http://journal.unoeste.br/index.php/cv
DOI: 10.5747/cv.2026.v18.v394
ISSN on-line 1984-6436

Colloquium Vitae

Submetido: 24/04/2026 Revisado: 27/05/2026 Aceito: 23/10/2026

DESENVOLVIMENTO DE VACINAS PARA COVID-19: UMA REVISÃO COM ÊNFASE NAS REAÇÕES ADVERSAS

Rodrigo Grazinoli Garrido, Leonardo Linhares Miler da Silva

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ. E-mail: grazinoli.garrido@gmail.com

RESUMO

O estudo teve como objetivo sistematizar informações e contextualizar criticamente o histórico e os desafios no desenvolvimento de vacinas, principalmente relacionados às reações adversas graves, à luz da pandemia de COVID-19 e do imunobiológico ChAdOx1 nCov-19. Para tanto, realizou-se uma revisão bibliográfica integrativa, delineada pela busca de bibliografias e artigos científicos, nos principais repositórios eletrônicos nacionais e internacionais. Os descritores utilizados para busca foram: SARS-CoV-2, COVID-19, histórico, imunização, vacinas, desenvolvimento de vacinas, ChAdOx1 nCov-19, BNT162b2, efeitos adversos e trombose, bem como suas respectivas traduções para a língua inglesa. Os achados externalizam e reforçam que tais ocorrências não inviabilizam a eficácia e segurança das vacinas e, sim, impulsionam o refinamento tecnológico, o aprimoramento da vigilância e a compreensão aprofundada de mecanismos imunomediados. Desse modo, o desenvolvimento de imunizantes e novas estratégias associadas à saúde pública são fortalecidos, contribuindo para o controle e prevenção de doenças infecciosas.

Palavras-chave: COVID-19; vacinas; ChAdOx1 nCov-19; trombose.

COVID-19 VACCINE DEVELOPMENT: A REVIEW WITH EMPHASIS ON ADVERSE REACTIONS

ABSTRACT

The study aimed to systematize information and critically contextualize the history and challenges of vaccine development, focusing primarily on serious adverse reactions in light of the COVID-19 pandemic and the ChAdOx1 nCov-19 immunobiological. To this end, an integrative literature review was conducted, outlined by a search for scientific articles and bibliographies across major national and international electronic repositories. The descriptors used for the search were: SARS-CoV-2, COVID-19, history, immunization, vaccines, vaccine development, ChAdOx1 nCov-19, BNT162b2, adverse effects, and thrombosis, as well as their respective English translations. The findings externalize and reinforce that such occurrences do not compromise the efficacy and safety of vaccines; rather, they drive technological refinement, the improvement of surveillance, and a deeper understanding of immune-mediated mechanisms. Consequently, the development of immunizers and new public health strategies are strengthened, contributing to the control and prevention of infectious diseases.

Keywords: COVID-19; vaccine; ChAdOx1 nCov-19; thrombosis.

INTRODUÇÃO

As vacinas são preparações compostas por micro-organismos patogênicos mortos, atenuados ou de constituintes do agente, que são acompanhados por outras substâncias, como os conservantes, estabilizadores, surfactantes, resíduos, diluentes e adjuvantes[1]. Ao serem administradas, estas são capazes de conduzir à imunização do indivíduo, isto é, um estado específico de proteção contra determinado patógeno[2]. Deste modo, elevam-se significativamente as chances de uma determinada doença não ser contraída, ou se manifestar de forma branda, o que torna a vacina uma das maiores conquistas científicas da humanidade.

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Nos últimos anos, o avanço científico e a colaboração entre pesquisadores ao redor do mundo, concederam progressos consideráveis no desenvolvimento de imunizantes, destacando a redução no tempo de produção. A celeridade nas etapas de produção ganha relevância particular, pois a emergência/reemergência de patógenos responsáveis por surtos e epidemias é considerada uma grande preocupação de saúde pública mundial.

Nesse contexto, merecem destaque as novas tecnologias desenvolvidas, bem como a maior eficácia/segurança vacinal. Entretanto, obstáculos ainda se fazem presentes, como as reações adversas graves. Uma vez manifestadas durante as fases de estudo, podem levar à interrupção da pesquisa. Por outro lado, quando apresentadas após a distribuição e vacinação em massa, estas devem ser notificadas imediatamente e monitoradas, a fim de compreender os devidos fenômenos e, eventualmente, interromper o uso.

Assim, há relatos de indivíduos que apresentam reações graves, necessitam de hospitalização e acompanhamento diário, desenvolvem sequelas ou, até mesmo, evoluem para óbito. Contudo, em certos casos, também há espalhamento de inúmeras notícias falsas sobre os imunizantes. Este é um ponto fundamental, pois a falta de transparência e a lenta ação das autoridades sobre essas ocorrências geram medo e insegurança na população com relação às vacinas, impactando negativamente na cobertura vacinal de diversas doenças infecciosas.

Nesse cenário, pode-se elencar a pandemia de COVID-19 como um momento histórico marcante e com questões importantes associadas à vacina recombinante ChAdOx1 nCov-19. Isso se deu em virtude às notificações de um evento adverso grave raro, inicialmente denominado de síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS), atualmente designada de trombocitopenia trombótica induzida pela vacina (VITT; *vaccine induced thrombotic thrompocytopenia*), que levou milhões de cidadãos ao pavor, juntamente com notícias falsas (*Fake news*)[3-6]. Assim, este estudo tem o objetivo de realizar uma sistematização de informações, contextualizando de forma crítica a problemática central envolvendo o histórico e os desafios no desenvolvimento de vacinas, principalmente relacionados às reações adversas graves, à luz da pandemia de COVID-19 e do imunobiológico ChAdOx1 nCov-19.

METODOLOGIA

O trabalho foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica integrativa, delineada por artigos e outras bibliografias científicas, em repositórios eletrônicos nacionais e internacionais, tais como National Center for Biotechnology Information (NCBI), Scientific Eletronic Library (SciELO) e Google Acadêmico. Os descritores utilizados para busca foram: COVID-19, vacinas, histórico, imunização, reações adversas graves, trombose, ChAdOx1 nCov-19, além das suas respectivas traduções para a língua inglesa. A metodologia utilizada possui caráter qualitativo, com o intuito de obter um apanhado de informações robusto e atual de dados preferencialmente descritivos, onde a análise destes, interpretação e correlação de informações seguem uma linha crítica e indutiva[7]. Os trabalhos selecionados variam do período de 1973 a 2025, dos quais os materiais mais antigos foram utilizados para fundamentação e contextualização histórica. Sendo assim, os estudos que não apresentavam enfoque na temática escolhida foram desconsiderados.

A pandemia de COVID-19 e a busca pelas vacinas

Em dezembro de 2019, uma taxa crescente de indivíduos com sinais e sintomas associados à síndrome respiratória aguda grave (SARS) buscou atendimento médico em Wuhan, na China. A partir de tal fato, houve o aumento exponencial dos casos de um quadro infeccioso, ainda desconhecido, de hospitalizações e óbitos. Neste cenário, um novo patógeno emergia. Já em janeiro de 2020, por meio da coleta de lavado broncoalveolar dos pacientes, um novo coronavírus foi identificado, designado posteriormente como SARS-CoV-2[8,9]. No mesmo mês, devido à explosão do número de casos e novos focos por todo o território chinês, em países próximos e outros continentes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou emergência de saúde pública mundial. Por sua vez, em 11 de março de 2020, foi decretada a pandemia da doença, nomeada como COVID-19[8].

Devido à rápida dispersão do SARS-CoV-2, à variabilidade dos casos clínicos e ao grande número de óbitos, a corrida por estratégias terapêuticas e vacinas foi iniciada assim que a OMS declarou o alastramento da doença como emergência de saúde pública internacional. Neste âmbito, as proteínas estruturais S (*Spike*), composta pelas subunidades S1, onde se encontra o domínio de ligação ao receptor (*Receptor binding Domain*; RBD) e S2; e do nucleocapsídeo (N) foram os principais alvos eleitos para o

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19[10,11]. Junto a isso, as vacinas em estudo faziam uso de diferentes estratégias para imunização, como, por exemplo: vírus inativado (CoronaVac), RNA mensageiro (RNAm) (Pfizer-BioNTech; Moderna) e adenovírus derivado de chimpanzé, como vetor viral não replicante (Oxford/AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19)[12].

Generalidades sobre as pesquisas para produção de vacinas

Para o desenvolvimento, aprovação e produção de uma vacina em larga escala, as agências reguladoras exigem vários estudos anteriores, os quais são divididos em fases[13,14]. Inicialmente, uma investigação exploratória é conduzida para isolar e caracterizar o patógeno em questão. Depois, os antígenos com maior taxa de conservação e, possivelmente, imunogênicos, são isolados e também analisados, com o objetivo de eleger os possíveis alvos da(s) vacina(s)[15]. Para isso, abordagens como o sequenciamento genético e outras ferramentas associadas à bioinformática são necessárias.

Em seguida, é iniciada a fase pré-clínica, envolvendo estudos em animais. Normalmente, os estudos são realizados em modelos menores, como roedores e, depois, passam para modelos translacionais, como primatas não humanos[16,17]. Este procedimento é realizado pois, em modelos de maior porte, a patogênese de doenças humanas é mais fácil de ser reproduzida, já que estes estão mais relacionados no âmbito fisiológico, imunológico e genético[16-18]. Destaca-se que, apesar do desenvolvimento de novas alternativas *in silico* e *in vitro*, os estudos em modelos animais ainda são imprescindíveis para avaliar o mecanismo de ação, a eficácia, a eficiência, a segurança e os efeitos adversos relacionados ao imunobiológico[13,14].

As fases seguintes, designadas como estudos de fase clínica I, II, III e IV, possuem foco direto em seres humanos, e o número de voluntários aumenta exponencialmente no decorrer de cada etapa. Neste momento, são avaliadas: a imunogenicidade, a eficácia global e a segurança, de modo que, quando milhares de indivíduos são vacinados, o monitoramento contínuo para verificação de efeitos adversos raros é essencial[15].

Em um cenário pandêmico, como na COVID-19, a escolha e uso de modelos experimentais confiáveis e bem caracterizados são fundamentais para o rápido avanço da investigação, para o registro e a disponibilidade das vacinas. Ademais, a OMS indica, atualmente, quatro tipos de modelos reprodutíveis da COVID-19, respectivamente: primatas não humanos, furões, hamsters e camundongos, ressaltando a importância de modelos animais ainda nos dias atuais[19]. Todavia, mesmo com inúmeros modelos desenvolvidos, no que diz respeito a infecção pelos coronavírus humanos, como o SARS-CoV, o MERS-CoV e, recentemente, o SARS-CoV-2; até então, nenhum desses representa de maneira completa a doença, bem como os sinais clínicos/sintomas observados em seres humanos[20,21]. Em virtude de cada modelo animal apresentar vantagens e limitações, recomenda-se a seleção do modelo ideal, em relação às questões de investigação em causa[22].

Como descrito acima para o desenvolvimento de vacinas em geral, o uso de modelos animais para uma melhor compreensão da fisiopatologia do SARS-CoV-2 também foi necessário, pois mesmo com as diferenças entre tais modelos e humanos, ainda é possível obter informações críticas relacionadas à infecção[15,17]. Além disso, os estudos *in vitro* são incapazes de simular a fisiopatologia humana, uma vez que os constituintes do sistema imunológico, presentes em modelos animais, são muito complexos para serem reproduzidos neste sistema[15].

De forma geral, o desenvolvimento de qualquer medicamento é um processo dinâmico, no qual mesmo após distribuição e comercialização, há permanente e constante vigilância; que pode levar, até mesmo, à retirada do produto do mercado a qualquer momento.

Mecanismo de ação da ChAdOx1 nCov-19

A vacina ChAdOx1 nCov-19 é baseada no adenovírus derivado de chimpanzé (ChAd)[23]. Tal microrganismo é geneticamente modificado (deleção dos genes E1 e E3), não possuindo capacidade replicativa e potencial patogênico em humanos, embora ainda adentre às células do hospedeiro[23,24]. Assim, o adenovírus se torna um vetor, ou seja, uma plataforma de entrega (*delivery*) de informações genéticas específicas associadas a outro patógeno, a fim de estimular e desencadear uma resposta imunitária[25].

Dentro desse contexto, o vetor de adenovírus (ChAdOx1), carrega em seu interior o DNA codificante para o RNA mensageiro (RNAm) da glicoproteína S, localizada na superfície do SARS-CoV-2, combinado a uma sequência sinal ativadora de plasminogênio tecidual humano (tPA)[11,24]. Tal sequência possui a função de facilitar o transporte de proteínas do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi,

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

aumentando a eficiência de glicosilação, evento crucial para a conformação final da proteína S e sua exportação[11,24]. De maneira conjunta, o cassete de expressão composto por estas informações utiliza um promotor modificado do Citomegalovírus humano (CMV), além de uma sequência de poliadenilação, oriunda de hormônio do crescimento bovino[11,24]. Ao entrar nas células hospedeiras, esta informação genética é endereçada ao núcleo, culminando na síntese do RNAm e, por fim, na tradução do mesmo no citoplasma, dando origem à glicoproteína S.

Subsequentemente, esta é direcionada para a superfície da membrana celular do hospedeiro e reconhecida pelas células imunes[11,25]. Aliás, a proteína S também pode ser degradada pelo sistema ubiquitina-proteassomo, no citoplasma. Esse processo dá origem a pequenos fragmentos, designados como epítopos, que são apresentados pelo complexo MHC (*major histocompatibility complex*) de classe I, na superfície celular, às células do sistema imunológico, como linfócitos TCD4+ e TCD8+[11,25,26].

Ademais, após a morte de células vacinadas, o conteúdo intracelular é liberado no meio, incluindo a proteína S e seus fragmentos. Este conteúdo pode ser capturado por células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas, linfócitos B e macrófagos. Posteriormente, os epítopos gerados são apresentados pelo complexo MHC de classe II, aos linfócitos T[11,25,26]. Assim, tanto a glicoproteína S completa, quanto a apresentação de fragmentos desta na membrana celular, permitem o reconhecimento de uma nova biomolécula, exógena ao organismo, pelas células imunes. Tais eventos resultam em uma capacidade de resposta celular e humoral (mediada por anticorpos) à infecção mais rápida e robusta em uma segunda exposição, conhecida como memória imunológica[11,25,26].

Nesse sentido, os adenovírus são frequentemente utilizados no desenvolvimento de vacinas, pois possuem bons níveis de segurança, podem ser rapidamente produzidos em grande escala e passados para estudos de fase clínica[27]. Além disso, o uso de ChAd em vacinas induz uma forte resposta imune celular e humoral (mediada por anticorpos) contra múltiplos antígenos presentes no patógeno[28-30].

Por sua vez, para a produção do vetor, são usadas células de rim embrionário humano (HEK) 293 geneticamente modificadas por transfecção, com adenovírus humano do sorotipo 5 (HAdV5)[24]. A região viral E1, que contempla os genes E1A e E1B do HAdV5 está integrada de maneira estável no cromossomo 19[24]. Assim, a expressão dos genes presentes na região E1 em células HEK 293 permite que estas sejam utilizadas para a propagação de adenovírus deficientes em replicação[24].

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 e o surgimento de eventos trombóticos

Anteriormente à vacinação em larga escala e não experimental, a segurança e a eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19 foram confirmadas após quatro ensaios clínicos randomizados e controlados, no Reino Unido, África do Sul e Brasil. Nenhum dos estudos registrou aumento da incidência de efeitos graves[30-33]. No que diz respeito à frequência das reações adversas, estas são classificadas conforme o Quadro 1.

Quadro 1. Classificação das reações adversas de acordo com a frequência[23].

Classificação	Frequência
Muito comum	≥ 1/10
Comum	≥ 1/100 a < 1/10
Incomum	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raro	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muito raro	< 1/10.000
Desconhecida	não pode ser estimado com os dados disponíveis

Por sua vez, a gravidade dos efeitos adversos é classificada de acordo com os seguintes critérios:
- Leve: desconforto transitório ou ligeiro durante <48 h, sem interferência na atividade, e sem necessidade de intervenção médica ou ou terapia necessária[23];
- Moderada: limitação ligeira a moderada da atividade, sendo necessária alguma assistência, com nenhuma ou mínima intervenção médica/terapia necessária[23];

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

- Grave: limitação acentuada da atividade, com alguma assistência normalmente necessária, intervenção médica/terapia necessária e potencialmente ameaçadora da vida, requerendo avaliação no serviço de urgência, ou hospitalização[23].

Levando tais fatos em consideração, é importante salientar que na etapa inicial de vacinação contra a COVID-19, este produto era um medicamento novo. Assim, embora as pesquisas científicas tivessem indicado segurança e eficácia aceitáveis, mesmo que utilizado corretamente, eventos adversos desconhecidos ou imprevisíveis poderiam ocorrer. Nesses casos, os eventos deveriam ser notificados aos sistemas de saúde, para monitoramento e registro[23]. Logo após o início da vacinação em massa, uma complicação rara de trombose aliada a trombocitopenia foi reportada em diversos países como a Alemanha, Áustria, Dinamarca, Noruega e Reino unido[34-37]. Atualmente, este evento é designado como trombocitopenia trombótica induzida pela vacina (VITT; *vaccine induced thrombotic thrompocytopenia*)[3-6].

Dentro desse contexto, é importante compreender o conceito de trombose. O tromboembolismo arterial e venoso, popularmente conhecidos como trombose, é uma condição caracterizada pela formação de coágulos no interior dos vasos sanguíneos. Estes coágulos podem interromper parcial ou, completamente, o fluxo de sangue da região acometida, afetando a oxigenação do tecido[38]. Normalmente, tal evento ocorre em grandes vasos, como, por exemplo, as veias das pernas e da região pélvica, sendo caracterizado como trombose venosa profunda (DVT; *deep vein thrombosis*)[38]. A trombose também possui regiões atípicas de acometimento, como: trombose venosa esplâncnica (veias esplênica, porta ou mesentéricas; SVT; *splanchnic vein thrombosis*), dos membros superiores (UEDVT; *upper extremity deep vein thrombosis*), da veia da retina (RVT/RVO; *retinal vein thrombosis/retinal vein occlusion*), trombose dos seios venosos cerebrais (CVT; *cerebral vein thrombosis*), e a trombose arterial[39].

Além disso, os coágulos formados podem se desprender dos vasos, chegando a circulação sanguínea, e bloqueando a passagem de sangue em outros vasos, como os presentes nos pulmões; levando ao quadro de Embolia pulmonar (PE; *pulmonary embolism*), associado a dificuldade na respiração, comprometimento cardiovascular ou, até mesmo, morte súbita[38,40]. No que diz respeito a ChAdOx1 nCoV-19, a partir dos casos notificados de trombose, percebeu-se que a síndrome era desenvolvida em áreas atípicas do organismo, a saber: trombose dos seios venosos cerebrais, trombose venosa esplâncnica e trombose arterial; com evolução para óbito em torno de 50%[34,37,41]. Tais quadros ocorreram entre 4 e 24 dias após a vacinação, com predominância em indivíduos do sexo feminino, abaixo dos 60 anos de idade[34,37,41.]

Nesse cenário, os indivíduos vacinados que desenvolveram trombocitopenia trombótica apresentavam, principalmente: valores de D-dímero muito elevados, níveis de fibrinogênio normais ou reduzidos, contagem de plaquetas abaixo dos valores de referência e sorologia fortemente reagente para anticorpos anti fator plaquetário-4 (PF4; *platelet factor-4*)[3,6,34,37,41-46].

Contudo, a OMS e a Agência Europeia de Medicamentos emitiram parecer informando que tais eventos são raros e que os benefícios da vacina ChAdOx1 nCoV-19, reduzindo a morbimortalidade da COVID-19, eram maiores quando comparados aos riscos, reforçando a importância da vacinação no cenário de pandemia[47,48].

Por outro lado, é importante salientar que esse fenômeno pós-vacinação não é um acontecimento novo. Brown et al.[49] relataram a púrpura trombocitopênica trombótica (TTP; *thrombotic thrombocytopenic purpura*) após a imunização contra a gripe, em 1973. Este mesmo quadro também foi registrado após a vacinação contra a gripe suína (H1N1), contra a raiva (RABV) e contra a doença pneumocócica[50-53].

Por fim, eventos raríssimos de distúrbios desmielinizantes também foram reportados após a vacinação com ChAdOx1 nCoV-19[33,54,55].

Mecanismos moleculares da trombocitopenia trombótica por ChAdOx1 nCoV-19

Interessantemente, a trombocitopenia trombótica induzida pela vacina (VITT) assemelha-se à trombocitopenia autoimune induzida por heparina (aHIT; *autoimmune heparin-induced thrombocytopenia*)[4,56]. Esta condição é causada pela produção de anticorpos (IgG) ativadores de plaquetas contra o fator plaquetário-4 (PF4), complexado com a heparina[4,56]. Quando tal complexo é formado, este interage com os receptores IIa da porção constante de imunoglobulinas G (FcγRIIa; *IIa constant fraction gamma receptor*) presente na superfície plaquetária, levando a ativação das plaquetas e a geração de micropartículas de plaquetas[56]. Essas micropartículas iniciam a formação de coágulos sanguíneos e induzem uma cascata pró-trombótica que, por sua vez, diminui significativamente a contagem de plaquetas,

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

culminando em trombocitopenia[41,56-58]. Para mais, o baço tende a remover as plaquetas revestidas por anticorpos da circulação sanguínea, agravando a trombocitopenia e aumentando as chances de trombose venosa esplâncnica, pelo acúmulo destes complexos[41,56-58].

Estudos indicam que a maioria dos indivíduos com aHIT foram submetidos a cirurgias ortopédicas, procedimentos onde ocorrem a liberação de cartilagem do joelho, ácidos nucleicos (DNA/RNA) devido a danos celulares com o torniquete, ou glicosaminoglicanos, em virtude de exposição a microorganismos e infecções[59]. Logo, no que diz respeito à trombocitopenia trombótica induzida pela vacina, interações entre os componentes do imunobiológico e as plaquetas, ou o PF4, podem desempenhar um papel importante na patogênese desta condição.

Acredita-se que tal quadro é desencadeado pela ligação dos componentes poli-aniônicos da vacina ChAdOx1 nCoV-19 ao PF4, como o RNA e o DNA livres[4]. Esse complexo gerado leva a formação de um neoepítopo no fator plaquetário-4, resultando na produção de anticorpos anti-PF4 independentes de heparina, ao contrário do que é observado na aHIT[4,59]. Nesse sentido, já foi mostrado que tais anticorpos, gerados após a vacinação com ChAdOx1 nCoV-19, possuem um sítio de ligação restrito a oito aminoácidos presentes na superfície do PF4, todos estes localizados na região de ligação à heparina[60]. Ademais, foi observado que anticorpos anti-PF4 detectados em indivíduos com VITT possuíam resposta de ligação mais forte aos complexos PF4 e PF4-heparina, quando comparados aos anticorpos anti-PF4 de pacientes com aHIT[60].

Deste modo, os anticorpos anti-PF4 também são capazes de ativar fortemente as plaquetas na ausência de heparina, resultando em uma coagulação fulminante, por meio da liberação de micropartículas de plaquetas e de redes extracelulares de neutrófilos (NETs; *neutrophil extracellular traps*)[46,59,61]. Por consequência, o quadro pode se manifestar unicamente ou com múltiplos locais de trombose venosa e/ou arterial, trombocitopenia grave devido ao consumo de plaquetas, e níveis extremamente elevados de D-dímero[4,34].

Em indivíduos com COVID-19, a infecção e a inflamação estimulam um grande recrutamento de neutrófilos[62]. A ativação excessiva de neutrófilos e a desregulação na liberação de NETs é responsável pelo estado pró-coagulante, pelo subsequente dano alveolar e a coagulopatia desenvolvida na doença, secundária à deposição de fibrina[63,64]. Os componentes das NETs, como o DNA celular, as histonas e o fator tecidual (TF; fator III) induzem a coagulação. As histonas estimulam a ativação de plaquetas e do endotélio, interagindo com os receptores TLR2 (*Toll like-receptor 2*) e TLR4 (*Toll like-receptor 4*)[65-67]. Desta maneira, a concentração local de ácidos nucleicos aumenta em função da sua liberação por estruturas celulares específicas, em condições específicas, tais como em infecções virais e bacterianas, dano tecidual e aumento da apoptose[68,69].

No caso da VITT, os adjuvantes e o método de administração recrutam células do sistema imunológico, especialmente os neutrófilos, através da ativação da via NPL3-inflamassoma, aumentando a produção de NETs[70-72]. Assim, os componentes das NETs, ao ligarem-se ao PF-4, também poderiam determinar a produção de anticorpos contra os complexos poli-aniônicos-PF-4. Nesse âmbito, a ligação de ácidos nucleicos ao PF4 ocorre, geralmente, quando a sua concentração plasmática excede o limite superior normal de 200 ng/mL[73]. Outro ponto importante é que a circulação portal e cerebral, as áreas de maior incidência de VITT, drenam os intestinos e o seio nasal, regiões com elevada carga microbiana, facilitando a passagem de bactérias e vírus, produtos oriundos destes organismos, ou toxinas[74]. Em função disso, a interação destes elementos com o PF4 pode provocar uma resposta imunitária exacerbada, com ativação de plaquetas e neutrófilos nesses locais[74].

É preciso reconhecer, entretanto, que a trombose autoimune induzida por heparina (aHIT), que é a referência de comparação com a VITT, pode ser induzida por outros mecanismos, como o polimorfismo do receptor FcγRIIa, a ativação de monócitos e a produção aumentada de fator tecidual[75-77]. Estudos identificaram indivíduos com o genótipo FcγRIIa131RR como uma população suscetível, pois são capazes de gerar uma resposta pró-coagulante com mais facilidade, através da ativação de plaquetas e monócitos[78,79]. Para mais, o receptor FcγRIIa desencadeia uma resposta intensa envolvendo a via dependente de tirosina quinase, com uma liberação subsequente de trombina e fator tecidular, que são ambos promotores da coagulação[80]. Com isso, a ativação plaquetária mediada por anticorpos anti-PF4 pode não ser a única causa da trombocitopenia trombótica induzida pela vacina.

Recentemente, um estudo descreveu outro mecanismo que poderia explicar tais eventos, relacionados com a ChAdOx1 nCoV-19. Kowarz et al.[81] mostraram que o RNAm da proteína S do SARS-CoV-2, codificado

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

por DNA, pode sofrer um processo de *splicing* no ambiente intracelular. Em virtude deste processo, a proteína S perde o seu domínio transmembrana, originando uma variante que é secretada pelas células. Deste modo, a proteína S secretada pode induzir inflamação e lesões no endotélio vascular, ao se ligar às células endoteliais pelo receptor ACE2. Isso resulta em um sinal pró-coagulante, seguido da ativação plaquetária, da formação de coágulos e de eventos trombóticos. Este mecanismo também pode estar relacionado aos casos graves de infecção pelo SARS-CoV-2.

Logo, é plausível que a proteína S do SARS-CoV-2 e outras pequenas moléculas presentes nas vacinas de vetor adenoviral contra a COVID-19 possam atuar como alarminas, promovendo a inflamação e, por fim, desencadeando os quadros de trombose notificados.

Desenvolvimento de vacinas x efeitos adversos graves

A emergência global da COVID-19 intensificou o ritmo de inovação na área de imunização, mas também expôs, de forma inédita, a tensão existente entre a urgência sanitária e a segurança absoluta de um imunobiológico esperada pela população. Entre os eventos adversos que ganharam destaque durante a pandemia de COVID-19, poucos tiveram tanta repercussão quanto a ocorrência de trombose com trombocitopenia associada à vacina ChAdOx1 nCoV-19 (VITT), produzida pela Universidade de Oxford em parceria com a AstraZeneca.

Este episódio exemplifica, de maneira contundente, como a biotecnologia moderna, apesar de extremamente avançada, ainda enfrenta limites quando aplicada em cenários de emergência de saúde e, especialmente, em populações extremamente heterogêneas. Embora a incidência desta reação adversa seja muito baixa, variando de aproximadamente 1:100.000 a 1:250.000 doses aplicadas, dependendo da faixa etária e do país, o impacto social e político do ocorrido foi enorme, levando à suspensão temporária da vacinação em diversos lugares e à reavaliação urgente dos calendários de imunização[24,34,44]. Tal fato trouxe à tona um dilema central no desenvolvimento de vacinas contemporâneas: como antecipar efeitos adversos raríssimos antes da vacinação em larga escala. Os ensaios clínicos, mesmo os mais robustos, geralmente recrutam dezenas de milhares de participantes, um número insuficiente para detectar eventos que ocorrem na ordem de um por milhão[82]. A detecção precoce de reações imunológicas incomuns torna-se, portanto, uma fronteira tecnológica e metodológica que a ciência ainda busca superar.

No entanto, ao mesmo tempo em que foram reveladas limitações, a pandemia de COVID-19 também estimulou avanços significativos. A resposta regulatória e científica foi rápida, com a identificação precisa do mecanismo imunopatológico, protocolos clínicos claros para diagnóstico e tratamento, e ajustes nas recomendações de faixa etária[6,34,44]. Ademais, o episódio estimulou o desenvolvimento de plataformas vacinais ainda mais seguras, com ajustes no design de vetores adenovirais, modificação de regiões potencialmente imunogênicas do patógeno, e aprimoramento da purificação industrial, para redução de contaminantes capazes de ativar vias inflamatórias indesejadas[83,84].

No caso das plataformas de mRNA, por exemplo, estratégias como otimização de regiões não traduzidas (UTR's), modificação de nucleosídeos e ajustes nas nanopartículas lipídicas visam modular a imunogenicidade inata, reduzindo reações exageradas[85,86]. Em vacinas vetoriais, a escolha do adenovírus e a engenharia do capsídeo podem minimizar interações indesejadas com proteínas plasmáticas, reduzindo as chances de formação de complexos imunes aberrantes[84].

De modo comparativo, a discussão ganha ainda mais relevância quando analisamos outra vacina amplamente utilizada, a BNT162b2, produzida pela empresa Pfizer-BioNTech. Embora associada principalmente a casos raros de miocardite e pericardite em adultos jovens, a plataforma de mRNA mostrou um perfil de risco-benefício extremamente favorável, e uma incidência ainda menor de efeitos graves[87,88]. A comparação entre ambas evidencia que a plataforma tecnológica utilizada pode exercer um papel determinante na natureza e na frequência dos eventos adversos, e que a biologia de vetores adenovirais carrega peculiaridades intrínsecas que exigem vigilância contínua.

Assim, os eventos trombóticos associados à vacina ChAdOx1 nCoV-19 não representam um fracasso da ciência, mas sim um lembrete da complexidade envolvida em estimular/modular o sistema imune humano em escala populacional. Para mais, reforçam a necessidade de incorporação de abordagens como vigilância pós-comercialização baseada em *big data*, *imunoprofiling* individualizado, plataformas preditivas de imunogenicidade e toxicidade e o desenvolvimento de vetores mais refinados e moduláveis[82,84]. A longo prazo, tais avanços pavimentam o caminho para vacinas com risco mínimo de

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

efeitos graves, ressaltando que a imunização continua sendo uma das intervenções biomédicas mais seguras e transformadoras da história.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento das vacinas e a evolução de suas tecnologias ao longo da história são marcados tanto por avanços profundos quanto por episódios controversos. Ambos externalizam a importância da vigilância, da transparência e do rigor científico no desenvolvimento de imunobiológicos[89]. Com a emergência da pandemia de COVID-19, esse panorama tornou-se ainda mais evidente: ao mesmo tempo em que novas tecnologias como os vetores adenovirais e as plataformas de mRNA permitiram respostas rápidas e eficazes, também emergiram preocupações quanto aos eventos adversos imprevisíveis.

A vacina de vetor adenoviral ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca/Oxford), mesmo com boa eficácia, trouxe à tona um fenômeno até então pouco caracterizado: a trombose com trombocitopenia induzida por vacina (VITT). Embora raro, o evento representou um desafio significativo para autoridades sanitárias e pesquisadores[47], os quais precisaram equilibrar risco e benefício em um cenário de emergência e alta mortalidade pelo SARS-CoV-2. Já no caso da vacina de mRNA BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), apesar do perfil de segurança amplamente favorável e do impacto significativo na redução de hospitalizações e óbitos, alguns relatos iniciais de miocardite e pericardite, especialmente em adultos jovens, levantaram debates sobre mecanismos imunológicos subjacentes[87,88].

Mesmo que a frequência desses eventos tenha sido extremamente baixa e a maioria dos casos autolimitada, a situação reforçou a necessidade de aprimorar sistemas de farmacovigilância, como o VAERS e o EudraVigilance, capazes de detectar sinais precoces e orientar ajustes nas recomendações de uso e nos esquemas vacinais[90]. Além disso, esses dados evidenciam que a plataforma tecnológica utilizada pode exercer um papel determinante na natureza e na frequência dos eventos adversos, e que a biologia de vetores adenovirais carrega peculiaridades intrínsecas que exigem vigilância contínua.

Desta forma, os eventos adversos graves, mesmo que raríssimos, demandam não apenas investigação detalhada mas, também, uma reflexão mais ampla sobre os desafios envolvidos no desenvolvimento de vacinas com risco minimizado. A elicitação imunológica intensa, essencial para garantir eficácia, deve ser calibrada de modo a não induzir respostas inflamatórias desreguladas[91]. Isso se torna particularmente complexo em plataformas inovadoras, cujo comportamento do imunobiológico ainda está sendo compreendido.

Tais episódios servem como marcos contemporâneos, que moldam as diretrizes futuras da vacinologia moderna. Mais do que apontar falhas, evidenciam a capacitação dos sistemas de vigilância, que foram capazes de detectar rapidamente eventos de baixíssima incidência, permitindo ações corretivas e recomendações específicas, por faixa etária e perfil de risco[90]. Inclusive, destacam a importância de ampliar os estudos pré-clínicos e de fase II, III e IV, para compreender profundamente os mecanismos imunológicos envolvidos, como a formação de autoanticorpos contra proteínas endógenas.

Outro ponto essencial é a necessidade de incorporar abordagens de biologia de sistemas para prever, ainda durante o desenvolvimento, possíveis vias imunopatológicas desencadeadas pelo antígeno, pelo vetor ou pelo adjuvante. A integração de dados oriundos de transcriptômica, proteômica e modelagem estrutural pode revelar interações indesejadas, antes mesmo da aplicação em larga escala[92,93]. Da mesma forma, estratégias de engenharia de nanopartículas lipídicas podem ser orientadas por simulações computacionais capazes de estimar respostas inflamatórias exageradas, reduzindo riscos como os observados em vacinas de mRNA[94].

CONCLUSÃO

Até hoje, as vacinas são consideradas a maior ferramenta para o controle de doenças infecciosas. Para mais, ao analisar simultaneamente os eventos adversos graves, mesmo sendo raros, é importante salientar que o futuro das vacinas também depende de sistemas robustos de vigilância ativa, de mecanismos moleculares profundamente caracterizados e de plataformas flexíveis capazes de ajustes rápidos.

As raras complicações trombóticas ou inflamatórias, apesar de amplamente superadas pelos benefícios coletivos da imunização, funcionam também como importantes catalisadores para aprimoramentos tecnológicos. Inclusive, externalizam e ressaltam o fato de que a limitação no alcance da

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

alta eficácia não é um fator suficiente para avaliação do produto. Ainda, é preciso antecipar possíveis riscos, prever respostas disfuncionais e projetar imunobiológicos com precisão cada vez maior, visando não apenas proteção, mas o máximo de segurança. Nesse contexto, não é possível dispensar a vigilância constante do produto, com ações rápidas das autoridades em face de eventuais notificações de casos graves.

Por fim, a divulgação científica acerca do desenvolvimento de vacinas, bem como da importância dos imunobiológicos, visando combater notícias falsas, são estratégias valiosas, uma vez que permitem à população sanar dúvidas e obter conhecimento de fontes seguras, impactando de maneira profunda na adesão vacinal.

REFERÊNCIAS

1. Moura Filho EA. Os imunobiológicos na proteção da saúde: conhecendo sua história. Rio de Janeiro. Editora FIOCRUZ. 2017;215-238. doi: https://dx.doi.org/10.7476/9786557080917.0010

2. Jesus CS de, Rezende MFM, Dias AK, Couto GBF do, Markus GWS, Pereira RA. O papel da Agência Nacional de Vigilância Sanitária na regulação de vacinas. Res Soc Dev. 2021;10(6):e35010614512. doi: https://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.14512

3. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsen SL, Kristensen CCH, Simonsen CZ, Hvas AM. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. J Thromb Haemost. 2021;19:1771-1775. doi: https://dx.doi.org/10.1111/jth.15347

4. Greinacher A, Selleng K, Palankar R, Wesche J, Handtke S, Wolff M, et al. Insights in ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Blood. 2021;138:2256-2268. doi: https://dx.doi.org/10.1182/blood.2021013231

5. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford–AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population-based cohort study. BMJ. 2021;373:n1114. doi: https://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1114

6. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M et al. Pathologic antibodies to platelet factor-4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med. 2021;384(23):2202-2211. doi: https://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2105385

7. Pereira AS, Shitsuka DM, Parreira FJ, Shitsuka R. Metodologia da pesquisa científica. Santa Maria. UFSM. 2018. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-pesquisa-Cientifica.pdf

8. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 2020. Disponível em: https://www.who.int/news-room/speeches/item/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020

9. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. Euro Surveill. 2020;25:2000044. doi: https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000044

10. Belete TM. A review on promising vaccine development progress for COVID-19 disease. Vacunas. 2020;21:121-128. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.vacun.2020.05.002

11. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021;21:73-82. doi: https://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

12. World Health Organization (WHO). Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/keyaction/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1
13. Hajar R. Animal testing and medicine. Heart Views. 2011;12:42. doi: https://dx.doi.org/10.4103/1995-705X.81548

14. Bestion E, Halfon P, Mezouar S, Mège JL. Cell and animal models for SARS-CoV-2 research. Viruses. 2022;14:1507. doi: https://dx.doi.org/10.3390/v14071507

15. Gimenes Lima G, Portilho AI, De Gaspari E. Animal models to test SARS-CoV-2 vaccines: which ones are in use and future expectations. Pathogens. 2022;12(1):20. doi: https://dx.doi.org/10.3390/pathogens12010020

16. Johansen MD, Irving A, Montagutelli X, Tate MD, Rudloff I, Nold MF et al. Animal and translational models of SARS-CoV-2 infection and COVID-19. Mucosal Immunol. 2020;13:877-891. doi: https://dx.doi.org/10.1038/s41385-020-00340-z

17. Shou S, Liu M, Yang Y, Kang N, Song Y, Tan D et al. Animal models for COVID-19: hamsters, mouse, ferret, mink, tree shrew, and non-human primates. Front Microbiol. 2021;12:626553. doi: https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.626553

18. Pandey K, Acharya A, Mohan M, Ng CL, Reid SP, Byrareddy SN. Animal Models for SARS-CoV-2 Research: A Comprehensive Literature Review. Transbound Emerg Dis. 2021;68:1868–1885. doi: https://dx.doi.org/10.1111/tbed.13907

19. Winkler MS, Skirecki T, Brunkhorst FM, Cajander S, Cavaillon JM, Ferrer R et al. Bridging animal and clinical research during SARS-CoV-2 pandemic: a new-old challenge. EBioMedicine. 2021;66:103291. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103291

20. Sutton TC, Subbarao K. Development of animal models against emerging coronaviruses: from SARS to MERS coronavirus. Virology. 2015;479-480:247-258. doi: https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.030

21. Muñoz-Fontela C, Dowling WE, Funnell SGP, Gsell PS, Riveros-Balta AX, Albrecht RA et al. Animal models for COVID-19. Nature. 2020;586(7830):509-515. doi: https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6

22. Chu H, Chan JFW, Yuen KY. Animal models in SARS-CoV-2 research. Nat Methods. 2022;19:392-394. doi: https://dx.doi.org/10.1038/s41592-022-01447-w

23. Fiocruz. Vacina Covid-19 (Recombinante). Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/comunicacao/campanhas/coronavirus/arquivos/arquivos-vacinas-uso-emergencial/bula-vacina-covid-19-recombinante_vps_001_21-01-2021.pdf/view

24. European Medicines Agency. Assessment report: COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria

25. Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 vaccines in SARS-CoV-2 variants. Front Immunol. 2022;13:898192. doi: https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.898192

26. Heinz FX, Stiasny K. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. NPJ Vaccines. 2021;6(1):104. doi: https://dx.doi.org/10.1038/s41541-021-00369-6

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

27. Ewer KJ, O'Hara GA, Duncan CJA, Collins KA, Elias SC, Halstead FD et al. Chimpanzee adenoviral vectors as vaccines for outbreak pathogens. Hum Vaccin Immunother. 2017;13:3020-3032. doi: https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2017.1383575
28. Antrobus RD, Coughlan L, Berthoud TK, Dicks MD, Hill AV, Lambe T et al. Clinical assessment of a novel recombinant simian adenovirus ChAdOx1 as a vectored vaccine expressing conserved influenza A antigens. Mol Ther. 2014;22:668-674. doi: https://dx.doi.org/10.1038/mt.2013.284

29. Venkatraman N, Ndiaye BP, Bowyer G, Wade D, Sridhar S, Wright D et al. Safety and immunogenicity of a heterologous prime-boost Ebola virus vaccine regimen in healthy adults in the United Kingdom and Senegal. J Infect Dis. 2019;219:1187-1197. doi: https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy639

30. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. Lancet Infect Dis. 2020;20:816-826. doi: https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30160-2

31. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet. 2021;396(10267):1979-1993. doi: https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1

32. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. N Engl J Med. 2021;384(20):1885-1898. doi: https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2102214

33. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. 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;397:99-111. doi: https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32661-1

34. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. N Engl J Med. 2021;384:2092-2101. doi: https://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2104840

35. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, Koch A, Mogensen SH, Brun NC et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. Lancet Infect Dis. 2021;21:1373-1382. doi: https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00211-5

36. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Coronavirus vaccine - weekly summary of yellow card reporting 2021. 2021. Disponível em: https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccineadversereactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting

37. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med. 2021;384:2124-2130. doi: https://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2104882

38. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. Am J Manag Care. 2017;23:S376–S382. Disponível em: https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/ajmc/0965bf8971417aabcfe105736b9af732f24d719a.pdf/Overview%2520of%2520Venous%2520Thromboembolism.pdf

39. Ordieres-Ortega L, Moragón-Ledesma S, Demelo-Rodríguez P. Cerebral venous thrombosis. Rev Clin Esp. 2024;224:237-244. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.rceng.2024.02.015

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

40. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014;58:515-523. doi: https://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.144643
41. Hernandez AF, Calina D, Poulas K, Docea AO, Tsatsakis AM. Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: should we be concerned ? Toxicol Rep. 2021;8:871-879. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.04.003

42. Bano F, Badugama B, Chandra D. Thrombosis and thrombocytopaenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: a single UK center experience. BMJ Case Rep. 2021;14:e243894. doi: https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2021-243894

43. Bilotta C, Perrone G, Adelfio V, Spatola GF, Uzzo ML, Argo A et al. COVID-19 vaccine-related thrombosis: a systematic review and exploratory analysis. Front Immunol. 2021;12:729251. doi: https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.729251

44. Pavord S, Hunt BJ, Horner D, Bewley S, Karpusheff J. Vaccine induced immune thrombocytopenia and thrombosis: summary of NICE guidance. BMJ. 2021;375:n2195. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2195

45. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination: a systematic review. J Neurol Sci. 2021;428:117607. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2021.117607

46. Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Lancet Haematol. 2022;9:e73-e80. doi: https://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(21)00306-9

47. World Health Organization (WHO). Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) review of latest evidence of rare adverse blood coagulation events with AstraZeneca COVID-19 Vaccine (Vaxzevria and Covishield). 2021. Disponível em: https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-onvaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulationevents-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield)

48. BBC. AstraZeneca vaccine: EU regulator firmly convinced benefits outweigh risks 2021. Disponível em: https://www.bbc.com/news/health-56411561

49. Brown RC, Blecher TE, French EA, Toghill PJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura after influenza vaccination. Br Med J. 1973;2:303. doi: https://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5861.303-a

50. Ramakrishnan N, Parker LP. Thrombotic thrombocytopenic purpura following influenza vaccination - a brief case report. Conn Med. 1998;62(10):587-588. doi: https://dx.doi.org/10.1136/s00054-982-1723-1

51. Hermann R, Pfeil A, Busch M, Kettner C, Kretzschmar D, Hänsch A et al. Very severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after H1N1 vaccination. Med Klin (Munich). 2010;105(9):663-668. doi: https://dx.doi.org/10.1007/s00063-010-1107-6

52. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z. Rabies vaccine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfus Med. 2014;24(6):428-429. doi: https://dx.doi.org/10.1111/tme.12160

53. Kojima Y, Ohashi H, Nakamura T, Nakamura H, Yamamoto H, Miyata Y et al. Acute thrombotic thrombocytopenic purpura after pneumococcal vaccination. Blood Coagul Fibrinolysis. 2014;25:512-514. doi: https://dx.doi.org/10.1097/mbc.0000000000000058

54. Ismail, II, Salama, S. A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. Journal of neuroimmunology. 2022;362:577765. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577765

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

55. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nature medicine. 2021;27(12), 2144-2153. doi: https://doi.org/10.1038/s41591-021-01556-7

56. Vayne C, Nguyen TH, Rollin J, Charuel N, Poupon A, Pouplard C et al. Characterization of new monoclonal PF4-specific antibodies as useful tools for studies on typical and autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost. 2021;121(3):322-331. doi: https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1717078

57. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021;384:2254-2256. doi: https://doi.org/10.1056/nejme2106315

58. Mehta PR, Apap Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - a report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2021.04.006

59. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2017;15:2099-2114. doi: https://dx.doi.org/10.1111/jth.13813

60. Huynh A, Kelton JG, Arnold DM, Daka M, Nazy I. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Nature. 2021;596:565-569. doi: https://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03744-4

61. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med. 2015;373:252-261. doi: https://dx.doi.org/10.1056/nejmc1510993

62. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2019;45:86-93. doi: https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1677040

63. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, Manukyan D, Pfeiler S, Goosmann C et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. Nat Med. 2010;16(8):887-896. doi: https://dx.doi.org/10.1038/nm.2184

64. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. J Exp Med. 2020;217(6). doi: https://dx.doi.org/10.1084/jem.20200652

65. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:15880-15885. doi: https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1005743107

66. Fuchs TA, Bhandari AA, Wagner DD. Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice. Blood. 2011;118:3708-3714. doi: https://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-01-332676

67. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. Blood. 2014;123:2768-2776. doi: https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-10-463646

68. Lam NY, Rainer TH, Chan LY, Joynt GM, Lo YM. Time course of early and late changes in plasma DNA in trauma patients. Clin Chem. 2003;49:1286-1291. doi: https://dx.doi.org/10.1373/49.8.1286

69. Jaax ME, Krauel K, Marschall T, Brandt S, Gansler J, Fürll B et al. Complex Formation With Nucleic Acids and Aptamers Alters the Antigenic Properties of Platelet Factor 4. Blood. 2013; 122(2):272-81. doi: https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-01-478966

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

70. Demento SL, Eisenbarth SC, Foellmer HG, Platt C, Caplan MJ, Saltzman WM et al. Inflammasome activating nanoparticles as modular systems for optimizing vaccine efficacy. Vaccine. 2009;27:3013-3021. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.03.034

71. Reinke S, Thakur A, Gartlan C, Bezbradica JS, Milicic A. Inflammasome-mediated immunogenicity of clinical and experimental vaccine adjuvants. Vaccines (Basel). 2020;8(3):554. doi: https://doi.org/10.3390/vaccines8030554

72. Kashir J, Ambia AR, Shafqat A, Sajid MR, AlKattan K, Yaqinuddin A. Scientific premise for the involvement of neutrophil extracellular traps (NETs) in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT). J Leukoc Biol. 2021;111:725-734. doi: https://dx.doi.org/10.1002/jlb.5covr0621-320rr

73. Mittra I, Nair NK, Mishra PK. Nucleic acids in circulation: are they harmful to the host? J Biosci. 2012;37:301-312. doi: https://dx.doi.org/10.1007/s12038-012-9192-8

74. McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of immunothrombosis in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) compared to natural SARS-CoV-2 infection. J Autoimmun. 2021;121:102662. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102662

75. Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, Santos AV, Sheppard JA, Bode AP et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 1994;84:3691-3699. doi: https://dx.doi.org/10.1182/blood.V84.11.3691.bloodjournal84113691

76. Arepally G, McKenzie SE, Jiang XM, Poncz M, Cines DB. FcγRIIA H/R131 polymorphism, subclass-specific IgG anti-heparin/platelet factor 4 antibodies and clinical course in patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Blood. 1997;89(2):370-375. doi: https://dx.doi.org/10.1182/blood.V89.2.370

77. Kasthuri RS, Glover SL, Jonas W, McEachron T, Pawlinski R, Arepally GM et al. PF4/heparin-Antibody Complex Induces Monocyte Tissue Factor Expression and Release of Tissue Factor Positive Microparticles by Activation of Fcgri. Blood. 2012;119:5285-5293. doi: https://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-06-359430

78. Padmanabhan A. Why 'R' HIT patients predisposed to thrombosis? Blood. 2015;125:2319-2320. doi: https://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-02-629782

79. Rollin J, Pouplard C, Sung HC, Leroux D, Saada A, Gouilleux-Gruart V et al. Increased risk of thrombosis in FcγRIIA 131RR patients with HIT due to defective control of platelet activation by plasma IgG2. Blood. 2015;125:2397-2404. doi: https://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-09-594515

80. Tutwiler V, Madeeva D, Ahn HS, Andrianova I, Hayes V, Zheng XL et al. Platelet transactivation by monocytes promotes thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2016;127:464-472. doi: https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-11-539262

81. Kowarz E, Krutzke L, Külp M, Streb P, Larghero P, Reis J et al. Vaccine induced COVID-19 mimicry syndrome. Elife. 2022;11:e74974. doi: https://dx.doi.org/10.7554/elife.74974

82. Dodd C, Andrews N, Petousis-Harris H, Sturkenboom M, Omer SB, Black S. Methodological frontiers in vaccine safety: qualifying available evidence for rare events, use of distributed data networks to monitor vaccine safety issues, and monitoring the safety of pregnancy interventions. BMJ Glob Health. 2021;6:e003540. doi: https://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003540

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

83. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020;586(7830):516-527. doi: https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3
84. Fu Q, Polanco A, Lee YS, Yoon S. Critical challenges and advances in recombinant adeno-associated virus (rAAV) biomanufacturing. Biotechnol Bioeng. 2023;120:2601-2621. doi: https://dx.doi.org/10.1002/bit.28412

85. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov. 2018;17(4):261-279. doi: https://dx.doi.org/10.1038/nrd.2017.243

86. Jiang S, Lu Z. mRNA-LNP vaccines: rational design, delivery optimization, and clinical translation. J Mater Chem B. 2025;13:15447-15467. doi: https://dx.doi.org/10.1039/D5TB01972A

87. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against COVID-19 in Israel. N Engl J Med. 2021;385:2140-2149. doi: https://doi.org/10.1056/nejmoa2109730

88. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. N Engl J Med. 2021;385(23):2132-2139. doi: https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2110737

89. Plotkin SL, Plotkin SA. The development of vaccines: past, present and future. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Plotkin's vaccines. 6th ed. Elsevier. 2014. p. 1-34. doi: https://dx.doi.org/10.1038/nm1209

90. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). ICMRA statement on the safety of COVID-19 vaccines. 2023. Disponível em: https://icmra.info/drupal/strategicinitiatives/vaccines/safety_statement

91. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. Nat Immunol. 2011;12:509-517. doi: https://dx.doi.org/10.1038/ni.2039

92. Blohmke CJ, O'Connor D, Pollard AJ. The use of systems biology and immunological big data to guide vaccine development. Genome Med. 2015;7:114. doi: https://dx.doi.org/10.1186/s13073-015-0236-1

93. Raeven RHM, van Riet E, Meiring HD, Metz B, Kersten GFA. Systems vaccinology and big data in the vaccine development chain. Immunology. 2019;156(1):33-46. doi: https://dx.doi.org/10.1111/imm.13012

94. Di Salvatore V, Cernuto F, Russo G, Pappalardo F. A computational framework for optimizing mRNA vaccine delivery via AI-guided nanoparticle design and in silico gene expression profiling. Front Immunol. 2025;16:1628583. doi: https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1628583

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).