

VACINAÇÃO PARA COVID-19 EM PACIENTES COM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

Atualização 04

Autores:

• **Carlos Chiattonne**

*Professor Titular, Departamento Clínica Médica, FCM Santa Casa – SP
Coordenador Setor de Onco-Hematologia, Hospital Samaritano Higienópolis - SP*

• **Marcio Nucci**

*Professor Titular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – RJ
Consultor para infecções em Hematologia e TMO*

• **Marcia Garnica**

*Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica, Universidade Fed. do Rio de Janeiro – RJ
Infectologista da Unidade de Hematologia e Transplante do Complexo Hospitalar de Niterói-CHN*

• **Angelo Maiolino**

*Professor de Hematologia, Departamento de Clínica Médica, Univ.Federal do Rio de Janeiro – RJ
Coordenador de Hematologia do Americas Oncologia- Rio de Janeiro*

• **Comitê de Hemostasia e Trombose da ABHH**

• **Comitê de Glóbulos Vermelhos e Doenças do Ferro**

Esse documento traz recomendações gerais para o uso de vacinas para COVID-19 em pacientes com doenças hematológicas, expressando a opinião dos autores. O documento será revisto periodicamente pelos Comitês da ABHH. As recomendações aqui apresentadas servem para nortear a conduta em pacientes com neoplasias hematológicas e as principais doenças não-neoplásicas, como anemias hereditárias, citopenias auto-imunes, anemia aplástica e coagulopatias. Para doenças raras, recomenda-se uma avaliação caso a caso.

Graças a um esforço global sem precedentes, desde dezembro de 2020, a vacinação para COVID-19 se tornou uma medida real e fundamental para conter o avanço da pandemia. A primeira vacina aprovada para uso emergencial foi produzida pela parceria Pfizer/BioNTech após a avaliação da agência regulatória do Reino Unido. Desde então, a solicitação de registro desta e de outras vacinas com diferentes plataformas, está ocorrendo em vários países pelo mundo.

No Brasil, até o momento, duas vacinas receberam a aprovação para uso emergencial pela agência regulatória (ANVISA). Os dois registros foram aprovados em 17 janeiro de 2021. Espera-se que já nos primeiros meses de 2021, outros laboratórios apresentem solicitação de uso emergencial e definitivo de outras vacinas.

Em seguida faremos um breve resumo da metodologia e evidências de eficácia e segurança das vacinas que já possuem ensaios clínicos de fase 3 publicados. Discutiremos com mais profundidade os dados disponíveis e as recomendações atuais sobre a vacinação para pacientes com doenças hematológicas com as vacinas já aprovadas no Brasil.

No decorrer de 2020 foram iniciados estudos fase 3 com vacinas de diferentes metodologias, desde plataformas tradicionais, como de vírus inativado ou atenuado ou vacina polipeptídica, até metodologias inovadoras com a utilização de vetores (replicantes ou não replicantes) e baseados em RNA ou DNA. Das inúmeras vacinas testadas em estudos fase 3, com grande número de indivíduos, algumas apresentaram resultados bastante promissores. As vacinas desenvolvidas pela Pfizer/BioNTech e Moderna (plataformas utilizando RNAm) tiveram eficácia superior a 94%, e as vacinas desenvolvidas pela Oxford-AstraZeneca, Sputnik-V e Johnson&Johnson (vacinas com vetor viral não replicante) tiveram eficácia variando de 70 a 100%. Vacinas com vírus inativado, como a CoronaVac, embora ainda sem resultado de estudo fase 3 publicado, apresentaram eficácia acima de 50%.

Importante ressaltar que estes ensaios clínicos tiveram diferenças no desenho do estudo e na população testada, e que nenhum deles incluiu pacientes com doenças onco-hematológicas, o que limita a análise de eficácia e segurança nesta subpopulação. Entretanto, como os casos de COVID-19 continuam a aumentar, e a população de pacientes com doenças onco-hematológicas é direta e indiretamente afetada pela pandemia, a recomendação de vacinação para COVID-19 será feita considerando o que se sabe sobre eficácia e segurança de vacinas utilizadas na prevenção de diferentes infecções.

1) Pacientes portadores de doenças hematológicas têm indicação de receber vacina para COVID-19?

Como o número de infectados no Brasil continua a aumentar e não há evidência de controle da circulação do vírus, todos os indivíduos com mais de 18 anos têm indicação de receber vacina para COVID-19, incluindo os pacientes acometidos por neoplasias hematológicas e aqueles com Doença Falciforme, mesmo aqueles que já tiveram infecção por COVID-19 documentada ou tenham sorologia positiva.

Pacientes com doenças hematológicas que não comprometem a imunidade geral, como portadores de talassemia, pacientes com Purpura Imunológica que não estão em uso de medicamentos imunossupressores e pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna deverão aguardar os seus grupos por idade. Para quaisquer das doenças prioritárias apenas indivíduos acima de 18 anos poderão ser vacinados.

2) Dentro desta população, existe algum grupo de maior risco que deve ter a vacinação prioritizada?

Recomendação 2: Sim

Os grupos prioritários para vacinação estão sendo definidos pelo Ministério da Saúde, porém, considerando a taxa de complicação e mortalidade relacionada a COVID-19 em subgrupos específicos, recomendamos como critério de prioridade entre pacientes onco-hematológicos aqueles que apresentem, além dos critérios gerais, fatores que aumentam o risco de desenvolver formas graves de COVID-19: idade avançada, obesidade e doença de base não controlada.

Para pacientes com Doença Falciforme, trabalhos recentes mostram taxa de mortalidade de 10 % contra 3,3% da população geral especialmente para aqueles acima de 50 anos, com doença cardiopulmonar, renal ou AVC. Os pacientes com doença falciforme foram priorizados pelo Ministério da Saúde compondo o grupo 3 de vacinação.

3) Existe algum subgrupo em que a vacinação é contraindicada?

Recomendação 3: Não

A exceção é, se a vacina for feita com vetor replicante ou de vírus atenuado. Entretanto, nenhuma vacina com estas metodologias está em ensaio fase 3 ou com resultado apresentado até o momento. Por outro lado, embora não haja contraindicação de vacinação de pacientes com doença onco-hematológica, em algumas situações a vacina pode ter menor eficácia do que na população em geral. Isso pode ocorrer pois os pacientes com estes tipos de neoplasias via de regra apresentam deficiência no seu sistema imunológico, acrescentando-se que o uso de drogas imunossupressoras e antineoplásicas, incluindo terapias alvo, podem agravar a imunodeficiência.

Não há risco acrescido para os pacientes com Doença falciforme em uso de hidroxiureia (HU). Aliás, alguns trabalhos têm mostrado que o uso da HU parece ter efeito protetor quanto ao agravamento da infecção por SARS-Cov-2.

No caso de o paciente estar recebendo tratamento muito imunossupressor, é importante, dentro do possível, fazer a vacinação o mais longe do uso destas medicações. Esta estratégia deve ser analisada caso a caso, avaliando-se o risco de fugir do protocolo terapêutico pré estabelecido e a possível vantagem em se aumentar o poder imunogênico da vacina, trazendo mais proteção contra a infecção pelo SARS-Cov-2. No caso das novas terapias alvo, como os inibidores de BTK e o venetoclax, a literatura não mostra contra indicação do uso da vacina em pacientes em uso destas drogas. Muitas vezes como no caso dos anti-BTK, não é recomendado a suspensão, mesmo que temporária, pois é sabido que pode levar a pior evolução terapêutica.

Sugerimos avaliar o adiamento da vacinação nas seguintes situações:

- a) Uso recente de anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe, obinotuzumabe), anti-CD19 (blinatumomabe), anti-CD22 (inotuzumabe) ou anti-CD52 (alentuzumabe).
- b) Uso de imunoglobulina

- c) Uso de globulina anti-timocítica (ATG)
- d) Pacientes com leucemias agudas em protocolos iniciais de indução de remissão ou com citopenias (neutrófilos < 500 células/mm³ ou linfopenia < 200 células/mm³)
- e) Uso de corticosteróides em altas doses (equivalentes a > 2mg/kg/dia de prednisona).

4) Existe recomendação de uso de alguma vacina específica?

Recomendação 4. Sim

Pacientes com condições hematológicas não podem receber vacinas de vírus vivo ou de vetor replicante, porém nenhuma das vacinas aprovadas no Brasil são destas modalidades. Embora ainda não haja tempo de seguimento longo ou a inclusão de pacientes hematológicos nos estudos que foram usados para a aprovação dos registros, consideramos que as duas vacinas que estarão disponíveis nas próximas semanas no Brasil (Coronavac e Oxford-AstraZeneca) são seguras. Orientamos que pacientes com doenças hematológicas devam se vacinar com a primeira vacina disponível para uso.

5) Existe algum ajuste em relação a número de doses ou a intervalo entre doses em pacientes com doença hematológica?

Recomendação 5: Não

Por ora não há nenhuma recomendação de ajuste de dose ou do intervalo entre as doses. Todos os indivíduos, independente do grupo de risco, devem receber as doses previstas da mesma vacina e no intervalo indicado pelo fabricante. Importante ressaltar, o indivíduo deve receber a 1ª e a 2ª doses da mesma vacina; não há indicação neste momento de revacinação utilizando outra vacina.

6) Deve-se aplicar outras vacinas (anti- Influenza, pneumocócica, entre outras) no mesmo momento do recebimento da vacina para COVID?

Recomendação 6: Não

Embora pacientes onco-hematológicos devam ter seu cartão de vacinas atualizado, os especialistas não recomendam a aplicação simultânea de outras vacinas no momento do recebimento da vacina para COVID-19. Neste momento, recomendamos a priorização da aplicação da vacina anti-COVID-19.

7) Onde ocorrerá a vacinação para COVID-19?

Recomendação 7: Informe-se na sua cidade.

Os locais de vacinação serão definidos pelas Secretarias de Saúde locais seguindo o plano nacional de imunização.

8) A vacinação para COVID-19 altera o tratamento onco-hematológico ou o seu seguimento?

Recomendação 8: Parcialmente

Essa questão deve ser avaliada caso a caso, abordado na recomendação 3.

A vacinação não altera o tratamento na Doença Falciforme.

9) Acompanhantes e familiares têm indicação de vacinação para COVID 19?

Recomendação 9: Sim

Como a eficácia de qualquer vacina é em geral menor em indivíduos imunossuprimidos quando comparados a indivíduos saudáveis, a vacinação de pessoas que convivem com estes indivíduos é fundamental para prevenir o contato do vírus com o paciente hematológico.

10) Após receber as duas doses da vacina, o indivíduo está protegido de desenvolver COVID?

Recomendação 10: Não

Os dados de eficácia mostram que o risco diminui em pelo menos 50%, mas não sabemos no momento por quanto tempo a proteção perdura. Assim, todas as medidas de distanciamento social, uso de máscara e higienização frequente das mãos continuam sendo medidas essenciais para proteger a todos.

ORIENTAÇÕES DO COMITÊ DE HEMOSTASIA E TROMBOSE DA ABHH PARA APLICAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 PARA PACIENTES COM RISCO DE SANGRAMENTO

Com o início da vacinação contra a COVID-19 em todo o território nacional e a importância de que seja atendida a totalidade da população brasileira, sua aplicação por via intramuscular em pacientes com risco de sangramento requer alguns cuidados.

Seguem abaixo as recomendações do Comitê de Hemostasia e Trombose da ABHH para a vacinação contra a COVID-19 em indivíduos com risco de sangramento.

11) Quem são os pacientes com risco de sangramento?

Pacientes com risco de sangramento são aqueles que possuem doenças hemorrágicas hereditárias (hemofilia, doença de von Willebrand, doenças plaquetárias, coagulopias raras, dentre outras) ou adquiridas (inibidores da coagulação adquiridos, plaquetopenia imune, plaquetopenia secundária a quimioterapia, dentre outras causas), pacientes em uso de anticoagulantes (antagonistas da vitamina K, anticoagulantes orais diretos, heparina, fondaparinux) e anti-agregantes plaquetários.

12) Qual é a orientação geral a ser prescrita para TODOS os pacientes com risco de sangramento?

Todos os pacientes com as condições descritas no item 1 deverão fazer compressão local por 10 minutos após receber a vacina. Se possível deverão também aplicar compressa gelada antes e após o recebimento da vacina. Durante as primeiras 48 horas após a vacinação, deve-se orientar os pacientes para inspecionar o local vacinado. Caso ocorra, neste período, dor local exagerada, formação de hematoma volumoso e/ou febre, o paciente deverá entrar em contato com seu médico.

13) Qual é a recomendação para pacientes em uso de terapia anticoagulante?

13.1 Pacientes **em uso de antagonistas da vitamina K (varfarina, Marevan[®], Coumadin[®])** : verificar o RNI na semana em que está programado a vacinação. Se o RNI estiver abaixo de 3,50 o paciente pode ser vacinado. Caso contrário, ele deverá entrar em contato com seu médico para orientações.

13.2. Pacientes **em uso de anticoagulantes de ação direta (Apixabana, Rivaroxabana, edoxabana ou dabigatrana)**: orienta-se tomar a vacina imediatamente antes da próxima dose do medicamento.

13.3. Pacientes não-gestantes **em uso de heparina de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, tinzaparina e fondaparinux)**: orienta-se tomar a vacina imediatamente antes da próxima dose. As gestantes devem procurar seu médico para orientação.

13.4. Pacientes em uso de heparina não-fracionada: em caso de uso de dose profilática subcutânea, orienta-se tomar a vacina imediatamente antes da próxima dose. Em caso de uso de doses maiores, orienta-se entrar em contato com o médico.

14) Qual é a recomendação para pacientes com plaquetopenia?

Pacientes com contagem plaquetária inferior a 30.000 por mm³ devem procurar o seu médico para orientações.

15) Para pacientes com hemofilia ou outras coagulopatias hereditárias ou adquiridas:

15.1. Pacientes com hemofilia A ou B moderado, grave ou com inibidor: devem receber dose profilática de concentrado de fator VIII, IX e agentes de *bypassing* (concentrado de complexo protrombínico ativado ou concentrado de fator VII ativado recombinante), respectivamente, **antes de receber a vacina**.

15.2. Pacientes com hemofilia A e B leves (dosagem de fator acima de 5%): podem receber a vacina normalmente, lembrando da recomendação de compressão local após. Pode-se também, recomendar a colocação de gelo no local.

15.3. Pacientes com doença de von Willebrand tipo 1 (dosagem de cofator ristocetina inferior a 30%) e tipo 2: a decisão da necessidade de tratamento e qual deverá ocorrer a cargo do médico. Podem receber DDAVP, ácido tranexâmico e/ou reposição profilática de concentrado de fator de von Willebrand antes da vacina.

15.4. Pacientes com doença de von Willebrand tipo 3: todos os pacientes com doença de von Willebrand tipo 3 precisam receber reposição profilática de concentrado de fator de von Willebrand.

15.5. Pacientes com trombopatias ou outras coagulopatias raras (deficiência de fatores XI, X, V, II, VII, I ou deficiências combinadas): pacientes com estas condições devem entrar em contato com o seu médico antes de receber a vacina.

Referências:

- 1) ASH-ASTCT COVID-19 and Vaccines: Frequently Asked Questions. Evaluable in <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines#.YAGVikLHucl.whatsapp>
- 2) Baker D., Roberts C.A.K., G. Pryce G., et al.. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 202: 149–161
- 3) Chari A, Samur MK, Martinez-Lopes, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. *Blood* 2020;136:3033-40.
- 4) Douglas AP, Trubiano JA, Barr I, et al. Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. *Haematologica* 2017;102:e397-9.
- 5) Fernando P. Polack, FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383:2603-15.
- 6) Frerichs KA, Bosman PWC, van Velzen JF, et al. Effect of daratumumab on normal plasma cells, polyclonal immunoglobulin levels, and vaccination responses in extensively pre-treated multiple myeloma patients. *Haematologica* 2020;105:e302-6.
- 7) Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct 27:S1473-3099.
- 8) Roeker L.E., Knorr D.A., Pessin M.S., et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody response in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* (2020) 34:3047–3049
- 9) Ronja Brockhoff, Hamdi Akan, Rafael Duarte, et al, for the [EHA Scientific Working Group Infections in Hematology](#). Recommendations for COVID-19 vaccination in patients with hematologic cancer. Evaluable

in <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>

10) Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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, South Africa, and the UK. Lancet. 2021 Jan 9;397(10269):99-111. Erratum in: Lancet. 2021 Jan 9;397(10269):98.

11) Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial Josep Casajuana*1, Begoña Iglesias2, Mireia Fàbregas1, Francesc Fina3, Joan Antoni Vallès4, Rosa Aragonès1, Mènciac Benítez1 and Edurne Zabaleta BMC Blood Disorders 2008, 8:1 doi:10.1186/1471-2326-8-1.

12) Caterina P. Minniti, Ahmar U. Zaidi, et al. Clinical predictors of poor outcomes in patients with sickle cell disease and COVID-19 infection. Blood Adv (2021) 5 (1): 207–215.

13) <https://news.wfh.org/covid-19-vaccination-guidance-for-people-with-bleeding-disorders/>

14) <https://haemophilia.scot/your-questions-on-the-covid-19-vaccine-and-bleeding-disorders/>

15) <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766370>

16) <https://eahad.org/covid-19-vaccination-guidance-for-people-with-bleeding-disorders/>

17) <https://www.sps.nhs.uk/articles>