



Esta obra está sob o direito de
Licença Creative Commons
Atribuição 4.0 Internacional.

RISCO DE COAGULOPATIAS PÓS-VACINAÇÃO CONTRA COVID-19: uma revisão integrativa

Michelle Barbosa Dias¹
Joelma Carvalho Santos²

RESUMO

As vacinas são consideradas um grande ganho em saúde pública e ganharam o enfoque mundial da mídia e das redes sociais durante a pandemia de COVID-19. As vacinas contra COVID-19 tiveram seus dados avaliados por especialistas e foram regulamentadas, como forma de obter maior segurança na eliminação e redução do risco de adoecimento ou das formas graves da doença. No entanto, estudos mostram diversas complicações pós imunização e inúmeros efeitos adversos citados em casos específicos, inclusive a capacidade de surgimento de coagulopatias e eventos tromboembólicos. Frente ao exposto, o objetivo deste estudo é discutir o risco de coagulopatias pós-vacinação contra COVID-19 por meio de uma revisão integrativa. Trata-se de uma revisão da literatura, com buscas abrangidas no período pós advento das vacinas contra a COVID-19, compreendendo 2020 a 2023, e utilizando os descritores: “COVID-19”, “vacinas” e “trombose”. As buscas foram realizadas no *Scielo* e *Pubmed*. Foram seccionados 8 estudos que tratavam diretamente do tema “vacina contra COVID-19 e coagulopatias”. Sendo a maioria estudos caracterizados como revisões sistemáticas e praticamente todos datados de 2021. A fisiopatologia, os critérios de diagnóstico e a gestão das complicações devem estar difundidos entre os profissionais de saúde. Os casos graves e potencialmente fatais da vacinação contra a COVID-19 devem ser bem assistidos, pois o diagnóstico precoce e o rápido início do tratamento podem ajudar para desfecho mais favorável. Mesmo que raros, os eventos tromboembólicos e as coagulopatias, diante da vacinação contra COVID-19, precisam ser levadas em consideração devido a sua capacidade de letalidade.

Palavras-chave: COVID-19. Vacinas. Trombose

¹ E-mail: michellebd2@hotmail.com.

² E-mail: joelma04carvalho@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

Devido a situação alarmante causada pela pandemia de COVID-19, inúmeros institutos de pesquisa desenvolveram vacinas contra o Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-Cov-2), licenciadas de forma emergencial para uso no Brasil e em diversos lugares no mundo todo. Precisamente, em janeiro de 2021, foram liberadas as primeiras vacinas com capacidade de segurança e eficácia satisfatórias em estudos clínicos, e, apesar da rapidez no desenvolvimento, todas passaram obrigatoriamente por rígidos protocolos científicos (SOBREIRA et al., 2021).

Essas vacinas tiveram seus dados avaliados por especialistas e foram regulamentadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), como forma de obter maior segurança na eliminação e redução do risco de adoecimento ou das formas graves da doença. No entanto, posteriormente, inúmeras comunidades científicas geraram questionamentos sobre a total segurança das vacinas disponíveis no serviço público brasileiro e no mercado internacional, no que se refere a potenciais efeitos adversos severos (SOBREIRA et al., 2021; AL-MAQBALI et al., 2021). Diversas complicações pós imunização e inúmeros efeitos adversos foram citados, inclusive a capacidade de surgimento de coagulopatias, as quais também se

relacionam com a COVID-19, e discrasias sanguíneas (AL-MAQBALI et al., 2021; AL RAWAHI et al., 2021).

Frente ao exposto, devido a possibilidade, mesmo que baixa, de a vacina contra COVID-19 causar quadros de coagulopatias nos pacientes, advoga-se a realização deste estudo, a fim de se elencar e discutir informações atualizadas e relevantes sobre o potencial risco de formação de coágulos em pacientes que foram imunizados para tal infecção. Os critérios metodológicos conduziram este estudo, delimitando-o como uma revisão integrativa da Literatura, no qual as buscas de artigos foram feitas nas plataformas científicas *Scielo* e *Pubmed*.

Como hipótese central, sugere-se que as vacinas para COVID-19 tenham um baixo potencial de causar coagulopatias, mas o risco, mesmo que pequeno, deve ser mensurado. Nessas perspectivas, o objetivo deste estudo é discutir o risco de coagulopatias pós-vacinação contra COVID-19 por meio de uma revisão integrativa.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Inicialmente, deve-se entender a relação entre o SARS-CoV-2 e o risco de trombose, pois a estudos já comprovaram a relação entre COVID-19 e coagulopatias graves (YANG et al., 2020). A infecção, principalmente na forma mais grave gera uma resposta do sistema imune manifestada em

cascata com início na lesão endotelial à coagulação (GODOY et al., 2020). Clinicamente, a alta concentração dos níveis do dímero-D foi demonstrada como um dos parâmetros de coagulação mais frequentemente alterados, e com pior prognóstico frente ao problema.

Dentre as consequências da resposta imunológica agressiva e da tempestade de citocinas (MEHTA et al., 2020), os leucócitos ativados promovem a lesão endotelial e impedem o estado trombo protetor das células, repercutindo na liberação de ativadores de plasminogênio, no intuito de o organismo eliminar os coágulos (MIESBACH et al., 2020; SILVA et al., 2021).

Cabe ressaltar que as células endoteliais que expressam a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) são precisamente afetadas. Esse fenômeno já foi extremamente discutido por estudos científicos ao verificarem que o SARS-CoV-2 apresenta uma proteína S que interage com o hospedeiro, por meio da ligação na enzima ECA2, a qual encontra-se expressa na superfície celular de vários tecidos (DONOGHUE et al., 2020).

Dentre os mecanismos fisiopatológicos decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2 que alteram a ativação da coagulação, destaca-se a síndrome hiperinflamatória conhecida como síndrome hemofagocítica (HPS) ou linfo-histiose hemofagocítica (HLH) (FADLALLAH et al., 2023). Esta síndrome

promove ativação excessiva de células do sistema imune, principalmente células natural Killer e células T citotóxicas. Portanto, a principal característica desse processo imune exacerbado é a grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias liberadas por macrófagos ativados e linfócitos secundários, resultando em uma super resposta inflamatória ((FADLALLAH et al., 2023; MEHTA et al., 2020).

Nesse contexto, cabe ressaltar que a hipercoagulabilidade se faz importante frente ao processo de inflamação e às citocinas pró-inflamatórias, e que esses eventos estão intimamente correlacionados à formação anormal de coágulos e na acentuada ativação plaquetária (MIESBACH et al., 2020).

3 RISCO DE COAGULOPATIAS PÓS-VACINAÇÃO CONTRA COVID-19

Torna-se necessário compreender os mecanismos envolvidos na patogenicidade dos trombos após a vacinação contra o SARS-CoV-2, pois estudos mostram que, mesmo que raros, a repercussão de tais efeitos exibem uma alta taxa letalidade (FRANCHINI, 2021; SMADJA et al., 2021). Um importante passo foi dado pelo grupo pesquisa alemão *Greifswald*, sob a liderança de Andreas Greinacher, ao desvendar os mecanismos fisiopatológicos relacionados à essa problemática. Os autores afirmaram que o

processo em questão se assemelha ao fenômeno de trombocitopenia induzido por heparina (HIT), o qual é caracterizado como uma alteração pró-trombótica mediada por anticorpos IgG específicos (FRANCHINI, 2021).

Outros fatores de risco para trombocitopenia imune pró-trombótica induzida por vacina devem ser bem elencados. Esse tipo de alteração pode estar associado à combinação do uso de anticoncepcionais por longos períodos, e somente a monitorização sistemática de segurança da vacina contra a COVID-19 poderá avaliar seus benefícios (BRAZETE et al., 2021).

Cabe ressaltar que essa condição ocorre em pacientes vacinados contra COVID-19 que não receberam qualquer tratamento com heparina durante a vida. Sugere-se então que alguma substância aniônica, além da heparina, deve estar envolvida para explicar a gênese dessa síndrome pró trombótica “espontânea” ou HIT autoimune (FRANCHINI, 2021).

Outro importante estudo avaliou a ocorrência de coagulopatias e eventos tromboembólicos, principalmente a trombose profunda arterial ou venosa, em pacientes submetidos a vacinação contra a COVID-19, a partir de dados secundários da VigiBase da Organização Mundial da Saúde (OMS). O estudo relatou que entre dezembro de 2020 e março de 2021, das 361.734.967 pessoas vacinadas foram relatados 2.169 eventos

trombóticos (795 venosos e 1.374 arteriais), sendo 1.194 com a vacina produzida pela Pfizer®, 333 com a da Moderna® e 642 com a da AstraZeneca® (SMADJA et al., 2021).

A taxa de ocorrência entre pessoas vacinadas foi de 0,21 de eventos trombóticos por 1 milhão de pessoas vacinadas/dia. Já no Brasil, a taxa foi de 0,89 eventos para cada 100.000 doses aplicadas, inferior à taxa esperada para a população em geral. Portanto, a relação risco/benefício da vacina ainda é favorável diante da baixa ocorrência de tais casos (BRASIL, 2021).

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O estudo desenvolvido trata de uma revisão integrativa da Literatura. A pesquisa foi desenvolvida através de busca de artigos científicos e/ou periódicos indexados em banco de dados eletrônicos e gratuitos. O levantamento bibliográfico foi realizado a partir de bases consideradas de grande relevância para o assunto abordado. As buscas foram oriundas de fonte como *Scielo* e *Pubmed*. A coleta de dados foi realizada utilizando-se os descritores: “COVID-19”, “vacinas” e “trombose”.

Os idiomas escolhidos foram: língua portuguesa, inglesa e espanhola e o período selecionado foi de 2020 a 2023. Recorreu-se à leitura do título, do resumo do estudo e do tipo de publicação. Numa segunda fase, com

recurso à consulta do título, do resumo e se necessário ao texto integral, sendo excluídos os estudos que não abordavam o tema proposto.

A seleção dos artigos obedeceu aos seguintes critérios de elegibilidade: artigos que tratassem sobre o risco de coagulopatias pós-vacinação contra COVID-19, assim como títulos que demonstrassem relação e objetivos afins com a temática abordada na presente revisão. Os critérios de exclusão foram: artigos que se distanciassem do tema, estudo pilotos, testes que não fossem com seres humanos, estudos preliminares.

Foram seccionados 8 estudos que tratavam diretamente sobre o tema “vacina contra COVID-19 e coagulopatias”. Sendo a maioria estudos caracterizados como revisões sistemáticas e praticamente todos datados de 2021.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

As vacinas contra a COVID-19 se tornaram promissoras no controle da pandemia de COVID-19, com segurança avaliada em ensaios clínicos randomizados. No entanto, mesmo diante do perfil de segurança, os eventos adversos graves foram relatados em todo o globo, e isto impulsionou estudo como o de Brazete et al. (2021), que buscaram avaliar os efeitos tromboembólicos relatados após a vacinação.

Os resultados confirmam que a trombocitopenia imune pró-trombótica induzida por vacina foi sugerida como um efeito adverso raro e que eventos trombóticos incomuns combinados com trombocitopenia foram relatados principalmente em mulheres com menos de 60 anos de idade.

Os relatos de trombose venosa profunda e embolia pulmonar não aumentaram, de acordo com a avaliação da ampliação das campanhas das vacinas produzidas pela AstraZeneca® e da Janssen®, no entanto, em diversas localidades essas campanhas foram interrompidas. A vigilância pós-comercialização indicou que as vacinas de RNAm são seguras e devem continuar a ser utilizadas (BRAZETE et al., 2021).

Para a vacina da AstraZeneca®, o número de eventos trombóticos graves associados variou entre 5,5 a 7,6 por milhão de pessoas vacinadas, caracterizando como raro o evento diante de tal imunização (EMA, 2021). Cabe salientar que a vacina da AstraZeneca® foi uma das mais envolvidas em informações falsas relacionadas à risco de eventos trombóticos.

Outro detalhe importante é que os efeitos adversos mais comuns diante da vacinação contra COVID-19 são as reações no local da aplicação e vários sintomas inespecíficos semelhantes aos da gripe. Sharifian-Dorche et al. (2021) também confirmam que os casos trombocitopenia

trombótica imune induzida por vacina foram raros, bem como a trombose do seio venoso cerebral após vacinas de vetor viral. Os autores chegaram a tais conclusões após a realização de uma revisão sistemática.

A sintomatologia, incluindo hemorragia intracerebral e/ou hemorragia subaracnóidea, foi relatada. Além disso, ensaios bioquímicos para contagem de plaquetas e avaliação do dímero-D mostraram-se importantes na maioria dos casos notificados. O estudo mostrou que dentre os 49 pacientes com trombose venosa cerebral, pelo menos 19 pacientes vieram a óbito (39%) devido às complicações (SHARIFIAN-DORCHE et al., 2021).

A fisiopatologia, os critérios de diagnóstico e as considerações de gestão dessa complicação rara devem estar difundidos entre os profissionais de saúde. Outrossim, os casos graves e potencialmente fatais da vacinação contra a COVID-19 devem ser bem assistidos, pois o diagnóstico precoce e o rápido início do tratamento podem ajudar para desfecho neurológico mais favorável (SHARIFIAN-DORCHE et al., 2021).

Outros estudos citam que os níveis de dímero-D costumam estar muito aumentados, porém com níveis de fibrinogênio normais (SCHULTZ et al., 2021; GREINACHER et al., 2021). Além disso, eventos relacionados à trombose do seio venoso cerebral ou qualquer uma condição neurológica grave também

foram situações raramente registradas (OSTOVAN et al., 2021; SEE et al., 2021).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda que tenham sido identificadas relações causais em algumas situações, torna-se necessário mais estudos para se obter um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na patogenicidade e fatores que possam gerar eventos trombóticos após a vacinação do SARS-CoV-2, que, mesmo que raros, possuem alta letalidade.

A presente revisão da literatura mostrou que, mesmo que sejam eventos considerados raros, principalmente diante da grande quantidade de pessoas vacinadas, as coagulopatias diante da vacinação contra COVID-19 precisam ser levadas em consideração devido a sua capacidade de letalidade.

REFERÊNCIAS

AL RAWAHI, B. et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV19) vaccine—A case report. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 6, 2021.

AL-MAQBALI, J. S. A 59-Year-Old Woman with Extensive Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism 7 Days Following a First Dose of the PfizerBioNTech

BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. **American Journal of Case Reports**, v. 22, 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Nota técnica nº 441/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS** [2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-441-2021-cgpnideidt-svs-ms.pdf/view>. Acesso em: 30 ago. 2023.

BRAZETE, C. et al. Thrombotic events and COVID-19 vaccines. **The international journal of tuberculosis and lung disease**, v. 25, n. 9, p. 701-707, set. 2021.

DONOGHUE, M. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ECA-2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. **Circulation Research**, v. 87, n. 5, p. e1–e9, 2000.

EMA. EUROPEAN MEDICINE AGENCY. **AstraZeneca's covid-19 vaccine**. [2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazene-cas-covid19-vaccine-ema-findspossible-link-very-rare-casesunusual-bloodclots-low-blood>. 2021. Acesso em: 30 ago. 2023.

FADLALLAH, M. M. et al. Hemophagocytic Syndrome and COVID-19: a Comprehensive Review. **Cureus**, v. 15, n. 3, p. e36140, mar. 2023.

FRANCHINI, M. et al. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. **European Journal of Haematology**, v. 107, n. 2, p. 173–180, 2021.

GOFOY, L. C. et al. Anticipating and managing coagulopathy and thrombotic manifestations of severe COVID-19. **CMAJ**, 2020, v.192, p.40, 2020.

GREINACHER, A. et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 22, p. 2092-101, 2021

MIESBACH, W. et al. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**. Jan-Dec;26:1076029620938149, 2020

OSTOVAN, V.R. et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: a case series and literature review. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 10, p. 3549-3560, 2021.

SCHULTZ, N. H. et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 22, p.2124-30, 2021.

SEE, I. et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. **JAMA**, v. 325, n. 24, p.2448–2456, 2021.

SHARIFIAN-DORCHE, M. et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. **Journal of Neurological Sciences**, v. 428, p.117607, set. 2021.

SILVA, A. R. F. et al. Coagulopatias associadas à infecção por COVID-19: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.13, p.1-7, 2021.

SMADJA, D. M. et al. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. **The European Respiratory Journal**, v. 58, n. 1, p. 2100956. 2021.

SOBREIRA, M. L. et al. Vacinas para covid-19 e complicações tromboembólicas. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 20, p. e20210167, 2021.

YANG, X. H. et al. Focus on coronavirus disease 2019 associated coagulopathy. **Chinese Medical Journal**, 2020, v.133, p. 2239-2241.