

Eventos adversos pós vacina e a avaliação de risco para futuras doses de vacinas contra O SARS-COV-2: descrição dos dados do ambulatório de reações a vacina do HCFMRP-USP

AUTORES

Jorgete Maria e Silva, Médica assistente do NVEH-HCFMRP-USP

Soraya Regina Abu Jamra, Médica assistente do NVEH-HCFMRP-USP

Beatrice Santanastácio Mirante, Médica Residente Imunologia - Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP-USP

Gabriel de Paula Queiroz, Graduando do Curso de Informática Biomédica - FMRP-USP

RESUMO

Introdução: Vacinar é a ação de saúde pública de maior efetividade para redução da morbidade e mortalidade das doenças preveníveis por imunização. Como qualquer outro imunobiológico, as vacinas podem acarretar eventos esperados e não esperados ou algum tipo de complicação, seja pela sensibilização a alguns de seus componentes, seja por algum tipo de resposta individual exacerbada. Com o advento da pandemia pelo Sars-CoV-2, novas vacinas foram desenvolvidas e utilizadas no mundo todo, trazendo grande impacto no controle da doença. O conhecimento dos eventos associados a essas novas vacinas é necessário e importante para a biossegurança preconizada pelos órgãos de saúde responsáveis por sua indicação. **Objetivo:** Descrever os dados dos atendimentos do ambulatório de reações a vacinas (ARV) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo referentes ao ano de 2021, descrevendo os principais eventos adversos relacionados às vacinas contra covid-19 e as condutas indicadas em cada caso. **Resultados:** Foram avaliados 137 casos de eventos pós vacinas de covid-19: 34 (28,8%) foram considerados graves; 80 (58,4%) foram eventos pós vacina da plataforma Astrazeneca, 28 (20,4%) da Coronavac, 27 (19,7%) da Pfizer e 2 (1,5%) da Janssen; 84,7% ocorreram após 1ª dose da aplicação da vacina; 91,5% das manifestações iniciaram-se após seis horas da aplicação. Houve predomínio do sexo feminino para os eventos pós vacinação para covid-19 (Astrazeneca, 71,6%; Coronavac, 60,8%; Pfizer, 57,8%). Quanto aos eventos, em relação à vacina Astrazeneca, 34 casos (42,5%) apresentaram manifestações vasculares (plaquetopenia, eventos trombóticos); 28 (35%), neurológicas (neurites, paresias, parestesias, Síndrome de Guillain Barré – SGB); e 18 (22,5%), cutâneas (urticária, angioedema, prurido).

Para a vacina Coronavac, 60,8% foram manifestações cutânea com urticária e angioedema ou prurido isolado (sendo 1 anafilaxia); foram observados também 3 casos de diagnósticos de SGB. Para a vacina da Pfizer, 10 casos (64%) apresentaram manifestações neurológicas; 8 (29,6%), cutâneas; 7 (25,9%), vasculares; e 2 (7,4%), pericardite em adultos jovens masculinos (que apresentaram boa evolução). Para vacina Janssen, 2 casos apresentaram eventos vasculares (plaquetopenia com trombose). **Conclusão:** Os casos apresentados, apesar de poucos, assemelham-se ao descrito em literatura e demonstram baixo percentual de gravidade das reações pós vacinas de covid-19. Cabe a cada profissional de saúde avaliar criteriosamente cada caso para garantir a segurança e desmistificar informações equivocadas divulgadas nas mídias sociais.

Palavras-chave: Evento adverso; Covid-19; Vacina.

INTRODUÇÃO

1-As novas vacinas contra covid-19

A imunização é o processo pelo qual uma pessoa se torna imune ou resistente a uma doença infecciosa através da administração de uma vacina. A partir da vacinação, o sistema imunológico é estimulado ativamente a produzir uma resposta imune específica e efetiva em evitar ou atenuar doenças. Dessa forma, as vacinas contribuem também para proteção contra incapacidades e mortes por enfermidades imunopreveníveis.

Em 2020, acompanhamos o início da maior pandemia dos últimos 100 anos, com o surgimento e rápida disseminação do novo coronavírus, o Sars-CoV-2. Até meados de outubro de 2022, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), foram notificados mundialmente em torno de 625 milhões de casos de covid-19, com aproximadamente 6,5 milhões de óbitos⁽¹⁾. Desde então, o mundo acompanha um quadro sanitário sem precedentes pela alta demanda por atendimento de alta complexidade e elevado índice de mortalidade associado à infecção, mesmo em países mais desenvolvidos e com sistemas públicos de saúde bem estruturados.

Em março de 2020, quando a OMS declarou que o mundo vivia uma pandemia pelo novo coronavírus, medidas foram desencadeadas para controle da doença – medidas estas que envolviam a diminuição da transmissão por meio de ações individuais e coletivas de higiene e distanciamento físico, assim como a busca por vacinas e por tratamentos eficazes. Todas se mostraram importantes, ao longo do tempo, para o controle da pandemia^(1,2).

Dentre as medidas adotadas, as vacinas foram uma estratégia preventiva fundamental para o controle desse agravo altamente transmissível e potencialmente fatal. Cientistas e pesquisadores do mundo todo se reuniram e juntaram esforços e conhecimentos para, em tempo recorde, oferecer à população vacinas eficazes e seguras, seguindo protocolos rígidos de ensaios clínicos controlados.

No final de 2020, as primeiras vacinas receberam autorização para uso emergencial em alguns países europeus e nos Estados Unidos e, em de janeiro de 2021, a Agência Nacional

de Vigilância Sanitária (Anvisa), autorizou o uso emergencial de duas vacinas no Brasil: a Coronavac, vacina do Instituto Butantan em parceria com a biofarmacêutica Sinovac; e a vacina da Fiocruz, desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a biofarmacêutica AstraZeneca. Após aprovação dessas duas plataformas de vacina, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Sistema Único de Saúde (SUS) iniciou a campanha de vacinação em grupos considerados de maior risco para morbimortalidade por essa doença.

Atualmente, há outras vacinas contra a covid-19 aprovadas para uso emergencial por diversas autoridades reguladoras no mundo todo. Delas, dez já foram aprovadas pela OMS, e quatro, pela Anvisa (Coronavac, AstraZeneca, Janssen/Johnson & Johnson e Pfizer/BioNTech) para utilização no Brasil.

A campanha de vacinação contra a covid-19 tem por objetivo principal a redução da morbimortalidade causada pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2) e a redução das hospitalizações decorrentes da doença.

2-A hesitação em vacinar e os eventos adversos atribuídos às novas vacinas contra a covid-19

À medida que se intensificava a campanha de vacinação contra a covid-19, vários questionamentos foram levantados quanto à segurança e eficácia dessas vacinas. Grupos antivacina divulgaram notícias e comentários sobre o potencial risco desses imunobiológicos e minimizando as consequências de se contrair a covid-19. Uma verdadeira *avalanche* de notícias (a maioria delas sem comprovação científica) tomaram conta das redes sociais, gerando muitas dúvidas e hesitação da população para aceitar essas novas vacinas⁽⁴⁾.

Vacinas aprovadas pelos órgãos regulatórios estão entre as intervenções mais seguras para o uso humano, proporcionando amplos benefícios à saúde individual e coletiva de um país. Entretanto, como qualquer medicamento ou imunobiológico, não estão isenta de riscos. Assim, vários países mantêm sistemas de Vigilância de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (Vesavi) com a finalidade de avaliar e relatar os potenciais eventos pós vacina para adoção de medidas de segurança oportunas para a população vacinada.

As equipes responsáveis por analisar os eventos adversos pós vacinação (EAPV) avaliam detalhadamente todos os aspectos relacionados ao indivíduo vacinado, desde a análise de dados médicos e laboratoriais em prontuários, histórico de saúde pessoal e familiar, assim como outras informações relevantes. O objetivo é estabelecer se houve relação causal entre a aplicação da vacina e o desenvolvimento desse evento adverso de saúde.

Há muita informação e desinformação sendo veiculada a respeito de possíveis eventos adversos relacionados a essas novas vacinas, sem que haja, contudo, veracidade nos fatos relatados. Cabe aos profissionais de saúde avaliarem criteriosamente cada caso para garantir a segurança e desmistificar informações equivocadas divulgadas nas mídias sociais.

A aprovação do uso emergencial das vacinas contra a covid-19 possibilitou sua utilização em todos os países do mundo, e, até setembro de 2022, mais de 6,3 bilhões de doses de vacina foram aplicadas, segundo dados da OMS (dados atualizados disponíveis no site <https://covid19.who.int/>).

Não há descrição na literatura, até o momento, de uma campanha vacinal de tão grandes proporções; portanto, é esperado que, com esse rápido avanço da campanha, ocorram eventos adversos proporcionalmente ao número de pessoas vacinadas.

É importante um monitoramento rigoroso para avaliação e seguimento dos EAPV para melhor conhecimento sobre estes e futuras condutas assertivas quanto às indicações ou contra-indicações dessas novas vacinas. A investigação e notificação dos EAPV permite conhecer a frequência, gravidade e grupos de pessoas mais suscetíveis a eles (por exemplo, sexo e faixa etária) para que o perfil de segurança de cada uma dessas vacinas seja conhecido.

Reconhecendo a importância da vigilância desse tipo de evento adverso, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde (MS), incluiu-o como agravo de notificação compulsória, conforme a Portaria nº 33/SVS/MS de 2005, revogada pela Portaria nº 1.271/SVS/MS de 2014(4).

3-O ambulatório de eventos adversos pós-vacinação do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (Esavi) são qualquer ocorrência médica indesejada, não intencional, ou um achado laboratorial anormal, após a vacinação, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso específico de uma determinada vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos).

Um EAPV pode ser causado por vários fatores e classificado como: 1) relacionado ao próprio imunobiológico contido na vacina; 2) relacionado aos demais constituintes da vacina; 3) relacionado ao paciente que recebe a vacina; 4) relacionado à aplicação; ou 5) relacionado às condições de armazenamento e manipulação da vacina.

O ambulatório para atendimento dos pacientes que apresentam algum tipo de reação pós vacina já está em atividade desde 2001 no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), quando da criação do Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais do HCRP (Crie-HCRP). Era então uma exigência da Secretaria Estadual da Saúde que os Crie se responsabilizassem pelo atendimento e seguimento desses casos. Sendo assim, foi implementado esse ambulatório com a participação ativa de médicos do Núcleo de Vigilância Epidemiológica Hospitalar e da Divisão de Moléstias Infecciosas do HCRP e da equipe de enfermagem do Crie-HCRP. O ambulatório, assim com o Crie-HCRP, são referência para os pacientes de quatro Departamentos Regionais de Saúde (DRS) do estado de São Paulo – a saber, DRS Ribeirão Preto, DRS Franca, DRS Araraquara e DRS Barretos.

Hoje o ambulatório atende pela sigla ARV (ambulatório de reações vacinais). São necessários dois ambientes para atendimento desses pacientes: ambulatorial (caso novo/triagem/retornos); e sala de procedimentos ambulatoriais, equipada com material de urgência, quando indicada vacinação sob supervisão médica.

Com a campanha de vacinação contra a covid-19, a demanda de atendimento neste ambulatório ampliou substancialmente, tanto nas avaliações de risco para receber a vacina, quanto na avaliação de eventos pós vacinação.

Após a aplicação das vacinas contra covid-19, podem ocorrer eventos chamados de “esperados”, que também ocorrem na aplicação de outras vacinas. Cursam com sintomas de febre, cefaleia, mialgia e adinamia, que se resolvem em 24 ou 48 horas sem necessidade de medicação, ou com uso de analgésicos comuns.

OBJETIVOS

O principal objetivo deste trabalho é apresentar os dados dos atendimentos do ARV do HCRP referentes ao ano de 2021, descrevendo os principais eventos adversos relacionados às vacinas contra covid-19 e as condutas indicadas em cada caso.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos casos que necessitaram de atendimento no ARV em 2021 (total de 428). Ao todo, foram 137 casos notificados como eventos relacionados pós vacinas contra covid-19, e 74 casos de avaliação de risco para receber a vacina.

Para facilitar a distribuição, os atendimentos foram divididos em dois grandes grupos: “**risco para vacinar**”, quando o paciente apresenta alguma restrição para receber a vacina (alergia prévia a algum componente da vacina, imunodeficiência primária ou secundária, alguma comorbidade) e “**eventos pós vacina**”, quando o paciente já realizou a vacina e necessita de avaliação para liberação de doses futuras. A outra divisão realizada foi entre as vacinas contra covid-19 e todas as outras vacinas do calendário vacinal do PNI.

Os casos de EAPV das vacinas contra covid-19 são lançados em uma plataforma própria do MS, o Vacivida, que nos permite acesso para conferência e avaliação dos sintomas relatados.

Tabela 1 : Distribuição dos atendimentos do ambulatório de reações vacinais (ARV-HCRP), por idade e indicação do atendimento, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, 2021.

	Risco para vacinar – covid-19	Risco para vacinar – outras vacinas	Eventos pós vacinas covid-19	Eventos pós outras vacinas
< 1 ano	0	32	0	36
1 a 4 anos	0	54	0	32
5 a 9 anos	5	12	11	15
10 a 21 anos	12	3	18	10
22 a 49	22	2	64	9
50 e mais	35	6	30	6
total	74	109	137	108

Em relação ao risco para vacinar relacionado às vacinas de covid-19, os principais diagnósticos encontrados foram:

- reações apresentadas em vacinas anteriores, principalmente para as vacinas influenza e dupla adulto;
- reações apresentadas após uso de algumas medicações, principalmente antibióticos;
- doenças cardíacas, neurológicas e autoimunes crônicas (receio em realizar a vacina e piorar a doença de base);
- histórias de sensibilização prévia a algum dos componentes das vacinas (por exemplo, timerosal).

Para as demais vacinas do calendário básico, os riscos ou receio para vacinar mais relacionados foram:

- alergia alimentar (alergia a ovo e leite, na indicação de vacinas que contêm traços dessas proteínas);
- reações em doses anteriores (pacientes que apresentaram alguma reação prévia e não se sentem seguros para realizar qualquer outro tipo de vacina);
- reações a medicamentos (anti-inflamatórios, antibióticos, imunomoduladores);
- orientações erradas em salas de vacinas (equipes de salas de vacinas que se negam a realizar as vacinas por receio de reações, nem sempre justificável);
- doenças de base (doenças alérgicas e/ou autoimunes).

Os EAPV para covid-19 apresentaram a seguinte distribuição, dos 137 pacientes avaliados, quanto à plataforma das vacinas:

- 80 (58,4%) para Astrazeneca;
- 28 (20,4%) para Coronavac;
- 27 (19,7%) para Pfizer;
- 2 (1,5%) para Janssen.

Em relação ao tempo decorrido entre receber a vacina e o início dos sintomas clínicos relacionados ao evento adverso, destacam-se:

- 84,7% ocorreram após a primeira dose;
- 91,5% das manifestações iniciaram-se após 6 horas da aplicação;
- 34 (28,8%) foram considerados graves (internação por mais de 24 horas);
- Houve predomínio do sexo feminino para os eventos pós vacinação para covid-19 (Astrazeneca: 71,6%; Coronavac: 60,8%; Pfizer: 57,8%).

As manifestações clínicas foram variáveis, e abaixo estão as mais frequentes de acordo com a plataforma das vacinas:

- Vacina **AstraZeneca**: as manifestações vasculares (plaquetopenia, eventos trombóticos) foram mais frequentes e ocorreram em 34 (42,5%) dos EAPV; neurológicas (neurites, paresias, parestesias, Síndrome de Guillain Barré – SGB), em 28(35%); e cutâneas (urticária, angioedema, prurido), em 18 (22,5%).

- Vacina **Coronavac**: as manifestações mais frequentes foram as cutâneas, com urticária e angioedema ou prurido isolado (60,8%), sendo 1 anafilaxia. Foram observados também 3 casos de diagnósticos de SGB após esta vacina.
- Vacina da **Pfizer**: 10 casos (64%) apresentaram manifestações neurológicas; 8 (29,6%), cutâneas; 7 (25,9%), vasculares; e 2 (7,4%), pericardite em adultos jovens masculinos, que apresentaram boa evolução.
- Vacina **Janssen**: os 2 casos pós vacina Janssen apresentaram eventos vasculares (plaquetopenia com trombose).

Alguns pacientes, pelas manifestações apresentadas, tiveram indicação de substituir a plataforma da vacina nas doses subsequentes ou mesmo contra-indicação de novas doses pelo risco de manifestações mais graves.

- A troca da plataforma ocorreu em 27 pacientes que receberam vacina da AstraZeneca; em 4 pacientes que receberam vacina Coronavac; e 3 pacientes que receberam a vacina da Pfizer.
- Futuras doses foram contra-indicadas em 11 pacientes por diagnóstico de SGB (8 pacientes) ou doenças autoimunes (3 pacientes).

CONCLUSÃO

Os dados apresentados estão em consonância com os publicados em literatura onde a maioria dos casos notificados de EAPV pós vacina contra covid-19 são classificados como eventos adversos não graves (Eang) e acometeram com maior incidência o sexo feminino. Os dados reforçam a segurança e eficácia das vacinas contra covid-19 utilizadas no Brasil.

A ocorrência de erros de imunização foi baixa: foram encaminhados quatro casos ao nosso serviço, todos com boa evolução. A maior parte desses casos foi atendida e resolvida na rede básica de atendimento. Na sua grande maioria, tratou-se de aplicações em faixas etárias e doses não preconizadas nas bulas desses imunobiológicos.

Em relação aos casos graves, todos foram acompanhados e avaliados por especialidades de acordo com as manifestações apresentadas (hematologia, neurologia, cardiologia, imunologia). Ocorreram quatro óbitos, sendo todos em pacientes já bastante comprometidos por outras patologias, podendo o evento pós vacinação ter sido um fator de agravamento, mas não a causa principal do óbito.

Embora nenhuma vacina ou qualquer outro imunobiológico seja totalmente livre de provocar reações adversas, os riscos de complicações e desfecho desfavorável são muito maiores quando se adoece.

A vacinação foi responsável pelo controle do número de novos casos da doença no Brasil e trouxe significativa melhora de vida aos infectados pelo novo coronavírus, evitando o agravamento do quadro clínico e diminuindo a taxa de mortalidade.

Esperamos que os dados apresentados possam contribuir para um melhor conhecimento do uso e aplicação das vacinas até então disponíveis contra covid-19, principalmente quanto a sua segurança.

REFERÊNCIAS

1. Novos casos e mortes. Fonte: Our World In Data · Última atualização: 15 de outubro de 2022 <https://covid19.who.int/>
2. WHO chief warns against COVID-19 ‘vaccine nationalism’, urges support for fair access. UN News. 18 ago. 2020. Disponível em: <<https://news.un.org/en/story/2020/08/1070422>>. Acesso em: 12 fev. 2021.
3. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, *et al.* Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet* 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0). (Publicado *online* em 21 de fevereiro de 2022).
4. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação contra a covid-19, Brasil, 2021. Boletim Epidemiológico, Brasília, DF; 15 Mar 2021 [citado em 1 Jun 2021];52(9):1-7.
5. BENJAMIN, R. Black Skin, White Masks: Racism, Vulnerability & Refuting Black Pathology. Department of African American Studies. Princeton University. 2020. Disponível em: <<https://aas.princeton.edu/news/black-skin-white-masks-racism-vulnerability-refuting-black-pathology>>. Acesso em: 15 fev. 2021.
6. Oliveira BLCA et al Fatores associados à hesitação vacinal contra covid-19 <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003417>
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Covid-19: quadro de análises de vacinas pela Anvisa. 13 Fev 2021 [atualizado em 20 Maio 2021, citado em 1 Jun 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/covid-19-quadro-de-analises-de-vacinas-pela-anvisa>.
8. FIDLER, D. Vaccine nationalism’s politics. *Science*, v. 369, n. 6505, p. 749, 2020.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Possible side effects after getting a COVID 19 vaccine. Georgia; 25 May 2021 [citado em 1 Jun 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect/after.html>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. When you’ve been fully vaccinated. Georgia; 16 May 2021 [citado em 1 Jun 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated.html>.