **NOTA INFORMATIVA Nº 04/2021 – CVE/CCD/SES-SP**

#### **Eventos pós-vacinação e vacinas de Covid-19: trombozes**

No Estado de São Paulo, até o presente momento, existem apenas duas vacinas disponíveis para a vacinação contra a COVID-19: Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) - Sinovac/Butantan e Vacina de adenovírus recombinante – Oxford/AstraZeneca/Fiocruz<sup>1</sup>.

Os estudos clínicos dessas vacinas apontaram a ocorrência apenas de eventos adversos locais (no local de aplicação) e eventos adversos sistêmicos não graves. Tais eventos são transitórios e não contraindicam a administração da segunda dose da vacina<sup>1-3</sup>.

A vacina adsorvida covid-19 (inativada) - Sinovac/Butantan tem a plataforma de vírus inativado, já utilizada em outras vacinas e caracterizada por sua boa segurança. Conforme os resultados de estudos clínicos apontados na bula, a incidência global de reações adversas nos indivíduos vacinados foi de 23,73%, dos quais 23,24% foram leves e 1,94% moderadas. Os eventos adversos mais comuns foram dor, fadiga, febre, mialgia, diarreia, náusea, dor de cabeça. Grupos como imunodeprimidos, gestantes e lactantes não foram avaliados nos estudos clínicos. Mas a plataforma de vírus inativado é tradicionalmente segura nesses grupos<sup>2</sup>.

A vacina de adenovírus recombinante – Oxford/AstraZeneca/Fiocruz utiliza uma nova plataforma de adenovírus símio recombinante e não replicante. Assim como as vacinas de vírus inativado, esta vacina não resulta em viremia (multiplicação de vírus no corpo). Conforme os resultados de estudos clínicos indicados na bula, as reações adversas mais frequentemente reportadas foram: sensibilidade no local da injeção (> 60%); dor no local da injeção, cefaleia, fadiga (> 50%); mialgia, mal-estar (> 40%); pirexia, calafrios (> 30%); e artralgia, náusea (> 20%). A maioria das reações adversas foi de intensidade leve a moderada e usualmente resolvida dentro de poucos dias após a vacinação<sup>3</sup>. Em comparação com a primeira dose, as reações adversas reportadas após a segunda dose foram mais leves e menos frequentemente reportadas<sup>3</sup>. Apesar de grupos como imunodeprimidos, gestantes e lactantes não terem sido avaliados nos estudos clínicos, a segurança da vacina nesses grupos é plausível, uma vez que não ocorre viremia após a vacinação. Estudos em animais não demonstraram risco de malformações<sup>1, 3</sup>.

TODOS os indivíduos com 18 anos ou mais, incluindo gestantes, puérperas, lactantes, imunodeprimidos, pessoas com comorbidades e idosos, pertencentes a grupos prioritários elencados pelo Programa Estadual de Vacinação contra a COVID-19, devem receber a vacina contra COVID-19 disponível no serviço de saúde, sem distinção, não sendo possível atender a prescrições/encaminhamentos que elegem o tipo de vacina a ser utilizada.

Como parte do processo de introdução de vacinas nos programas de imunização, a efetividade, o impacto e a segurança das vacinas são monitoradas de maneira rotineira. Neste contexto, é comum que sejam notificados possíveis eventos adversos após a vacinação. Estes eventos são investigados seguindo protocolos padronizados e sua ocorrência não significa necessariamente que sejam relacionados ou causados pela vacina.

Quaisquer eventos adversos que ocorram em até 30 dias após a vacinação contra a COVID-19 ocorridos no estado de São Paulo deverão ser notificados no sistema VaciVida, módulo EAPV.

Os profissionais de saúde devem ficar particularmente atentos para ocorrência de eventos adversos graves e ou inusitados. Em sua grande maioria os eventos adversos graves pós vacinação não terão associação causal com a vacina, sendo, portanto, necessária uma investigação ampla para definição do diagnóstico etiológico que explique a ocorrência do evento.

### **Síndrome de Trombose com Trombocitopenia**

Após a introdução das vacinas COVID-19 de forma ampla e aplicação de milhões de doses na população, foram verificados e notificados em alguns países do mundo eventos raros de trombose (formação de coágulos sanguíneos) associados à trombocitopenia (baixa contagem de plaquetas) em pessoas que receberam a vacina de adenovírus recombinante – Oxford/AstraZeneca/Fiocruz. Os primeiros eventos foram notificados na Europa em meados de março de 2021 e deflagraram investigações detalhadas por parte de agências regulatórias da Europa e do Reino Unido, além do Comitê Consultivo Global da Organização Mundial da Saúde sobre Segurança de Vacinas (GACVS-OMS)<sup>4</sup>.

Observou-se que entre os raros casos de trombose com trombocitopenia pós-vacina de adenovírus recombinante – Oxford/AstraZeneca/Fiocruz a maioria apresentou a produção de anticorpo anti-fator plaquetário 4, que levaria a um grande aumento na ativação e no consumo plaquetário, de forma semelhante à uma condição rara observada em pacientes tratados com heparina (trombocitopenia induzida por heparina - HIT) - porém em indivíduos não expostos previamente à este antiagregante plaquetário<sup>5</sup>.

Até 22 de abril de 2021, foram aplicadas 1.590.694 doses de vacina de adenovírus recombinante – Oxford/AstraZeneca/Fiocruz no Estado de São Paulo. Após um levantamento realizado entre as notificações registradas no VaciVida/módulo EAPV, não foram identificados casos de trombozes com trombocitopenia (plaquetas menores que 150.000/mm<sup>3</sup>) após a vacina de adenovírus recombinante – Oxford/AstraZeneca/Fiocruz no Estado de São Paulo.

Por precaução, para os indivíduos que receberam a primeira dose da vacina Oxford/AstraZeneca e apresentaram em até de 28 dias um episódio de TROMBOSE venosa ou arterial maior\*, associado a PLAQUETOPENIA (plaquetas abaixo de 150.000/mm<sup>3</sup>), está contraindicada a aplicação da segunda dose da respectiva vacina. Nesses indivíduos, o esquema de vacinação deverá ser avaliado de forma individualizada mediante a notificação de evento adverso pós-vacinação no VaciVida/módulo EAPV.

\* Trombose de seio venoso cerebral ou trombose venosa cerebral, trombose venosa profunda periférica; tromboembolismo pulmonar; trombose intra-abdominal; acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico; infarto agudo do miocárdio (IAM).

A síndrome de trombose com trombocitopenia é um evento raro e muito específico, DIFERENTE dos CASOS HABITUAIS DE TROMBOSE com NÍVEIS NORMAIS DE PLAQUETAS. Na ocorrência deste evento recomenda-se a importância do tratamento rápido por um especialista a fim de se evitar complicações clínicas.

Até o presente momento, não há evidência de que indivíduos com histórico anterior de trombose ou fatores de risco conhecidos para trombose tenham maior risco de desenvolver este EAPV. Por isso, casos de trombose sem plaquetopenia ou plaquetopenia isolada (sem trombose) não tem qualquer contraindicação referente à vacinação contra a COVID-19.

Até a publicação deste documento, apesar dos dados epidemiológicos estratificados por idade e sexo mostrarem associação significativa, **ainda não há confirmação de uma relação causal entre o imunizante que utiliza adenovírus recombinante e a ocorrência de fenômenos raros de trombose com plaquetopenia**. Além disso, na atual situação epidemiológica, os benefícios da vacina AstraZeneca, que se mostrou efetiva na prevenção de hospitalizações e mortes associadas à COVID-19, são muito superiores aos riscos. Com isso, Organização Mundial de Saúde, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) já emitiram parecer favorável em relação ao uso da vacina de adenovírus recombinante – Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, no qual considera que os benefícios da vacina superam os riscos, recomendando sua vacinação enquanto os eventos mencionados sejam investigados<sup>6,7</sup>.

Portanto, o plano estadual de vacinação contra a COVID-19 mantém a recomendação de uso desta vacina na população geral e ressalta a importância da vacinação.

### **Não se deve perder a oportunidade de se vacinar contra a COVID-19!**

TODOS os indivíduos de 18 anos ou mais, pertencentes a grupos prioritários elencados pelo Programa Estadual de Vacinação contra a COVID-19, independentemente da idade, devem receber a vacina contra COVID-19 disponível no serviço de saúde, sem distinção, não sendo possível atender a prescrições/encaminhamentos que elegem o tipo de vacina a ser utilizada.

Não há qualquer precaução ou contraindicação às vacinas disponíveis no Programa Estadual de Vacinação contra a COVID-19, (Sinovac/Butantan e Oxford/AstraZeneca/Fiocruz), se o indivíduo apresentar histórico dos agravos listados abaixo associados a plaquetas normais ( $150.000/\text{mm}^3$  ou mais):

- Trombofilias com plaquetas normais (plaquetas  $> 150.000/\text{mm}^3$ ), em anticoagulação ou não;
- Tromboses venosas em geral com plaquetas normais (plaquetas de  $150.000/\text{mm}^3$  ou mais): trombose venosa cerebral, trombose venosa profunda periférica; tromboembolismo pulmonar e trombose intra-abdominal.
- Tromboses arteriais e doenças isquêmicas com plaquetas normais (plaquetas de  $150.000/\text{mm}^3$  ou mais) (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico, isquemia mesentérica, etc.);
- Acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos (hemorragia cerebral intraparenquimatosa, hemorragia subaracnóidea, etc).

Se estes mesmos agravos se apresentarem como evento adverso pós-vacinação contra COVID-19, independentemente da vacina envolvida (Sinovac/Butantan e Oxford/AstraZeneca/Fiocruz), a segunda dose poderá ser feita normalmente sem a necessidade de troca do imunobiológico.

### **REFERÊNCIAS**

1. Governo do Estado de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Documento Técnico - Campanha de Vacinação contra a COVID-19. Disponível em: <https://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/imunizacao/sala-de-capacitacao-campanha-de-vacinacao-covid-19/documento-tecnico>. Acessado em 22/04/2021.

2. São Paulo. Instituto Butantan. Bula para o profissional da saúde – Vacina adsorvida covid-19. Janeiro de 2021.
3. Rio de Janeiro. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Bula vacina covid – 19 (recombinante). Janeiro de 2021.
4. World Health Organization – WHO. WHO statement on AstraZeneca COVID-19 vaccine safety signals, 17 March 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/17-03-2021-who-statement-on-astrazeneca-covid-19-vaccine-safety-signals>. Acesso em 5 de abr. de 2021.
5. World Health Organization – WHO. Interim statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety on AstraZeneca COVID-19 vaccine, 7 April 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/07-04-2021-interim-statement-of-the-covid-19-subcommittee-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety>. Acesso em 8 de abr. de 2021.
6. World Health Organization – WHO. Statement of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) COVID-19 subcommittee on safety signals related to the AstraZeneca COVID-19 vaccine, 19 March 2021. Disponível em: [https://www.who.int/news/item/19-03-2021-statement-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-covid-19-subcommittee-on-safety-signals-related-to-the-astrazeneca-covid-19-vaccine](https://www.who.int/news/item/19-03-2021-statement-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-covid-19-subcommittee-on-safety-signals-related-to-the-astrazeneca-covid-19-vaccine). Acesso em 5 de abr. de 2021.
7. European Medicines Agency – EMA. COVID-19 Vaccine AstraZeneca – Update on ongoing evaluation of blood clot cases, 25/03/2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-update-ongoing-evaluation-blood-clot-cases>. Acesso em 5 de abr. de 2021.

## **Elaboração**

Divisão de Imunização/CVE/CCD/SES

Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações - CPAI