

TROMBOEMBOLISMO PÓS VACINAÇÃO DE COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

AUTORES

MENDES MIRANDA, Gabriel

MENDES MIRANDA, Vitória

ALVES DE SOUZA, Yasmin

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

GORAYB, Larissa

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

Um evento tromboembólico ocorre quando um coágulo se forma no sangue, prejudicando o fluxo sanguíneo no corpo. A doença tem alta incidência e, embora esteja relacionado a diversos fatores, esteve presente em alguns casos de vacinação de COVID-19. Assim, tornou-se discutível o impacto tanto positivo quanto negativo da vacinação. Vacinas do COVID-19 baseadas em vetores de adenovírus da farmacêutica Oxford/AstraZeneca e da Johnson & Johnson têm sido associadas a eventos tromboembólicos graves combinados com trombocitopenia, denominados Trombocitopenia e Trombose Imune Induzida por Vacina, investigou-se o impacto de diferentes vacinas COVID-19. No período em que a vacinação de COVID-19 verificou-se que a frequência de trombose do seio venoso cerebral foi maior, assim como embolia pulmonar, trombose esplênica e hemorragia intracerebral. Contudo, os benefícios e riscos das vacinas foram analisados com diversos dados disponibilizados e foram aprovadas recomendações, bem como relatórios oficiais institucionais e de farmacovigilância. Ademais, foram encontrados evidências de que trombocitopenia imune pró-trombótica induzida por vacina é sugerida como um evento adverso muito raro associado a vacinas de vetores virais e que as vacinas de mRNA são seguras e devem continuar a serem utilizadas. Por fim, os riscos da vacina são ínfimos diante da efetividade de controle da pandemia. É importante, então, assegurar que a população tenha acesso a vacinação e ampliar os estudos acerca dos eventos vasculares para garantir segurança.

PALAVRAS - CHAVE

Vacinação, COVID-19, TEP, trombose.

ABSTRACT

A thromboembolic event occurs when a clot forms in the blood, impairing blood flow in the body. The disease has a high incidence and, although it is related to several factors, it was present in some cases of COVID-19 vaccination. Thus, both the positive and negative impact of vaccination became debatable. Adenovirus vector-based COVID-19 vaccines from Oxford/AstraZeneca and Johnson & Johnson have been associated with severe thromboembolic events combined with thrombocytopenia, called Thrombocytopenia and Vaccine-Induced Immune Thrombosis, the impact of different COVID-19 vaccines was investigated. 19. During the period of COVID-19 vaccination, it was found that the frequency of cerebral venous sinus thrombosis was higher, as well as pulmonary embolism, splenic thrombosis and intracerebral hemorrhage. However, the benefits and risks of vaccines were analyzed with various data available and recommendations were approved, as well as official institutional and pharmacovigilance reports. Furthermore, evidence was found that vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia is suggested as a very rare adverse event associated with viral vector vaccines and that mRNA vaccines are safe and should continue to be used. Finally, the risks of the vaccine are negligible in view of the effectiveness of controlling the pandemic. It is therefore important to ensure that the population has access to vaccination and to expand studies on vascular events to ensure safety.

1. INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, um total de 27 casos de pneumonia inexplicada foram detectados em Wuhan, província de Hubei, China. Em 11 de março de 2020, devido à rápida disseminação global, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a Covid-19 uma pandemia. Portanto, os países tomaram medidas para conter a disseminação global. A doença pelo coronavírus-2019 (Covid-19) é causada por um novo tipo de coronavírus (SARS-CoV-2), que se caracteriza por inflamação sistêmica, tendo as doenças respiratórias como principais manifestações clínicas. Infecção do tecido pulmonar, doença alveolar exsudativa e edema pulmonar formam um fenótipo de membrana hialina (colapso pulmonar) que foi associado à infecção por SARS-CoV-2 no endotélio pulmonar.

A pandemia de COVID-19 é um fator catalisador da atual crise global de saúde, principalmente no Brasil que enfrenta desafios em seu subdesenvolvimento. Sendo assim, enormes esforços são empreendidos para alcançar uma alta cobertura de imunização, imunidade coletiva, a fim de impedir a propagação da infecção SARS-CoV-2. Várias vacinas baseadas em mRNA, vetores virais ou vírus SARS-CoV-2 inativado foram aprovadas e estão sendo aplicadas em todo o mundo. No entanto, foi relatado o recente aumento do número de tipos normalmente muito raros de tromboes associadas à trombocitopenia, particularmente no contexto da vacina de vetor adenoviral ChAdOx1 nCoV-19 da Astra Zeneca. (Kircheis, 2021)

Os eventos tromboembólicos acontecem quando um coágulo se forma na circulação sanguínea, prejudicando o fluxo de sangue do organismo. A doença possui uma alta prevalência e apesar de ocorrer em qualquer idade, é mais frequente com o avançar dos anos. A frequência geral entre os sexos é similar, sendo a mulher mais afetada na idade reprodutiva e isso se deve a fatores hormonais. É uma doença multifatorial causada por fatores genéticos e adquiridos. Genes envolvidos na doença já foram estabelecidos e pacientes com familiares acometidos tem mais chance em ter a doença. Esses eventos podem surgir também de distúrbios na resposta imunológica, criando, distúrbios de citocinas.

A partir do exposto, é necessário estudar e procurar compreender os mecanismos envolvidos na patogenicidade e fatores que podem gerar eventos trombóticos após a vacinação do SARS-CoV-2, que, mesmo que raros, possuem alta letalidade. O mecanismo patogênico, que foi recentemente esclarecido pelo Grupo de Trabalho Alemão Greifswald sob a liderança de Andreas Greinacher, assemelha-se ao de induzido por heparina trombocitopenia (HIT), uma desordem pró-trombótica provocada por Anticorpos específicos de IgG que reconhecem complexos multimoleculares. Contudo, o fato que torna única esta condição é que ela ocorre em pacientes vacinados com COVID-19 que não receberam qualquer tratamento com heparina durante a vida. Assim,

uma substância aniônica além da heparina deve estar envolvida para explicar a gênese deste síndrome pró trombótica que tem sido chamada de "espontânea" ou HIT autoimune. (Franchini, 2021)

Em última análise, como a imunização e seus meios participam de uma intrínseca cadeia de eventos que acabam culminando em manifestações tromboembólicas, relacionados com ambiente, genética, mecanismos imunológicos. Por conseguinte, é essencial esclarecer sobre os efeitos adversos da vacinação e a garantir que, não obstante, a forma mais segura de estabilizar a crise da saúde diante a pandemia. Dessa forma, elucidar e apresentar os bônus e ônus das vacinas elaboradas e garantir que a vacinação seja incentivada.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este presente trabalho é uma revisão integrativa da literatura, que incluiu artigos publicados recentemente sobre a vacinação do Covid-19 e seus efeitos tromboembólicos, com o objetivo de analisar os bônus e ônus da vacinação na pandemia. Para a revisão utilizou-se as seguintes bases dados: Google Acadêmico, Scielo (Scientific Electronic Library Online) e PubMed. Os descritores utilizados foram: Covid-19, trombose, embolia, vacina. Os artigos foram eleitos por meio da leitura dos resumos e os que se enquadraram nos seguintes critérios: publicados nos últimos 10 anos, em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, que se relacionasse com a vacinação do Covid-19 e seus efeitos adversos.

A revisão teve que ser bem diversificada, haja vista que os mecanismos que causam o tromboembolismo pós vacinação do SARS-COV-2 ainda são discutidos entre a comunidade científica. Apesar do assunto ser altamente relevante diante da pandemia e crise em saúde que o país passa, ainda faltam estudos mais amplos e profundos que abordem a vacinação nesse período. Foram selecionados vinte e seis artigos. Logo, foram eleitos os artigos mais recentes e relevantes sobre a temática.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste tópico é feita a análise dos resultados encontrados na revisão bibliográfica. A tabela 1 abaixo apresenta as informações encontradas.

Tabela 1: Análise dos estudos sobre a vacinação do COVID-19 e a relação com os efeitos tromboembólicos.

AUTOR/TÍTULO/ANO	CONCLUSÃO
MORAIS, Sara ; CRUZ, Eugénia. Trombose, Hemorragia e Trombocitopenia Induzidas pelas Vacinas contra a COVID-19: Protocolo de Atuação, 2021	O artigo tem por objetivo estabelecer recomendações sobre eventos de trombose, hemorragia e trombocitopenia após a vacinação contra o covid-19. Ainda que não há confirmação desses eventos relacionados com a vacinação, o protocolo visa reduzir as complicações e evitar as subnotificações.
KIRCHEIS, Ralf. Coagulopathies after Vaccination against SARS- CoV-2 May Be Derived from a Combined Effect of SARS-CoV-2 Spike Protein and Adenovirus Vector-Triggered Signaling	Segundo o artigo, os eventos raros de trombose associada à trombocitopenia relatados com a vacinação vetores adenoviral ChAdOx1 nCoV-19 da Astra Zeneca foram estudados a prevalência estatística desses efeitos colaterais que parece se correlacionar com esse tipo específico de vacina, ou seja, vacinas baseadas em vetores adenovirais, mas os mecanismos moleculares exatos ainda não estão claros.

Pathways, 2021	
HVAS AM;OSTROWSKI SR;FREDERIKSEN H;KAMPMANN P;STENSALLE J. [SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombosis and thrombocytopenia], 2021	Um estudo de registro examinou a frequência de trombose no período em que a vacinação COVID-19 com ChAdOx1 nCoV-19 na população dinamarquesa-norueguesa e verificou que a frequência de trombose do seio venoso cerebral foi de 2,5x e que embolia pulmonar, trombose esplênica e hemorragia intracerebral teve um acréscimo após a vacinação.
SCHULZ, Jörg B.; BERLIT, Peter; DIENER, Hans-Christoph; <i>et al.</i> COVID -19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany.	O objetivo foi estimar a incidência de trombose venosa no seio cerebral a partir da administração da primeira dose e a frequência de trombocitopenia trombótica imune induzida por vacina, um questionário baseado na web foi enviado por e-mail para todos os departamentos de neurologia para coletar os dados desta pesquisa, que obtiveram achados apontando para um risco maior de TVC após a vacinação com ChAdOx1.
FRANCHINI, Massimo; LIUMBRUNO, Giancarlo Maria ; PEZZO, Mario. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome, 2021	Observou-se que houve um acréscimo no numero de Casos de trombose associada à trombocitopenia após a vacinação com a vacina AstraZeneca COVID-19 e esta revisão resume o conhecimento atual sobre os mecanismos epidemiológicos e patogênicos da trombose imune associada à vacina e trombocitopenia, relatando 40 casos na literatura e base de dados eletrônica Medline e PubMed
FAVALORO, Emmanuel J. Laboratory testing for suspected COVID-19 vaccine-induced (immune) thrombotic thrombocytopenia, 2021	Houve vários relatos de eventos trombóticos pouco frequentes pós-vacinação, em particular para vacinas baseadas em adenovírus, este relatório revisou testes laboratoriais utilizados para avaliar a suspeita de trombocitopenia imune pro trombótica induzida por vacina, trombocitopenia trombótica[imune] induzida por vacina, trombocitopenia trombótica[imune] associada a vacina e trombose com síndrome de trombocitopenia, e constatou especificidades nos testes para obter os resultados
PAGE, David; ZHU, Nancy; SAWLER, Daniel; <i>et al.</i> Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia presenting with normal platelet count, 2021	As vacinas baseadas em vetores adenovírus para a doença de COVID-19 foram associadas a uma síndrome trombótica, trombocitopenia trombótica induzida por vacina (VITT), foi destacado pacientes com avaliação medica de sintomas trombóticos com contagem de plaquetas normais, esta pesquisa procurou fornecer um novo algoritmo de diagnostico com uma acurácia melhor para diagnóstico e tratamento de VITT.
GRAÇA, Luís Lourenço; AMARAL, Maria João; SERÔDIO, Marco; <i>et al.</i> Extensive thrombosis after COVID-19 vaccine: cause or coincidence? 2021	Relatos de trombose devido à administração de vacinas contra covid-19 causou uma importante discussão na comunidade científica e também um alarme social. Nesta pesquisa, foi levantado e investigado o caso de uma paciente que, apresentou sintomas atípicos após um curto período de tempo após a administração da vacina. Esta investigação etiológica incluiu avaliar distúrbios congênitos de coagulação e causas adquiridas para confirmar se, de fato, a vacina causou eventos

	trombóticos ou se é apenas uma coincidência e concluiu que outras causas deste evento deveriam ser mais investigadas
MUNGMUNPUNTIPANTIP, Rujittika ; WIWANITKIT, Viroj. Margem de Segurança para Hiperviscosidade Plasmática para Prevenção de Trombose em Pacientes com Doença Cardiovascular após Vacinação contra COVID-19, 2021.	Este estudou mudanças na viscosidade sanguínea após a vacina da covid-19 após perceber que A vacina pode induzir uma rápida produção de anticorpo, o qual é uma proteína que pode aumentar a viscosidade do plasma, foi estimado uma possível margem de segurança para hiperviscosidade plasmática para indivíduos saudáveis e para aqueles com diferentes doenças cardíacas subjacentes que serão vacinados contra a COVID-19 e recomendou-se atenção especial na viscosidade de pacientes com doenças cardiovasculares com alto risco para estas alterações.
POTTEGÅRD, Anton; LUND, Lars Christian; KARLSTAD, Øystein; <i>et al.</i> Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study, 2021.	O artigo realizou um estudo de coorte utilizando os registros de países como a Dinamarca de Noruega para avaliar as taxas de eventos cardiovasculares e hemostáticos nos primeiros dias após a vacinação com a vacina Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S e compará-las com as taxas observadas na população geral, e teve como resultado uma taxa de trombose venosa cerebral acima do esperado na população vacinada.
BRAZETE, C.; AGUIAR, A.; FURTADO, I.; <i>et al.</i> Thrombotic events and COVID-19 vaccines, 2021.	Este estudo teve como objetivo avaliar tromboembólicos relatados após a vacinação contra o covid-19, Também foi analisado os benefícios e riscos das vacinas aprovadas para fornecer recomendações utilizando Uma revisão da literatura, foi realizada usando a base de dados eletrônica, bem como relatórios oficiais institucionais e de farmacovigilância. E, foram encontrados evidências de que trombocitopenia imune pró-trombótica induzida por vacina é sugerida como um evento adverso muito raro associado a vacinas de vetores virais e que as vacinas de mRNA são seguras e devem continuar a serem utilizadas
LUCA, A;De. [COVID-19, vaccines, and thrombotic events], 2021.	Eventos trombóticos inesperados, frequentemente nos distritos venoso cerebral e esplâncnico, com trombocitopenia associada, surgiram em indivíduos que receberam vacinas baseadas em adenovírus, especialmente em mulheres férteis. Essa entidade clínica foi rapidamente reconhecida como uma nova síndrome, denominada trombocitopenia trombótica imunológica induzida por vacina, provavelmente causada por anticorpos antiplaquetários de reação cruzada que ativam as plaquetas. Isso levou as agências reguladoras de vários países a restringir o uso de vacinas baseadas em adenovírus a grupos de idade específicos. A opinião predominante da maioria dos especialistas, no entanto, é que o risco de desenvolver a doença COVID-19, incluindo trombose, supera claramente esse risco potencial extremamente baixo. Este artigo visa fornecer uma revisão abrangente de questões epidemiológicas, dados clínicos e hipóteses patogênicas de trombose vinculado ao COVID-19 e suas vacinas, ajudando cardiologistas a oferecer um aconselhamento atualizado e baseado em evidências para seus pacientes frequentemente alarmados com síndromes

	coronárias agudas ou crônicas.
RZYMSKI, Piotr; PEREK, Bartłomiej ; FLISIAK, Robert. Thrombotic Thrombocytopenia after COVID-19 Vaccination: In Search of the Underlying Mechanism, 2021.	Descreve as hipóteses sobre os mecanismos por trás da muito rara trombocitopenia trombótica relatada após a vacinação com COVID-19, juntamente com as evidências atualmente existentes e as perspectivas de pesquisas futuras. O seguinte é discutido: (i) o papel dos anticorpos contra o fator plaquetário 4 (PF4), (ii) a interação direta entre o vetor adenoviral e as plaquetas, (iii) a reatividade cruzada de anticorpos contra a proteína spike SARS-cov-2 com PF4, (iv) reatividade cruzada de anticorpos anti-adenovírus e PF4, (v) interação entre a proteína spike e as plaquetas, (vi) a expressão plaquetária da proteína spike e subsequente resposta imune e (vii) a expressão plaquetária de outro adenoviral proteínas e reações subsequentes. Também é plausível que a trombocitopenia trombótica após a vacina COVID-19 seja multifatorial. A elucidação das causas desses eventos adversos é fundamental para a adoção de medidas de precaução e controle da hesitação vacinal. É necessário enfatizar, no entanto, que os casos relatados são atualmente esporádicos e que os benefícios das vacinas COVID-19 superam em muito seus riscos potenciais.
ØSTERGAARD, Søren Dinesen; SCHMIDT, Morten; HORVÁTH-PUHÓ, Erzsébet; <i>et al.</i> Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? 2021.	A administração da vacina COVID-19 foi considerada uma possível causa da extensa trombose multifocal. Após revisão da literatura pertinente, considerou-se que outras causas desse evento deveriam ser mais investigadas. A trombose associada à vacina COVID-19 é rara e uma relação etiológica só deve ser considerada no contexto apropriado e após investigação de outras causas mais frequentes.
CHANG, Jae C. ; HAWLEY, H. Bradford. Vaccine-Associated Thrombocytopenia and Thrombosis: Venous Endotheliopathy Leading to Venous Combined Micro-Macrothrombosis, 2021.	A trombocitopenia relacionada com a vacinação tem como fisiopatologia a endoteliopatia venosa que promove microtrombose e consumo de plaquetas (síndrome semelhante ao ITP) desencadeada por um sistema de complemento ativado pelo antígeno, nesse caso o patógenos, toxina, molécula viral inativadas e/ou conjugado com vacina. Quando a microtrombose venosa do vEA-VMTD encontra malhas fibrinas de um caminho TF ativado após lesão vascular não relacionada à vacina, VTE ou CVST ocorre como resultado do mecanismo unificador de malhas microtrombóti e fibrina, levando à micro-macro trombose combinada. O distúrbio hemostático clínico e a síndrome inflamatória foram compatíveis com uma síndrome de sepse leve. De modo positivo, as lesões endoteliais arteriais não são mais um grande problema após a vacina COVID-19.
AL-MAQBALI, Juhaina Salim; AL RASBI, Sara; KASHOUB, Masoud Salim; <i>et al.</i> A 59-Year-Old Woman with Extensive Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism 7 Days =	Apesar do relato de caso associar a vacinação BNT162b2 mRNA COVID-19 (Pfizer-BioNTech) e o tromboembolismo, ainda faltam explorar mais essa associação.
AL RAWAHI, Bader; BATAHER,	A trombose imune induzida por vacina e trombocitopenia (VITT) é uma nova síndrome, que surgiu após a introdução das vacinas

Hashem; JAFFER, Zoheb; <i>et al.</i> Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV19) vaccine—A case report, 2021.	COVID-19 baseadas em vetores de adenovírus ChAdOx1 nCoV-19 og Ad26. COV2-SVITT é caracterizada por trombose venosa incomum e frequentemente múltiplas localizações, especialmente incluindo trombose do seio venoso cerebral. Além disso, freqüentemente ocorrem manifestações de sangramento. Bioquimicamente, o VITT é caracterizado por trombocitopenia e dímero-d de fibrina elevado. VITT é uma síndrome de evolução rápida e potencialmente fatal, onde o diagnóstico e o tratamento rápidos são essenciais, conforme argumentado nesta revisão.
--	---

A vacinação do COVID-19, além de ser recente, exibe uma série de dúvidas sobre sua eficácia e sobre seus efeitos adversos. Entretanto, tem sido efetuada em massa como medida de controle da pandemia. Em consequência do surgimento de vacinas de laboratórios distintos, é importante a análise dos relatos das sequelas da vacinação. Importante ressaltar que, assim como AL-MAQBALI, Juhaina Salim; AL RASBI, Sara; KASHOUB, Masoud Salim; *et al* 2021, ainda é necessário explorar mais essa associação. Admitindo a recente ascensão do assunto, também deve-se entender a dificuldade de notificar e difundir sobre esses eventos reacionais possivelmente associados a vacina do COVID-19.

4. CONCLUSÃO

Este trabalho mostrou que mesmo a vacina contra o COVID-19 ter gerado incertezas perante os efeitos tromboembólicos, a mesma tem mais benefícios que malefícios. Desta forma, os efeitos trombocitopênicos não são de grande relevância quando comparados com o risco da doença, não tornando favorável a não vacinação. Vale ressaltar, ainda, a importância da campanha de vacinação a toda a população, incluindo jovens e adultos. Visto que, é a forma mais eficaz de frear a contaminação e também, a vinda de novas variantes, aumentando o risco de contágio e por fim, trazendo em risco ainda maior para a população. Por isso é importante o incentivo e motivação dos profissionais de saúde, que obtiveram acesso as informações sobre a saúde em conjunto com a situação atual, a fim de alcançar o maior número de vacinados possível, evitando assim, novos contágios, mortes e melhorando a saúde da população.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MORAIS, Sara ; CRUZ, Eugénia. Trombose, Hemorragia e Trombocitopenia Induzidas pelas Vacinas contra a COVID-19: Protocolo de Atuação. **Acta Médica Portuguesa**, v. 34, n. 9, p. 625, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34147137/>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

KIRCHEIS, Ralf. Coagulopathies after Vaccination against SARS-CoV-2 May Be Derived from a Combined Effect of SARS-CoV-2 Spike Protein and Adenovirus Vector-Triggered Signaling Pathways. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, p. 10791, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34639132/>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

HVAS AM;OSTROWSKI SR;FREDERIKSEN H;KAMPMANN P;STENSBALLE J. [SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombosis and thrombocytopenia]. **Ugeskrift for læger**, v. 183, n. 29, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34356021/>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

SCHULZ, Jörg B.; BERLIT, Peter; DIENER, Hans-Christoph; *et al.* COVID -19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. **Annals of Neurology**, v. 90, n. 4, p. 627–639, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34288044/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

FRANCHINI, Massimo; LIUMBRUNO, Giancarlo Maria ; PEZZO, Mario. 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. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987882/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

FAVALORO, Emmanuel J. Laboratory testing for suspected COVID-19 vaccine–induced (immune) thrombotic thrombocytopenia. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 43, n. 4, p. 559–570, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34138513/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

PAGE, David; ZHU, Nancy; SAWLER, Daniel; *et al.* Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia presenting with normal platelet count. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 6, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34532632/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

GRAÇA, Luís Lourenço; AMARAL, Maria João; SERÔDIO, Marco; *et al.* Extensive thrombosis after COVID-19 vaccine: cause or coincidence? **BMJ Case Reports**, v. 14, n. 8, p. e244878, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34400433/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

MUNGUMUNPUNTIPANTIP, Rujittika ; WIWANITKIT, Viroj. Margem de Segurança para Hiperviscosidade Plasmática para Prevenção de Trombose em Pacientes com Doença Cardiovascular após Vacinação contra COVID-19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, n. 6, p. 1217–1218, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abc/a/b9dLYDvm697BJmXWhNJcZZG/?lang=pt>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

POTTEGÅRD, Anton; LUND, Lars Christian; KARLSTAD, Øystein; *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**, p. n1114, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33952445/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

BRAZETE, C.; AGUIAR, A.; FURTADO, I.; *et al.* Thrombotic events and COVID-19 vaccines. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 25, n. 9, p. 701–707, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34802491/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

LUCA, A;De. [COVID-19, vaccines, and thrombotic events]. **Giornale italiano di cardiologia (2006)**, v. 22, n. 12, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34845397/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

RZYMSKI, Piotr; PEREK, Bartłomiej ; FLISIAK, Robert. Thrombotic Thrombocytopenia after COVID-19 Vaccination: In Search of the Underlying Mechanism. **Vaccines**, v. 9, n. 6, p. 559, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34071883/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

ØSTERGAARD, Søren Dinesen; SCHMIDT, Morten; HORVÁTH-PUHÓ, Erzsébet; *et al.* Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? **The Lancet**, v. 397, n. 10283, p. 1441–1443, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798498/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

CHANG, Jae C. ; HAWLEY, H. Bradford. Vaccine-Associated Thrombocytopenia and Thrombosis: Venous Endotheliopathy Leading to Venous Combined Micro-Macrothrombosis. **Medicina**, v. 57, n. 11, p. 1163, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34833382/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

AL-MAQBALI, Juhaina Salim; AL RASBI, Sara; KASHOUB, Masoud Salim; *et al.* A 59-Year-Old Woman with Extensive Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism 7 Days Following a First Dose of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. **American Journal of Case Reports**, v. 22, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117206/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.

AL RAWAHI, Bader; BATAHER, Hashem; JAFFER, Zoheb; *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. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34466769/>>. Acesso em: 5 Jan. 2022.