

NOTA TÉCNICA DA SBACV SOBRE VACINAS COVID-19

Contexto geral

A atual pandemia mundial de COVID-19, iniciada em Wuhan (China), causada pela cepa SARS-CoV-2 do coronavírus já infectou cerca de 18,77 milhões de brasileiros, com 525.112 mortes, segundo dados do Ministério da Saúde, até a data de 05 de julho de 2021.

COVID e eventos vasculares

Apesar de seu amplo espectro clínico, que varia desde a forma assintomática até uma síndrome respiratória aguda grave (SARS), tem chamado atenção dos angiologistas e dos cirurgiões vasculares os sintomas relacionados à inflamação do sistema vascular e à hipercoagulabilidade que levam a manifestações como vasculite de pequenos vasos e trombose micro e macrovascular de artérias e/ou veias.¹

Em metanálise recente com 102 estudos envolvendo 64.503 pacientes infectados pelo vírus SARS-Cov2, a frequência de tromboembolismo venoso relacionado ao COVID-19 foi de 14,7% (IC de 95% 12,1% a 17,6%) e eventos trombóticos arteriais relacionados de 3,9% (IC 95% 2,0% a 3,0%).²

Vacinação contra COVID-19

As vacinas COVID-19 licenciadas para uso emergencial no Brasil em janeiro de 2021 demonstraram segurança e eficácia nos estudos clínicos. Apesar da velocidade no desenvolvimento, todas passaram obrigatoriamente por rígidos protocolos, desde a fase laboratorial até os estudos de fases 1, 2 e 3 em humanos, para confirmar sua segurança e eficácia. Os dados foram avaliados por especialistas independentes e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A vacinação elimina ou reduz drasticamente o risco de adoecimento ou de manifestações graves, que podem levar à internação e até mesmo ao óbito.

Eficácia das vacinas contra o COVID-19 utilizadas no Brasil

- Fiocruz/Universidade de Oxford/AstraZeneca®

Eficácia geral (Brasil, Reino Unido e África do Sul): **70,42%** (IC 95: 54,84-80,63%)

- Instituto Butantan/Sinovac (CoronaVac®)

Eficácia geral: **50,39%** (IC95:35,26-61,98%)

Formas leves (sem necessidade de assistência médica): **77,96%** (IC95:46,15-90,44%)

Formas moderadas ou graves (exigem hospitalização): não houve nenhum caso durante o estudo, mas os dados ainda não têm significância estatística ($p=0,4967$).

- Janssen Pharmaceuticals®/Johnson & Johnson® (Ad26.COV2. S)

Eficácia para casos moderados e graves: **66%** (América Latina); (72%) Estados Unidos; 57% (África do Sul).

- Pfizer®/BioNTech® (COMIRNATY)

Geral: **95%**

Manifestações vasculares das vacinas para COVID-19

Eventos tromboembólicos arteriais e venosos

Smajda e cols³ avaliaram a ocorrência de eventos trombóticos venosos e arteriais em pacientes submetidos a vacinação contra a COVID-19, utilizando o banco de dados da VigiBase (Organização Mundial de Saúde [OMS]), e relatou que entre 13 de dezembro de 2020 a 16 de março de 2021 (94 dias), entre as 361.734.967 pessoas vacinadas, ocorreram 2.169 eventos trombóticos (795 eventos venosos e 1.374 arteriais). Eventos trombóticos espontâneos foram relatados em 1.194 que receberam Comirnaty (Pfizer® – BioNTech), 333 para a vacina Moderna® e 642 para AstraZeneca®-Oxford. A taxa de notificação de casos de tromboembolismo venoso (TEV) e arteriais (TEA) durante o período de (94 dias) entre o número total de pessoas vacinadas foi de 0,21 [IC 95%: 0,19-0,22] casos de eventos trombóticos por 1 milhão de pessoas vacinadas-dias. Para TEV e TEA, as taxas foram respectivamente 0,075 [IC 95%: 0,07-0,08] e 0,13 [IC 95%: 0,12-0,14] casos por 1 milhão de pessoas vacinadas-dias.

No Brasil, a taxa foi de 0,89 eventos tromboembólicos para cada 100.000 doses aplicadas, taxa inferior à esperada para a população em geral. Portanto, o perfil de risco-benefício da vacina é ainda favorável para estes eventos.⁴

Síndrome trombocitopênica trombótica (STT)

Raros casos de plaquetopenia também foram reportados, e apesar do perfil do risco-benefício favorável, alguns países da Europa passaram a não recomendar a vacina Oxford/AstraZeneca® para mulheres abaixo de 55 ou 60 anos.⁴

A explicação plausível para a combinação de tromboembolismos em sítios venosos atípicos (veias cerebrais e esplâncnicas) e trombocitopenia seria o desencadeamento de uma resposta imunológica contra o fator 4 plaquetário, que levaria a um grande aumento na ativação e no

consumo plaquetários, de forma semelhante à trombocitopenia induzida por heparina (HIT), porém em indivíduos não expostos previamente à heparina. Os níveis de dímero-D costumam estar muito aumentados, porém com fibrinogênio normal.

Tais trombozes ocorrem cerca de quatro a 24 dias após a administração da vacina,⁵ e de forma predominante em mulheres entre 20 e 50 anos.^{5,6} No entanto, foram observados eventos em pacientes de ambos os sexos, em qualquer idade. O quadro clínico costuma ser severo e há relatos de mortalidade superior a 50%.^{5,6} Em relação às vacinas para o COVID-19, utiliza-se o termo STT nesses eventos.

Tanto a OMS quanto a Agência Europeia de Medicamentos emitiram parecer favorável, informando que os eventos são extremamente raros, e que os benefícios da vacina Oxford/AstraZeneca®, evitando a morbimortalidade da COVID-19, superam em muito os potenciais riscos, reiterando a importância da vacinação. Ademais, seu uso foi retomado nos países europeus. É necessário esclarecer que eventos tromboembólicos ocorrem naturalmente e frequentemente na população geral, independente da vacinação.

Em geral, o número de eventos trombóticos graves associados à vacina Oxford/AstraZeneca® varia entre 5,5 a 7,6 por milhão de pessoas vacinadas, caracterizando a raridade do evento.^{7,8} Modelos matemáticos estimam que o risco de trombose grave associado à esta vacina decresce com o aumento da faixa etária, sendo inicialmente de 1,9 para 100 mil vacinados entre 20 e 29 anos e caindo para 0,4 para 100 mil vacinados acima dos 80 anos.⁹

Até abril de 2021, 7,98 milhões de doses da vacina da Janssen® haviam sido aplicadas, com apenas 15 casos confirmados de STT.⁷ Observou-se uma maior incidência desse fenômeno em pacientes do sexo feminino, com faixa etária menor que 50 anos. No sexo masculino não foi observada incidência dessa doença. O FDA até o momento tem recomendado a manutenção da aplicação da vacina da Janssen® em todas as faixas etárias, independente do sexo do paciente, mas deve constar na bula da vacina o risco de STT em pacientes do sexo feminino, com menos de 50 anos.¹⁰

Apesar de poucos relatos de eventos adversos relacionado a vacina Sputnik V®, ainda não utilizada em território brasileiro, esta apresenta uma tecnologia semelhante às vacinas Oxford/AstraZeneca® e Janssen Pharmaceuticals®/Johnson & Johnson®, ambas associadas a STT, que aumenta a possibilidade de esta ter os mesmos efeitos colaterais.¹¹ Porém, em estudo de fase 3, entre 21.977 adultos randomizados, apenas um paciente desenvolveu TEV, e provavelmente relacionado a comorbidade preexistente.¹² Não houve relatos de TEV ou TEA em estudo de vida real com a Sputnik V®.¹³

Conduta na STT

Deve-se suspeitar de STT em pacientes com eventos tromboembólicos associado a plaquetopenia $<150.000/\text{mm}^3$ dentro de 28 dias após a vacinação. No manejo clínico deve-se

evitar o uso de qualquer heparina, dando-se preferência aos anticoagulantes de ação direta de uso oral (DOACs), inibidores do fator Xa (rivaroxabana, edoxabana, apixabana) ou inibidores diretos da trombina (dabigatrana) ou, mesmo, a fondaparinux. Nos casos mais graves, deve-se implementar o uso da imunoglobulina humana endovenosa, na dose 1g/kg/dia, por 1-2 dias. O uso de corticosteroides também deve ser aventado, em caso de atraso no uso da imunoglobulina humana.¹⁰

São Paulo, 06 de junho de 2021.

Créditos: Comissão de Trombose Venosa Profunda da SBACV

Coordenador da elaboração do trabalho: Dr. Marcos Arêas

Membros da Comissão: Dr. Adilson Ferraz Paschoa (SP), Dr. Bonno Van Bellen (SP), Dr. Eduardo Ramacciotti (SP), Dr. Guilherme Yazbek (SP), Dr. Ivan Benaduce Casella (SP), Dr. Marcelo Fernando Matielo (SP), Dr. Rafael de Athayde Soares (SP) e Dr. Marcone Sobreira (SP).



Bruno de Lima Naves
Presidente da SBACV



Marcelo Calil Burihan
Diretor de Publicações da SBACV

Referências

1. Sobreira ML, Marques MA. A panaceia dos anticoagulantes na infecção pela COVID-19. J Vasc Bras.2020;19:e20200063.
2. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: A study-level meta-Analysis. Thorax. 2021;1–10.
3. Smadja DM, Yue Q-Y, Chocron R, Sanchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. Eur Respir J. 2021;2100956.
4. NOTA TÉCNICA Nº 441/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS

5. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
6. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
7. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-findspossible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
8. <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>
9. Elalamy I, Gerotziafas G, Alamowitch S, et al. SARS-CoV-2 Vaccine and Thrombosis: An Expert Consensus on Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2021 May 4. doi: 10.1055/a-1499-0119.
10. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations>
11. Lawton G. Sputnik V vaccine goes global. *New Sci.* 2021 Apr 24;250(3331):10-11. doi: 10.1016/S0262-4079(21)00671-0.
12. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021 Feb 20;397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
13. Pagotto V, Ferloni A, Mercedes Soriano M, et al. Active monitoring of early safety of Sputnik V vaccine in Buenos Aires, Argentina. *Medicina (B Aires).* 2021;81(3):408-414. English. PMID: 34137701.