

RISCO DE COAGULOPATIAS PÓS-VACINAÇÃO CONTRA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RISK OF COVID-19 POST-VACCINATION COAGULOPATHIES: AN INTEGRATIVE REVIEW

ISSN: 2674-662X. DOI: 10.29327/2334916.19.2-32

Michelle Barbosa Dias ¹

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 selecionados 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.

ABSTRACT

Vaccines are considered a great gain in public health and gained worldwide and social media attention during the COVID-19 pandemic. Vaccines against Covid-19 had their data evaluated by experts and were regulated, as a way of achieving greater safety in eliminating and reducing the risk of illness or severe forms of the disease. However, studies show several post-immunization complications and numerous adverse effects cited in specific cases, including the possibility of coagulopathies and thromboembolic events. Therefore, the aim of this study is to discuss the risk of COVID-19 post-vaccination coagulopathies through an integrative review. This is a review of the literature, with searches based on the period after the advent of COVID-19 vaccines, covering 2020 to 2023, and using the keywords: "COVID-19", "vaccines" and "thrombosis". The searches were carried out in Scielo and Pubmed databases. Eight studies were selected that directly dealt with the topic "vaccination against COVID-19 and coagulopathies". The majority of studies are characterized as systematic reviews and practically all are dated from 2021. The pathophysiology, diagnostic criteria and management of complications must be disseminated among health professionals. Serious and potentially fatal cases of vaccination against COVID-19 must be well attended to, as early diagnosis and rapid initiation of treatment can help to achieve a more favorable outcome. Even though rare, thromboembolic events and coagulopathies, in the face of vaccination against COVID-19, need to be taken into consideration due to their lethality.

KEYWORDS: COVID-19. Vaccines. Thrombosis.

¹ Mestranda em Ciências da Saúde Coletiva pela ACU - Absolute Christian University. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pelo Centro Universitário Tiradentes (UNIT); Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Cesmac. **E-MAIL:** michellebd2@hotmail.com.

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 à 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.

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).

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).

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 selecionados 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.

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).

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: [\[tecnica-no-441-2021-cgpni-deidt-svs-ms.pdf/view\]\(https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-441-2021-cgpni-deidt-svs-ms.pdf/view\). Acesso em: 30 ago. 2023.](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/notas-tecnicas/2021/nota-</p></div><div data-bbox=)

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/astrazenecas-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.