RELAÇÃO ENTRE TROMBOSE E VACINAS COVID-19 - REVISÃO DA LITERATURA

THE RELATIONSHIP BETWEEN THROMBOSIS AND COVID-19 VACCINES - LITERATURE REVIEW

Gustavo Pereira Persch, Gabriel Haiek Fernandes, Caio Álvares Bitencourt, Fernando Sérgio Blumm Ferreira, Flávia Dias Xavier^{2,3}

DOI - 10.5935/2236-5117.2021v58a71

RESUMO

Ao longo dos últimos meses surgiram relatos de eventos tromboembólicos relacionados à vacinação da COVID-19. Esse fato tem gerado dúvidas sobre a segurança e até negativas quanto à exposição de pacientes considerados trombofílicos para a imunização, em especial, com a ChAdOx1. Entretanto, algumas dessas recomendações não possuem comprovação científica, e o atraso na vacinação desse subgrupo pode trazer prejuízos maiores do que o risco teórico associado a essa vacina. Além disso, os mecanismos de trombose envolvidos na vacinação são diferentes dos usualmente vistos na prática clínica. Os quadros de trombose por vacina têm semelhança clínica com a Trombocitopenia Induzida por Heparina, e foram nomeados como Trombocitopenia Trombótica Induzida por Vacinação. O objetivo desta revisão é esclarecer as evidências atuais em relação a esses eventos, a sua identificação, manejo e conduta.

Palavras-chave: Trombose. Trombocitopenia. Vacinas contra COVID-19

ABSTRACT

Over the last couple of months, a few cases of thromboembolic events related to COVID-19 vaccines have been described. Those events cause clinicians and institutions to contraindicate the ChAdOx1 vaccine in a subgroup of patients. However, some of these recommendations are not scientifically proven, and delayed vaccination can be more dangerous than the theoretical risk input to these vaccines. Also, the mechanism of thrombosis related to vaccines is quite different from the mechanism usually seen in the outpatient setting of non-hematologists. Additionally, those thrombosis's clinical picture resembles the Heparin-Induced Thrombocytopenia, and because some patients have clinical and laboratory similarities, this condition was named Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. This review aims to explain to the medical community, especially those non-hematologists, how to diagnose, manage, and treat this condition.

Keywords: COVID-19 Vaccines. Thrombosis. Thrombocytopenia. Thromboembolism

Gustavo Pereira Persch - Universidade de Brasília, - - Brasília - DF - Brasil.

Gabriel Haiek Fernandes - Universidade de Brasília, - - Brasília - DF - Brasil.

Caio Álvares Bitencourt - Universidade de Brasília, - - Brasília - DF - Brasil.

Fernando Sérgio Blumm Ferreira - Hospital Sírio-Libanês, Centro de Oncologia - Brasília - DF - Brasil.

Flávia Dias Xavier - Hospital Sírio-Libanês, Centro de Oncologia - Brasília - DF - Brasil.

Universidade de Brasília - Área de Clínica Médica, Faculdade de Medicina - Brasília - DF - Brasil.

Correspondência: Módulo A, casa 18, Planaltina-DF, CEP: 73.403-503

Internet: gustavo.persch@aluno.unb.br

Conflito de interesses: não existem conflitos de interesse.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), teve início em dezembro de 2019, e até junho de 2021 mais de 171 milhões de casos e 3,6 milhões de óbitos pela doença foram confirmados. Desses, mais de 16,8 milhões de casos e 469.388 óbitos foram confirmados em território brasileiro¹. Ao longo do último ano, houve um aumento significativo no número de casos de Síndrome da Angústia Respiratória Aguda Grave², o que provocou uma sobrecarga nos sistemas de saúde, causado pela elevada demanda de leitos de enfermaria, Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e equipe multiprofissional capacitada. Esforços globais têm sido despendidos na tentativa de diminuir a transmissão do vírus, desenvolver tratamentos eficazes, reduzir o tempo de internação e, principalmente, vacinar grande parte da população.

Um estudo publicado por Ranzani et al.³ demonstrou níveis de mortalidade nacional por COVID-19 de 38% dos pacientes em atendimento hospitalar, 59% naqueles admitidos em leitos de UTI e 80% naqueles em ventilação mecânica. Impedir que os doentes necessitem de atendimento hospitalar é de fundamental importância para evitar desfechos desfavoráveis. Nesse sentido, a vacinação associada a medidas de distanciamento social, são as principais estratégias que dispomos atualmente para combater a doença⁴. Além disso, a vacinação global tende a diminuir a probabilidade do aparecimento de novas variantes, e consequentemente, de um possível escape vacinal.

Contudo, com o início da vacinação em massa, começaram a surgir relatos, nos EUA e na Europa, de eventos tromboembólicos relacionados à vacinação. Diante desses relatos clínicos, diversos profissionais têm tido dúvidas relacionadas a recomendar ou não determinada vacina a indivíduos com possíveis fatores de risco. Ao longo desse artigo iremos esclarecer à comunidade médica, à luz das evidências científicas, os aspectos clínicos e fisiopatológicos dessa entidade clínica e como realizar a conduta e manejo clínico adequado.

TROMBOSE E VACINAS DE COVID-19

Os eventos tromboembólicos relacionados à vacinação foram relatados principalmente nas vacinas que utilizam a tecnologia de vetor recombinante, dentre elas, a ChAdOx1/Vaxzevria/ AZD1222 (AstraZeneca) e a Ad26-COV-S/Janssen (Johnson & Johnson)⁵⁻¹⁴. Também há relatos de eventos relacionados à vacina da BNT162b2 (Pfizer/Biontech), que utiliza tecnologia de mRNA recombinante, mas os eventos são pontuais, e, provavelmente, sem relação direta com a vacina^{15,16}.

Estudos clínicos da vacina ChAdOx1 mostraram uma ocorrência muito baixa de eventos adversos graves, entretanto com uma frequência elevada de reações locais e sistêmicas de intensidade leve e moderada (febre, fadiga, mialgia e cefaleia)¹⁷. Dentro do estudo clínico, foram descritos 13 eventos graves, mas nenhum deles possivelmente relacionados com a vacina. Com o aumento do número de vacinados, começaram a surgir relatos de indivíduos que apresentaram eventos adversos graves, em especial trombose. Diante desse cenário, algumas agências reguladoras resolveram suspender o uso, brevemente, da ChAdOx1 na Europa¹⁸, e da Ad26-COV-S nos EUA¹⁹. Após análise, as vacinas voltaram a ser disponibilizadas.

Boa parte dos estudos sobre eventos tromboembólicos relacionados à vacinação, realizados até o momento, são estudos observacionais, do tipo série/retrato de caso, que possuem baixa força de evidência científica. Eles são importantes para a comunidade científica no sentido de divulgar a prática clínica e gerar questionamento, entretanto devem ser analisados com cautela. Esses eventos raros relacionados à vacina ChAdOx1 e Ad26-COV-S possuem quadro clínico e características semelhantes, porém pela natureza do tipo de estudo, é difícil realizar afirmações sobre possíveis fatores de risco. Porém, pela semelhança clínica entre os diversos relatos clínicos, como será discutido logo abaixo, esses eventos trombóticos foram nomeados como Trombocitopenia Trombótica Induzida por Vacinação.

Um ponto fundamental, tanto para os profissionais da área da saúde, quanto para a população geral, é que esses eventos são extremamente raros. A análise final da agência regulatória britânica mostrou uma incidência de eventos trombóticos relacionados a vacinação com a ChAdOx1 de 14,6 casos por um milhão de vacinados²⁰. Colocando em perspectiva, uma coorte dinamarquesa demonstrou incidência de 629 eventos tromboembólicos por milhão de habitantes em mulheres em uso de contraceptivo hormonal oral²¹. Assim, em um cenário de pandemia, de elevada morbidade e mortalidade pela COVID-19, os benefícios da vacinação claramente se sobrepõem aos riscos de trombose.

TROMBOCITOPENIA TROMBÓTICA INDUZIDA POR VACINAÇÃO

A Trombocitopenia Trombótica Induzida por Vacinação é um evento raro, caracterizado pela presença de eventos tromboembólicos, geralmente localizado em sítios atípicos, acompanhado de trombocitopenia. Entretanto, há relatos de trombose em locais típicos, como TEP e TVP. Na **TABELA I** estão descritos os principais relatos de casos publicados até o momento.

Tabela 1 . Lista dos principais estudos descritos na literatura

ESTUDO	RESULTADOS
Greinacher, Andreas et al. "Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination"	Relato de 11 pacientes (9 do sexo feminino), com média de idade de 36 anos, que abriram o quadro de trombocitopenia trombótica entre 5 e 16 dias após a primeira dose da vacina ChAdOx1. Nenhum dos pacientes tinha histórico de tratamento com heparina. Nove pacientes realizaram ELISA para detecção de anticorpos anti PF4, e todos apresentaram densidade óptica > 0.5 (valor de referência <0,5)
Schultz, Nina H et al. "Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination"	Relato de 5 pacientes (4 do sexo feminino), com idade entre 32 e 54 anos, que abriram o quadro de trombocitopenia trombótica entre 7 e 10 dias após primeira dose da vacina ChAdOx1. Todos apresentaram altas titulações de anticorpos anti PF4. Nenhum dos pacientes tinha histórico de tratamento com heparina.
Wolf, Marc E et al. "Thrombocytopenia and Intracranial Venous Sinus Thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" Exposure"	Relato de 3 pacientes do sexo feminino que após a primeira dose da ChAdOx1 desenvolveram trombocitopenia e trombose de seio venoso. Todas as pacientes apresentaram anticorpos anti PF4. Nenhuma das pacientes tinha histórico de tratamento prévio com heparina.
Tiede, Andreas et al. "Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine"	Relato de 5 pacientes, do sexo feminino, com idade entre 41 e 67 anos, que abriram o quadro de trombocitopenia trombótica após primeira dose da vacina ChAdOx1. Todas as pacientes apresentaram anticorpos anti PF4. Nenhuma das pacientes tinha histórico de tratamento prévio com heparina.
Mehta, Puja R et al. "Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases"	Relato de 2 pacientes, do sexo masculino, que desenvolveram trombocitopenia e trombose de seio venoso após primeira dose da vacina ChAdOx1. Os pacientes tinham 32 e 25 anos e apresentaram anticorpos anti PF4. Nenhum dos pacientes tinha histórico de tratamento prévio com heparina.
Tajstra, Mateusz et al. "Acute coronary tree thrombosis after vaccination for covid-19."	Relato de paciente de 86 anos, do sexo masculino, com diagnóstico prévio de CA de próstata e fibrilação atrial paroxística, que após 30 minutos da primeira dose da vacina Pfizer-Biotenich apresentou Síndrome Coronariana Aguda com supra desnivelamento de segmento ST.
Yocum, Andrew, and Erin L Simon. "Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Ad26.COVS-2 Vaccination."	Relato de paciente de 62 anos, do sexo feminino, que após 37 dias de receber a primeira dose da vacina Ad26.COVS-2 desenvolveu purpura trombocitopenica trombótica. Na investigação laboratorial foi confirmada a diminuição de atividade da ADAMS 13.
See, Isaac et al. "US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COVS-2 Vaccination, March 2 to April 21, 2021."	Relato de 12 pacientes, todas do sexo feminino, com idade entre 18 e 60 anos, que desenvolveram trombose de seio venoso associado a trombocitopenia de 6 a 15 dias após receberem a primeira dose da vacina Ad26.COVS-2. Todas as pacientes testadas para anticorpos anti PF4 (N=11) tiveram resultados positivos. Nenhuma das pacientes tinha histórico de tratamento prévio com heparina.
Scully, Marie et al. "Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination."	Relato de 23 pacientes, que após receberem a primeira dose da vacina ChAdOx1 desenvolveram trombocitopenia trombótica. Testagem de anticorpos anti PF4 foi positivo em 22 pacientes.
Muir, Kate-Lynn et al. "Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COVS-2 Vaccination."	Relato de paciente de 48 anos, do sexo feminino, que após 14 dias de receber a primeira dose da vacina Ad26.COVS-2 desenvolveu trombocitopenia e trombose de veia esplênica, com anticorpos anti PF4 positivo.
Pottegård, Anton et al. "Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study."	O objetivo do trabalho foi avaliar a incidência de eventos tromboembólicos nos primeiros 28 dias após a vacinação com a primeira dose da ChAdOx1 em comparação com os índices gerais da população norueguesa e dinamarquesa. A média de idade dos vacinados na Dinamarca foi 45 anos, sendo composta de 80% de mulheres. Já na Noruega a idade média foi 44 anos, sendo composta de 78% de mulheres. Dentre as 281.472 pessoas que receberam a primeira dose da vacina, o coeficiente de morbidade para eventos arteriais foi de 0,97 (IC 95% 0,77-1,20). O coeficiente de morbidade para eventos tromboembólicos venosos foi de 1,97 (IC 95% 1,50-2,54) e houve 11 evento em excesso por 100.000 vacinados. O coeficiente de morbidade para trombose de seio venoso foi de 20,25 (IC 95% 8,14 - 41,73) e houve 2,5 eventos em excesso por 100.000 vacinados.
Carli, Giuseppe et al. "Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine."	Relato de paciente de 66 anos de idade, do sexo feminino, que após 3 dias de receber a segunda dose da vacina Pfizer/Biontech, desenvolveu TVP de membros inferiores. Investigação diagnóstica para trombofilia demonstrou mutação heterozigota para o FV de Leiden.

Dentro dessa entidade clínica, parece haver uma maior taxa de mulheres e de indivíduos jovens afetados. Geralmente, os pacientes abrem o quadro em até 3 semanas após receberem a primeira dose da vacina ChAdOx1 ou Ad26-COV-S. Além disso, a VITT assemelha-se fenotipicamente à Trombose Induzida por Heparina, mas sem haver contato prévio com a substância.

O estudo publicado por Greinacher et. al⁵ apresentou uma série de 11 casos de pacientes com trombose e trombocitopenia após a vacinação com ChAdOx1. Desses, um teve hemorragia craniana. [9]. Os sintomas se iniciaram entre 5 a 16 dias após a vacinação, com os pacientes apresentando um ou mais eventos trombóticos. Dos 11 pacientes, 9 eram mulheres, com mediana de idade de 36 anos (com a amplitude de idade variando dos 22 aos 49 anos). Nove pacientes tiveram trombose venosa cerebral, três tiveram trombose de veia esplênica, três tiveram tromboembolismo pulmonar (TEP) e quatro tiveram trombose em outros sítios. A mortalidade foi 54% nesse grupo (6 pacientes) e 5 desenvolveram coagulação intravascular disseminada (CIVD). O mesmo estudo analisou a presença de anticorpos anti-PF4 em outros 28 pacientes que tiveram suspeita de VITT, e todos tiveram testes positivos e ativação plaquetária positiva na presença de anti-PF4 independente de heparina.

Um estudo publicado por Thiele et. al²² reportou alguns casos de soro conversão de anticorpos anti PF4 após vacinação com a ChAdOx1 e a BTN162b2. Entretanto, dentro do estudo, ninguém desenvolveu quadro de VITT, e a maior parte dos que testaram positivo, tinham anticorpos com ligação fraca (OD entre 0,5 e 1), com exceção de um indivíduo.

VACINAÇÃO EM GRUPOS DE RISCO PARA TROMBOSE

Tem surgido na prática clínica dúvidas relacionadas a indicação da vacina ChAdOx1 em pacientes com fatores de risco para distúrbios de coagulação, devido aos relatos de eventos trombóticos. Mesmo sem evidências, diversos clínicos e instituições adotaram a medida de contraindicar essa vacina para aqueles com diagnóstico de trombofilia ou histórico pessoal de evento trombótico.

Atualmente, não há nenhum estudo que comprove maior frequência desses eventos em populações com diagnóstico prévio de alguma doença de homeostasia. E desta forma, não existe relação causal entre o indivíduo ter trombofilia, e a vacina influenciar negativamente sobre curso natural da doença.

Soma-se a isso, que, pelos conhecimentos teóricos e fisiopatológicos adquiridos até o momento, a existência de história prévia de trombose ou de trombofilia não

umentam o risco de reação adversa²³. A VITT tem origem em um fenômeno imune com características semelhantes a HIT, diferentemente da trombofilia, o que indica uma provável ausência de interferência entre as duas condições.

A exceção são os pacientes com histórico pessoal prévio de trombose associada à trombocitopenia em um quadro confirmado de HIT. Em razão de mecanismos semelhantes, e por já terem altos títulos de anti-PF4 circulante, esses pacientes podem apresentar um risco aumentado de VITT²⁴. Portanto, para esse subgrupo é prudente recomendar uma vacina alternativa.

Portanto, com o conhecimento disponível, não se justifica contraindicar a vacina ChAdOx1 para pacientes com fatores predisponentes para eventos trombóticos, especialmente em um cenário em que essa seja a única disponível.

DIAGNÓSTICO

É importante que o clínico saiba as características clínicas da VITT, como prosseguir a investigação e quando encaminhar o paciente para o hematologista.

Sintomas inflamatórios e gripais são comuns após a vacinação, tais como mialgia, cefaleia, febre e astenia, com duração média de 1 a 2 dias²³. Caso os sintomas persistam, e principalmente, se houver sintomas de evento vascular agudo, a investigação clínica deve ser aprofundada. Sintomas que devem aumentar o índice de suspeição são: déficit neurológico focal, dor orbital, diplopia, edema de membros, dispneia e dor torácica, abdominal, lombar ou de membros inferiores. Além disso, deve haver alguma relação temporal entre o início dos sintomas e a primeira dose da vacina. Geralmente, os pacientes abrem quadro em até três semanas da aplicação da primeira dose.

A investigação laboratorial inicial deve incluir, hemograma com contagem de plaquetas, esfregaço de sangue periférico, TP, TTPA, fibrinogênio, d-dímero e exames de imagem a depender da topografia acometida.

Caso haja evento trombótico associado a trombocitopenia, pode-se solicitar a testagem de anticorpos anti-PF4 por ELISA, SRA (ensaio de liberação de serotonina) ou teste rápido para HIT. Deve-se evitar o de testes rápidos, em razão das elevadas taxas de falso negativo para VITT. Além disso, não se deve solicitar o exame sem suspeita clínica. Por ser um exame de difícil acesso em boa parte dos serviços nacionais, não se deve esperar o resultado para iniciar o tratamento e conduta.

Na investigação diagnóstica é importante descartar outras causas de trombocitopenia como púrpura

trombocitopênica trombótica (PTT), hemoglobinúria paroxística noturna, púrpura trombocitopênica imune (PTI), síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) e causas onco-hematológicas.

TRATAMENTO

Até o momento não existem estudos de elevada evidência científica para o tratamento da VITT. Atualmente, o tratamento se baseia, pelas experiências clínicas, na anticoagulação e na administração de imunoglobulina. Na **IMAGEM 1** se encontra um fluxograma de avaliação e conduta para a VITT.

Figura 1. Fluxograma de Manejo dos pacientes com suspeita de trombocitopenia trombótica induzida por vacina (VITT)

A dose de imunoglobulina recomendada pela American Society of Hematology (ASH) é de 1g/kg por dois dias²⁵. Deve-se dar cuidado especial a possibilidade de novo evento trombótico após início da terapia. É prudente monitorar o paciente e iniciar, concomitantemente, a anticoagulação.

Baseado nas características clínicas dos pacientes, a anticoagulação terapêutica pode ser feita com inibidores diretos da trombina, novos anticoagulantes orais (sem uso de heparina), fondaparinux ou danaparóide²⁵.

Baixo níveis de fibrinogênio ou sangramento associados a VITT não são contra indicações absolutas a anticoagulação, especialmente se plaquetas >20.000/uL ou se em recuperação. Deve-se evitar transfusão de plaquetas de rotina, a não ser que haja um risco/benefício claro (como em casos de sangramento no sistema nervoso central). O uso de aspirina deve ser evitado como medida profilática para VITT, podendo aumentar o risco de sangramento.

Em alguns relatos houve a coadministração de corticosteroides, entretanto não existe consenso sobre o tema. A plasmaférese deve ser considerada somente nos pacientes que não responderam ao tratamento com anticoagulação e imunoglobulina.

A escolha do anticoagulante é um tema controverso. Em alguns relatos, o anticoagulante de escolha foi a heparina de baixo peso molecular. Entretanto, a ASH recomenda a não utilização de HBPM em pacientes com ELISA anti PF4 positivo ou, em pacientes em espera por confirmação diagnóstica²⁵.

CONCLUSÃO

A partir dos dados pesquisados para essa revisão, conclui-se que a trombocitopenia trombótica induzida por vacina (VITT) é um evento adverso raro, que pode se desenvolver após a primeira dose de vacinas com tecnologia de vetor recombinante (ChAdOx1 e Ad26-COV2-S). Esse fenômeno pode ser associado a um evento imune induzido pela vacina que se assemelha em termos patogênicos à trombocitopenia induzida por heparina (HIT). Pela baixa frequência desses eventos, não existem justificativas para a contraindicação de vacinas com esse tipo de tecnologia. Além disso, os benefícios da imunização claramente se sobrepõem aos riscos, especialmente em um contexto de elevada circulação viral e mortalidade.

Não há justificativa para se contraindicar o uso da vacina em grupos com fatores predisponentes para

trombose (histórico pessoal de trombose ou trombofilia conhecida), com exceção de indivíduos com história pregressa de HIT, para os quais é prudente optar por outros imunizantes.

Diante disso, é importante que os centros de atenção em saúde estejam preparados para receber pacientes com suspeita de VITT, e que nem todo evento trombótico pós vacinação deva ser relacionado a vacina, sendo necessário investigação diagnóstica aprofundada.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Accessed June 2, 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839
- Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory medicine*. 2021;9(4):407-418. doi:10.1016/S2213-2600(20)30560-9
- Rinott E, Youngster I, Lewis YE. Reduction in COVID-19 Patients Requiring Mechanical Ventilation Following Implementation of a National COVID-19 Vaccination Program - Israel, December 2020-February 2021. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2021;70(9):326-328. doi:10.15585/mmwr.mm7009e3
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *The New England journal of medicine*. 2021;384(22):2092-2101. doi:10.1056/NEJMoa2104840
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *The New England journal of medicine*. 2021;384(22):2124-2130. doi:10.1056/NEJMoa2104882
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and Intracranial Venous Sinus Thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" Exposure. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(8). doi:10.3390/jcm10081599
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. Published online April 2021. doi:10.1182/blood.2021011958
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain, behavior, and immunity*. 2021;95:514-517. doi:10.1016/j.bbi.2021.04.006
- Yocum A, Simon EL. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Ad26.COV2-S Vaccination. *The American journal of emergency medicine*. Published online May 2021. doi:10.1016/j.ajem.2021.05.001
- Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *The New England journal of medicine*. 2021;384(23):2202-2211. doi:10.1056/NEJMoa2105385
- Muir K-L, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *The New England journal of medicine*. 2021;384(20):1964-1965. doi:10.1056/NEJMc2105869
- See I, Su JR, Lale A, et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. Published online April 2021. doi:10.1001/jama.2021.7517
- Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: Population based cohort study. *The BMJ*. 2021;373:n1114. doi:10.1136/bmj.n1114
- Tajstra M, Jaroszewicz J, Gąsior M. Acute Coronary Tree Thrombosis After Vaccination for COVID-19. *JACC Cardiovascular interventions*. 2021;14(9):e103-e104. doi:10.1016/j.jcin.2021.03.003
- Carli G, Nichele I, Ruggeri M, Barra S, Tosetto A. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Internal and emergency medicine*. 2021;16(3):803-804. doi:10.1007/s11739-021-02685-0
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, 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 (London, England)*. 2021;396(10267):1979-1993. doi:10.1016/S0140-6736(20)32466-1
- Danish Health Authority. Review of the COVID-19 vaccine from AstraZeneca. Published 2021. Accessed June 12, 2021. <https://www.sst.dk/en/english/news/2021/review-of-the-covid-19-vaccine-from-astrazeneca>
- US Food & Drug. FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review. Accessed June 12, 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-cdc-lift-recommended-pause-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine-use-following-thorough>
- Medicines & Healthcare products Regulatory Agency - UK. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Accessed June 23, 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

21. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2890. doi:10.1136/bmj.b2890
22. Thiele, Thomas Thiele, Thomas, Lena Ulm, Silva Holtfreter, Linda Schönborn, Sven Olaf Kuhn, Christian Scheer, Theodore E Warkentin, et al. 2021. "Frequency of Positive Anti- PF4/Polyanion Antibody Tests after COVID-19 Vaccination with ChAdOx1 NCoV-19 and BN May <https://doi.org/10.1182/blood.2021012217>., Ulm L, Holtfreter S, et al. Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Blood*. Published online May 2021. doi:10.1182/blood.2021012217
23. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. Published online April 2021. doi:10.1055/a-1469-7481
24. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA No 441/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS.
25. American Society of Hematology. *Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (Also Termed Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia)*. <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>