

EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS E VACINAS COVID-19

Comitê Extraordinário de Monitoramento Covid-19 (CEM COVID_AMB)

As vacinas COVID-19 tornaram-se ferramentas fundamentais e indispensáveis para o controle da pandemia em todo o mundo. No entanto, eventos tromboembólicos relacionados às vacinas ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 e Janssen (Johnson & Johnson) trouxeram à tona ampla discussão sobre a segurança de tais imunobiológicos. ^{1,2}

Raros casos de eventos trombóticos trombocitopênicos foram reportados após a vacinação com a ChAdOx1 nCov-19/AstraZeneca (vacina de vetor viral derivada de adenovírus de chimpanzés, recombinante que codifica a proteína *spike* do SARS-CoV-2). Entre aproximadamente 34 milhões de vacinados no Reino Unido e na comunidade Europeia, houve 169 casos de trombose do seio venoso cerebral e 53 casos de trombose da veia esplâncnica relatados, que refletem taxas mais altas do que seriam esperadas para esses tipos de tromboses na população geral. Trombocitopenia grave também foi observada na maioria desses casos e a maior parte dos eventos ocorreu dentro de 14 dias após o recebimento da primeira dose da vacina em mulheres com menos de 60 anos de idade. Alguns especialistas sugerem que esses eventos podem estar relacionados a anticorpos induzidos pela vacina contra o fator 4 plaquetário (PF4), semelhantes aos associados à trombocitopenia induzida por heparina. Os dados demonstraram que as tromboses ocorreram cerca de 4 a 20 dias após a vacinação, a contagem de plaquetas foi menor que 150.000/microL e o anticorpo contra o antígeno PF4 foi positivo na maioria dos casos. Outros eventos como tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda, trombose de artéria carótida comum e femoral, infarto agudo do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos isquêmicos ocorreram, porém sem associação entre a vacina e tais fenômenos em geral, e a taxa total de eventos tromboembólicos após a vacinação foi inferior à esperada com base na taxa na população em geral. Baseado nos dados disponíveis, estima-se a incidência de 1 caso de trombocitopenia trombótica associada à vacina em 250.000 a 1.000.000 de doses aplicadas. ¹⁻³

Devido à raridade desses eventos e à gravidade potencial da COVID-19, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu que os benefícios gerais da vacina continuam a superar os riscos. A OMS também declarou que a relação causal, embora plausível, não foi confirmada, e que a incidência muito rara do evento deve ser considerada ao compararmos à gravidade causada pela COVID-19. No entanto, alguns países suspenderam o uso da vacina, enquanto outros limitaram a vacinação a indivíduos acima de 60 anos (Alemanha) ou mais de 55 anos (Canadá) até que dados adicionais sobre esses eventos sejam esclarecidos. A recomendação das autoridades europeias é a de que os pacientes candidatos a receberem a vacina devem estar cientes de possível associação entre a vacina e os eventos tromboembólicos. Caso apresentem algum sinal ou sintoma sugestivos de trombocitopenia (petéquias no local da vacinação após vários dias) ou complicações trombóticas (incluindo falta de ar, dor no peito, edema de membros inferiores, dor abdominal persistente, dor de cabeça

persistente forte, sintomas neurológicos focais e convulsões), devem procurar o serviço de saúde com urgência.^{1,2}

Recentemente, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC-EUA) e o Food and Drug Administration (FDA) recomendaram uma pausa no uso da vacina Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 nos Estados Unidos como medida cautelar, na data de 13 de abril, devido a eventos sérios de trombose. Dos 6,86 milhões de doses da vacina administradas nos Estados Unidos, até o momento, seis casos de trombose do seio venoso cerebral associados a plaquetopenia foram observados. Os casos observados ocorreram em mulheres jovens (entre 18 e 48 anos de idade) com início dos sintomas de trombose entre 6 e 13 dias após a administração da referida vacina. As características dos eventos foram semelhantes entre as vacinas ChAdOx1 nCoV-19 / AZD1222 e Janssen (Johnson & Johnson), duas vacinas desenvolvidas em plataformas de vetores virais, o que levanta a hipótese de que ocorram mecanismos fisiopatológicos semelhantes entre os eventos. O CDC coloca em discussão que uma alternativa para garantir a oportunidade de vacinação e segurança, seria indicar a vacina da Janssen para grupos específicos, como adultos com mais de 50 anos de idade e homens.^{4,5}

Diante do exposto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) solicitou, recentemente, a inclusão de possíveis eventos tromboembólicos no item “Advertências e Precauções” da bula da vacina de Oxford/AstraZeneca, e reforçou a importância da continuidade da vacinação diante do número alarmante de casos de COVID-19 no Brasil. Ressaltamos a importância da vigilância epidemiológica desses efeitos adversos e da assistência médica adequada aos casos suspeitos.⁶

Até o momento, não temos dados que suportem a contraindicação da vacina Oxford/AstraZeneca em pacientes com fenômenos tromboembólicos prévios, doenças autoimunes e fatores de risco para tromboembolismo. Sabemos que a trombocitopenia trombótica induzida por vacinas é um evento raro, porém a avaliação individualizada especialmente entre mulheres jovens com fatores de risco para tromboembolismo pode ser considerada. Destacamos ainda que não existe, até o presente, recomendação para trombopprofilaxia com anticoagulantes, previamente à aplicação da vacina Oxford/AstraZeneca, com a finalidade de prevenção de fenômenos tromboembólicos associados a esta vacina.

CONCLUSÕES

Concluimos que os benefícios da vacinação COVID-19 superam largamente os riscos de reações adversas graves, não havendo justificativa para restrições ou a não utilização da vacina Oxford/AstraZeneca no país. Além disso, destacamos a importância da administração da segunda dose, uma vez que os estudos clínicos demonstraram os benefícios adicionais da segunda dose na eficácia, bem como a indução da resposta imunológica potencialmente mais robusta e duradoura.

Com relação aos indivíduos que receberam a primeira dose da vacina AstraZeneca/Oxford e apresentaram em seguida um episódio de trombose venosa central ou arterial maior, associado à trombocitopenia, está contraindicada a aplicação da segunda dose da respectiva vacina. Nestes indivíduos, o esquema vacinal deverá

ser completado com uma segunda dose de outra vacina COVID-19 que não utilize plataforma de vetor viral.⁷

Referências

1. European Medicine Agency. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>. Acesso em 14/04/2021.
2. World Health Organization. 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 14/04/2021.
3. Pai M, Grill A, Ivers A, et al. Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination. <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/vaccine-induced-prothrombotic-immune-thrombocytopenia-vipit-following-astrazeneca-covid-19-vaccination/> Acesso em 14/04/2021.
4. FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, February 26, 2021 <https://www.fda.gov/media/146217/download>. Acesso em 14/04/2021
5. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/index.html>. Acesso em 14/04/2021
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-solicita-alteracao-de-bula-da-vacina-de-oxford>. Acesso em 14/04/2021.
7. Décimo Primeiro Informe Técnico – Orientações técnicas relativas à continuidade da campanha de vacinação contra a COVID-19. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/imagens/jpeg/2021/abril/15/anexo-decimo-primeiro-informe-tecnico.pdf>. Acesso em 19/04/2021.

São Paulo 26 de abril de 2021.

**Comitê Extraordinário de Monitoramento Covid-19
(CEM COVID_AMB)**