

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Farmacovigilância das vacinas para COVID-19:
Síndrome de trombose com trombocitopenia induzida
pelas vacinas Oxford/AstraZeneca e Janssen**

Ana Karolyne Gonçalves Ribeiro da Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientadora:
Prof^a Dr^a Valentina Porta

São Paulo
2022

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	i
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE GRÁFICOS.....	iv
LISTA DE QUADROS	v
LISTA DE TABELAS	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT	viii
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
3.1. Estratégias de pesquisa.....	5
3.2. Critérios de inclusão	6
3.3. Critérios de exclusão	6
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	6
4.1. Visão geral da síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS)	8
4.2. Avaliação de causalidade de Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV).....	9
4.3. Apresentação clínica da síndrome de trombose com trombocitopenia.....	12
4.3.1. Trombose do seio venoso cerebral (TSVC)	14
4.3.2. Trombose da veia esplâncnica (TVS)	15
4.3.3. Embolia pulmonar (EP)	15
4.3.4. Trombose venosa profunda (TVP)	16
4.4. Diagnóstico	16
4.5. Fisiopatologia.....	22
4.6. Fatores de risco	26
4.7. Manejo clínico.....	27
4.7.1. Anticoagulantes.....	28
4.7.2. Imunoglobulina	29
4.7.3. Corticosteroides	30
4.7.4. Transfusão de plasma.....	30
4.7.5. Transfusão de plaquetas.....	30
4.8. Acompanhamento após TTS	31
4.9. Incidência e mortalidade	31
5. CONCLUSÃO.....	34
6. BIBLIOGRAFIA	35

LISTA DE ABREVIATURAS

Ad26.COV2-S	Vacina Janssen contra COVID-19 (Johnson & Johnson; J&J)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARM	Angiografia por Ressonância Magnética
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BNT162b2	Vacina Pfizer/BioNTech contra COVID-19
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
ChAdOx1 nCoV-19	Vacina Oxford/AstraZeneca contra COVID-19; AZD1222
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DOACs	Anticoagulantes orais diretos
EAPV	Evento Adverso Pós-Vacinação
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Embolia Pulmonar
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIT	Trombocitopenia induzida por heparina
IVIG	Imunoglobulina intravenosa
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Coronavirus</i>
mRNA	RNA mensageiro
mRNA-1273	Vacina Moderna contra COVID-19
NET	<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PF4	Fator plaquetário 4

PTTa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
RM	Ressonância Magnética
SARS-CoV	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TP	Tempo de Protrombina
TSVC	Trombose do seio venoso cerebral
TTS	Síndrome de trombose com trombocitopenia
TVP	Trombose venosa profunda
TVS	Trombose da veia esplâncnica
VIPIT	Trombocitopenia imune pró-trombótica induzida por vacina
VITT	Trombocitopenia trombótica imune induzida por vacina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos	7
Figura 2 - Estrutura do guia de avaliação de causalidade para EAPV após administração de vacina contra COVID-19	10
Figura 3 - Fluxo de avaliação de causalidade	11
Figura 4 - Algoritmo para diagnóstico da TTS	19
Figura 5 - Algoritmo proposto para diagnóstico da TTS sem a presença de trombose ...	20
Figura 6 - Esquema proposto do mecanismo fisiopatológico na TTS	23
Figura 7 - Possíveis rotas para a formação de anticorpos anti-PF4 desencadeada por proteínas de impurezas carregadas negativamente.....	25

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos estudos selecionados por mês de publicação.....	7
--	---

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Filtros utilizados de acordo com a base de dados	5
Quadro 2 - Classificação de causalidade entre o EAPV e a administração da vacina contra COVID-19	12
Quadro 3 - Características clínicas indicativas de TTS.....	16
Quadro 4 - Testes e resultados indicativos de TTS	18
Quadro 5 - Manejo de pacientes com TTS confirmada ou suspeita	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos estudos incluídos	8
Tabela 2 - Taxas de incidência da TTS em diferentes populações e a partir de diferentes métodos de análise	32

RESUMO

SILVA, A. K. G. R. **Farmacovigilância das vacinas para COVID-19: Síndrome de trombose com trombocitopenia induzida pelas vacinas Oxford/AstraZeneca e Janssen**. 2022. 54 p. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

INTRODUÇÃO: A crise de saúde pública causada pela pandemia da COVID-19 levou à busca pelo rápido desenvolvimento de vacinas contra o vírus SARS-CoV-2. Com o avanço da vacinação em massa, foi detectada a ocorrência da síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS), uma reação adversa rara induzida por vacinas de vetor viral não-replicante. O estudo dos efeitos indesejados provocados por medicamentos é papel da farmacovigilância, que obtém maiores dados para avaliar seus benefícios e possíveis riscos associados, no cenário pós-comercialização. A farmacovigilância se mostra especialmente importante quando se trata de vacinas, para garantir que a detecção e investigação de possíveis reações adversas ocorram rapidamente e de forma efetiva. **OBJETIVOS:** Realizar uma revisão de literatura sobre a síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) induzida pelas vacinas de vetor viral não-replicante contra a COVID-19 (vacinas Oxford/AstraZeneca e Janssen); identificar relação causal, possíveis fatores de risco, fisiopatologia, manejo adequado da reação e demais informações relevantes. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Pesquisa por artigos publicados nas bases de dados PubMed, Scopus e LILACS, utilizando os termos de pesquisa “*vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*”, “*ChAdOx1 nCoV-19*” e “*Ad26COVS1*”, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. **RESULTADOS:** As pesquisas realizadas nas bases de dados geraram um total de 281 resultados, dos quais 67 estudos foram selecionados para leitura completa. A maior parte dos estudos selecionados são relatos de caso (41,8%), séries de casos (14,9%), e revisões (14,9%). **CONCLUSÃO:** A TTS é uma reação adversa rara e grave, que está relacionada às vacinas de vetor viral contra COVID-19. O mecanismo fisiopatológico envolve a produção de anticorpos anti-PF4, que leva à ativação plaquetária e consequente ocorrência de trombose e trombocitopenia. A rápida identificação da TTS e o início precoce do tratamento são fundamentais para a remissão do quadro, prevenção de sequelas e redução da taxa de mortalidade. Até o momento, a maior parte das evidências em torno da TTS tem sido obtida a partir de relatos de caso e séries de casos. Mais estudos devem ser realizados para elucidar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e fatores que possam contribuir para o desenvolvimento da síndrome. Apesar da ocorrência de reações adversas às vacinas, como a síndrome de trombose com trombocitopenia, o benefício da imunização contra a COVID-19 ainda supera os riscos, e a relação risco/benefício continua sendo constantemente avaliada por meio da farmacovigilância.

Palavras-chave: farmacovigilância; COVID-19; vacinas; síndrome de trombose com trombocitopenia.

ABSTRACT

SILVA, A. K. G. R. **Pharmacovigilance of COVID-19 vaccines: Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome induced by Oxford/AstraZeneca and Janssen vaccines**. 2022. 54 p. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

INTRODUCTION: The public health crisis caused by the COVID-19 pandemic has led to the search for a fast development of vaccines against SARS-CoV-2 virus. With the mass vaccination, the occurrence of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) has been detected, which is a rare adverse reaction induced by non-replicating viral vector vaccines. The study of adverse events related to drugs is the role of pharmacovigilance, which obtains more data to assess benefits and possible associated risks, in the post-marketing phase. Pharmacovigilance is especially important for vaccines, to ensure that the detection and investigation of possible adverse reactions takes place quickly and effectively. **OBJECTIVES:** To produce a literature review on the thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) induced by non-replicating viral vector vaccines against COVID-19 (Oxford/AstraZeneca and Janssen vaccines); identify causal relationship, possible risk factors, pathophysiology, appropriate management of the reaction and other relevant information. **MATERIALS AND METHODS:** Search for articles published in PubMed, Scopus and LILACS databases, using the search terms “vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia”, “ChAdOx1 nCoV-19” and “Ad26COVS1”, in Portuguese, English and Spanish. **RESULTS:** The searches performed in the databases generated a total of 281 results, of which 67 studies were selected for full-text reading. Most of the selected studies are case reports (41.8%), case series (14.9%), and reviews (14.9%). **CONCLUSION:** TTS is a rare and serious adverse reaction that is related to viral vector vaccines against COVID-19. The pathophysiological mechanism involves the production of anti-PF4 antibodies, which leads to platelet activation and the consequent occurrence of thrombosis and thrombocytopenia. The rapid identification of TTS and the early initiation of treatment are essential for the remission of the condition, prevention of sequelae and reduction of the mortality rate. To date, most of the evidence around TTS has been obtained from case reports and case series. More studies should be carried out to elucidate the pathophysiological mechanisms involved and factors that may contribute to the development of the syndrome. Despite the occurrence of adverse reactions to vaccines, such as thrombosis with thrombocytopenia syndrome, the benefit of immunization against COVID-19 still outweighs the risks, and the risk/benefit ratio continues to be constantly evaluated through pharmacovigilance.

Keywords: pharmacovigilance; COVID-19; vaccines; thrombosis with thrombocytopenia syndrome.

1. INTRODUÇÃO

A crise de saúde pública causada pela pandemia da COVID-19, levando a mais de 513 milhões de casos confirmados e mais de 6,2 milhões de mortes ao redor do mundo (OMS, 2022), evidenciou a importância da vacinação para a sociedade. A COVID-19 é causada pela infecção pelo vírus SARS-CoV-2, que foi descoberto no final do ano de 2019 e é um novo vírus da família dos coronavírus, sendo o sétimo coronavírus descoberto capaz de infectar seres humanos, e o terceiro potencialmente fatal. Nos anos de 2002 e 2012, dois outros coronavírus altamente patogênicos haviam sido descobertos: SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) e MERS-CoV (*Middle East Respiratory Coronavirus*), respectivamente – levando a uma grande preocupação sobre o potencial de emergência de novos coronavírus potencialmente fatais e capazes de causar pandemias (HU et al., 2021; MISHRA; TRIPATHI, 2021). O SARS-CoV-2 se disseminou rapidamente pelo mundo através do contato humano envolvendo a exposição a gotículas ou aerossóis respiratórios, e em 11 de março de 2020 a OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia (OMS, 2020).

A gravidade da COVID-19 e o grande impacto da pandemia nos sistemas de saúde de todo o mundo levaram à necessidade do desenvolvimento rápido de vacinas eficazes contra o novo coronavírus – sendo estas as vacinas mais rápidas a serem desenvolvidas da história. De acordo com a Lei nº 5.991, de 1973, medicamento é um “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico”. Esta definição inclui as vacinas que são, segundo a RDC nº 197/2017 da ANVISA:

Medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa, a fim de proteger contra, reduzir a severidade ou combater a(s) doença(s) causada(s) pelo agente que originou o(s) antígeno(s).

De forma geral, o desenvolvimento de medicamentos passa por diversas etapas, incluindo estudos *in vitro*, estudos não-clínicos e estudos clínicos, em que são comprovadas a eficácia e a segurança. Para obtenção de registro frente às agências regulatórias, é necessário que se apresente toda a documentação relacionada aos estudos realizados, etapas de desenvolvimento e fabricação, e

estudos de controle de qualidade do medicamento. Essas informações são analisadas pela agência regulatória, que decide pela concessão do registro. Com base na declaração, pela OMS, de Emergência de Saúde Pública por causa da COVID-19, diversas agências regulatórias do mundo estabeleceram critérios para fornecer autorização de uso emergencial de vacinas contra a COVID-19. A autorização de uso emergencial é temporária e restrita a um grupo pré-definido, não substituindo o registro definitivo, e permite que a eficácia e a segurança das vacinas sejam demonstradas a partir de estudos clínicos ainda não concluídos ou com resultados preliminares, mas que atendem aos critérios necessários para uso no público pretendido, o que contribui para acelerar o acesso a estas vacinas e conter o avanço da pandemia (FDA, 2020; ANVISA, 2020).

Diferentes estratégias tecnológicas foram utilizadas para o desenvolvimento das vacinas já aprovadas para uso – de forma emergencial ou por registro definitivo – por agências regulatórias ao redor do mundo, sendo que as principais plataformas utilizadas são as vacinas de mRNA, vacinas de vírus inativado e vacinas de vetor viral não-replicante. A tecnologia das vacinas de vetor viral não-replicante envolve a utilização de um vírus enfraquecido, modificado geneticamente para conter as informações necessárias para a produção de proteínas do coronavírus – o objetivo é que o sistema imunológico humano reconheça essas proteínas e adquira imunidade contra o SARS-CoV-2, sem causar infecção (BARAJAS-NAVA, 2021).

Duas vacinas de vetor viral estão disponíveis para uso no Brasil atualmente: são elas a vacina desenvolvida pela farmacêutica AstraZeneca em parceria com a Universidade de Oxford – vacina Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19; AZD1222) – e a vacina desenvolvida pela farmacêutica Janssen (Johnson & Johnson; Ad26.COV2-S). Ambas as vacinas utilizam espécies de adenovírus não-replicantes e geneticamente modificados, capazes de codificar a proteína *spike* do SARS-CoV-2, também conhecida como proteína S, que é a responsável pela entrada do coronavírus na célula humana. A proteína *spike*, segundo análises, é um antígeno imunodominante, e por esse motivo a maioria das vacinas contra a COVID-19 têm sido desenvolvidas para induzir resposta contra esta proteína (RAMASAMY et al., 2020; SADOFF et al., 2021).

As estratégias utilizando vetores de adenovírus já são conhecidas e amplamente estudadas contra doenças infecciosas, como HIV, Influenza, Ebola, dentre outros, e até mesmo contra o câncer, pois os adenovírus podem gerar respostas de anticorpos específicos e respostas de células T quando são modificados com genes de antígenos externos. A primeira vacina de vetor de adenovírus aprovada para uso humano foi a vacina Ad26.ZEBOV, para prevenção da infecção pelo vírus ebola. Outras vacinas de vetor viral estão sendo estudadas para Influenza e HIV (CHOKPITAKKUL, 2022). Os adenovírus geralmente causam infecções leves nos seres-humanos, mas são altamente imunogênicos e capazes de induzir respostas imunes – inatas e adaptativas – robustas em hospedeiros mamíferos (ZHANG; ZHOU, 2016) e por isso estão sendo bastante empregados no desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2.

No Brasil, até o dia 04 de fevereiro de 2022, já haviam sido administradas 353,8 milhões de doses de vacinas contra a COVID-19, com 71,17% da população totalmente imunizada contra o vírus (OMS, 2022). Com o avanço da vacinação em massa, a ocorrência de reações adversas relacionadas às vacinas se tornou motivo de preocupação. A ocorrência de um evento grave de trombose após a vacinação no Brasil chamou a atenção da população. O evento adverso levou uma gestante a óbito após a administração da vacina Oxford/AstraZeneca, sendo suspeito para a síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS), reação adversa rara possivelmente induzida por vacinas de vetor viral não-replicante. A TTS possui um mecanismo imunológico que se assemelha aos casos de Trombocitopenia Induzida por Heparina (HIT), e é caracterizada pela ocorrência de eventos trombóticos associados à trombocitopenia (ALAM, 2021). A partir desta ocorrência, a vacinação de gestantes com as vacinas de vetor viral foi suspensa temporariamente no Brasil, como orienta a Nota Técnica Nº 627/2021 do Ministério da Saúde.

É papel da farmacovigilância estudar os efeitos indesejados provocados por medicamentos, de forma a se obter maiores dados para avaliar seus benefícios e possíveis riscos associados, no cenário pós-comercialização. Segundo a Organização Mundial da Saúde, “a farmacovigilância consiste da ciência e das atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos

adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos” (OMS, 2005, p. 8).

De modo geral, a aprovação de medicamentos para registro sanitário e comercialização é precedida por estudos clínicos que comprovam a sua eficácia e também a sua segurança. Tais estudos são realizados em um cenário controlado, com número reduzido de pessoas e por tempo limitado, de forma que esses não são suficientes para prever o que acontecerá na prática clínica, ou seja, quando os medicamentos e vacinas estiverem em uso no mundo real – isso envolve, por exemplo, a ocorrência de reações adversas de menor frequência, ou que apresentem desenvolvimento mais lento, situações que podem não ser detectadas durante os estudos clínicos (OPAS, 2011).

A farmacovigilância se mostra especialmente importante quando se trata de vacinas. Por ser uma ferramenta de imunização em massa, principalmente em programas nacionais de imunização, as expectativas com relação à segurança das vacinas são altas, gerando uma baixa aceitação à ocorrência de eventos adversos. Por isso, embora as vacinas sejam uma das tecnologias de saúde mais seguras para o uso atualmente, é necessário que a detecção e investigação de possíveis reações adversas ocorram rapidamente e de forma efetiva (ANVISA, 2020).

2. OBJETIVOS

Realizar uma revisão de literatura sobre a síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) induzida pelas vacinas de vetor viral não-replicante contra a infecção pelo SARS-CoV-2 – vacinas Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19; AZD1222) e Janssen (Johnson & Johnson; Ad26.COV2-S) – e identificar relação causal, possíveis fatores de risco, fisiopatologia, manejo adequado da reação e demais informações relevantes.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

Para o desenvolvimento da revisão de literatura, foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed (*US National Library of Medicine*), Scopus e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

Foram realizadas buscas em cada uma das bases de dados citadas, utilizando-se “*vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*” como termo de pesquisa mais abrangente do tema de interesse. Os termos MeSH (*Medical Subject Headings*) “ChAdOx1 nCoV-19” e “Ad26COVS1” foram utilizados como termos mais abrangentes para selecionar os estudos sobre as vacinas Oxford/AstraZeneca e Janssen, respectivamente.

Utilizando-se os operadores booleanos “AND” e “OR”, a pesquisa foi realizada da seguinte forma: “(vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia) AND ((chadox1 ncov-19) OR (ad26covs1))”. Para refinar a busca, também foram selecionados os filtros pertinentes em cada uma das bases de dados utilizadas, como descrito no Quadro 1.

Quadro 1 – Filtros utilizados de acordo com a base de dados

Base de dados	Filtros utilizados
PubMed	Full text, Books and Documents, Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Government Publication, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Technical Report, English, Portuguese, Spanish.
Scopus	Document Type: Article, Review; Publication Stage: Final; Language: English.
LILACS	Não foram utilizados filtros para esta base de dados.

Fonte: Elaboração própria.

Ao longo das pesquisas, também foram consultados sites e documentos de agências governamentais – como ANVISA e FDA – e não-governamentais – como OPAS e OMS. As referências bibliográficas mais relevantes dos artigos selecionados também foram consultadas.

3.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos de estudos publicados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, e cujos títulos e resumos fossem relacionados à síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) induzida pelas vacinas de vetor viral não-replicante contra COVID-19 – vacinas Janssen e Oxford/AstraZeneca. A busca foi finalizada no dia 1º de março de 2022, portanto artigos publicados após esta data não foram contemplados na seleção.

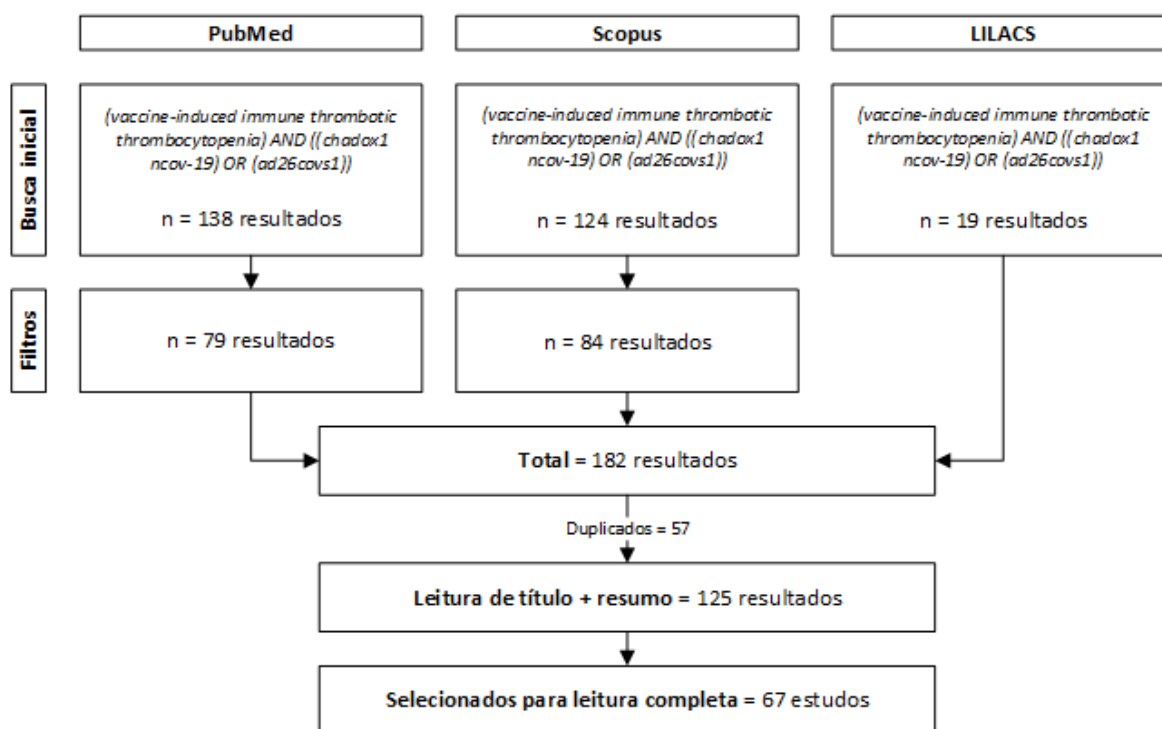
3.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos os artigos que, após leitura do texto na íntegra, não se enquadraram no tema de pesquisa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As pesquisas realizadas nas bases de dados geraram um total de 281 resultados, somando-se todas as bases de dados. A seleção dos estudos para leitura foi realizada como mostra o fluxograma na Figura 1.

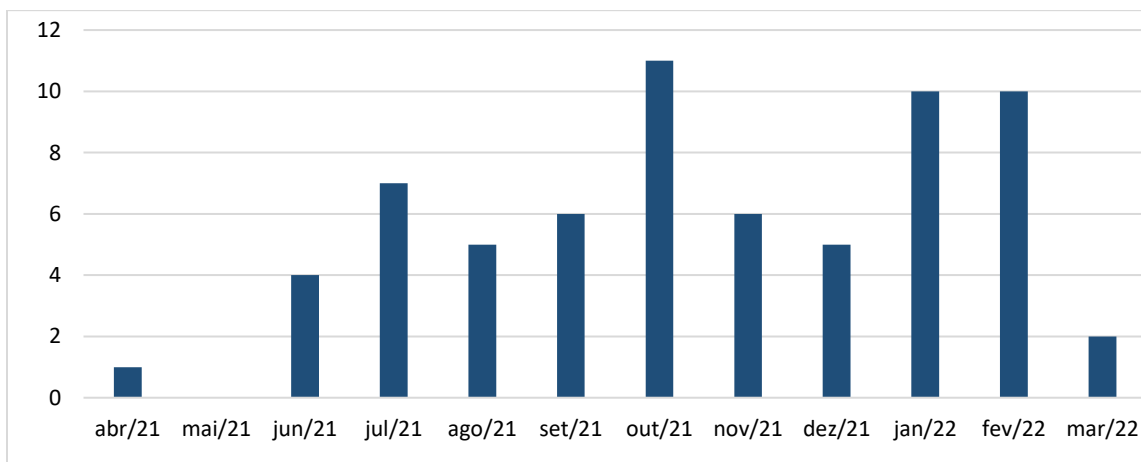
Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos



Fonte: Elaboração própria.

Os estudos selecionados foram publicados entre os meses de abril de 2021 e março de 2022. O Gráfico 1 mostra a distribuição dos artigos selecionados por mês de publicação.

Gráfico 1 – Distribuição dos estudos selecionados por mês de publicação



A seleção final dos estudos foi realizada no dia 1º de março de 2022. Estudos publicados após esta data não foram contemplados. Fonte: Elaboração própria.

A maior parte dos estudos selecionados são relatos de caso, representando 41,8% do total. A Tabela 1 resume os principais tipos de estudo incluídos.

Tabela 1 – Distribuição dos estudos incluídos

Tipo de estudo	Frequência	
	N	%
Relato de caso	28	41,8%
Série de casos	10	14,9%
Estudo laboratorial	3	4,5%
Estudo transversal	2	3,0%
Estudo caso-controle	1	1,5%
Estudo de coorte	7	10,4%
Estudo clínico	2	3,0%
Revisão	10	14,9%
Revisão sistemática	4	6,0%

4.1. Visão geral da síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS)

A síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) é uma nova síndrome que foi detectada pela primeira vez em fevereiro de 2021, em pacientes que receberam a vacina AstraZeneca contra a COVID-19 (ChAdOx1 nCoV-19; AZD1222). Mais tarde, em abril do mesmo ano, a mesma síndrome foi detectada em pacientes que receberam a vacina Janssen contra a COVID-19 (Johnson & Johnson; Ad26.COV2-S). Esta nova síndrome é também conhecida pelos termos: *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia* (VITT; trombocitopenia trombótica imune induzida por vacina); *vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia* (VIPIT; trombocitopenia imune pró-trombótica induzida por vacina); e *thrombosis with thrombocytopenia syndrome* (TTS; síndrome de trombose com trombocitopenia) (CHEN et al., 2021b).

Em abril de 2021, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) comunicou que uma relação causal entre a TTS e a vacina AstraZeneca é considerada

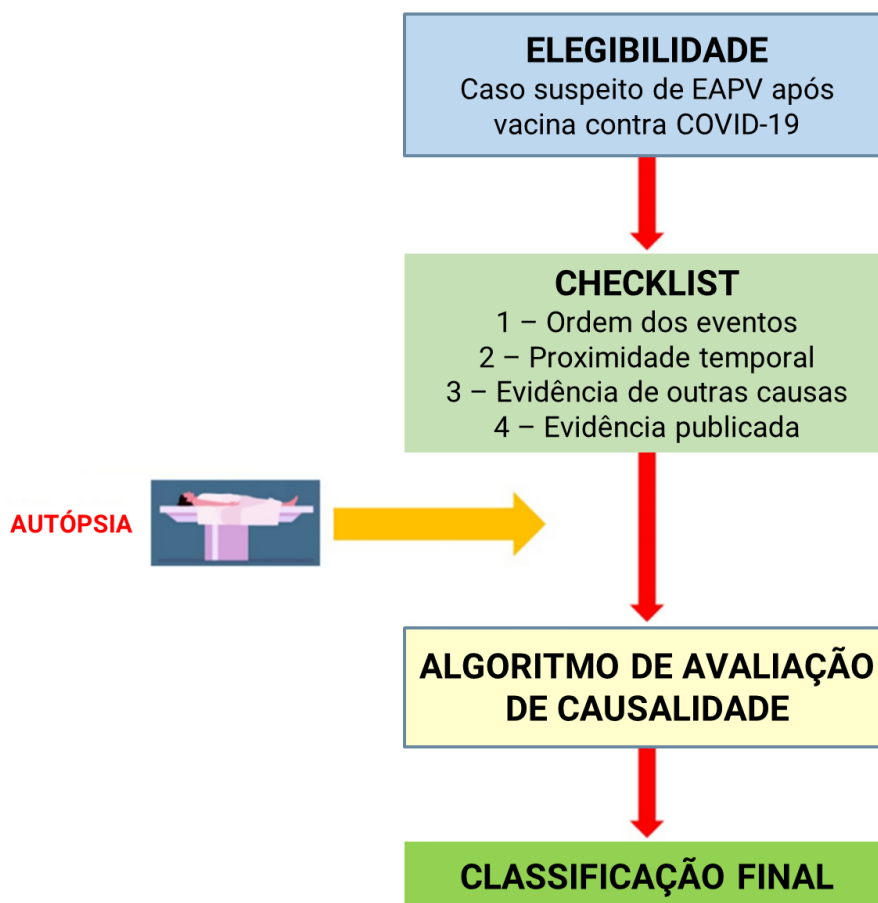
plausível (EMA, 2021). No mesmo mês, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) e o *Food and Drug Administration* (FDA) recomendaram uma pausa na administração da vacina Janssen, resultante da ocorrência de seis casos de trombocitopenia e Trombose do Seio Venoso Cerebral (TSVC) seis a 13 dias após a aplicação da vacina (FDA, 2021).

A Organização Mundial da Saúde define a TTS a partir da presença conjunta de trombose e trombocitopenia de início recente. A OMS incluiu três critérios obrigatórios para que a TTS seja classificada como decorrente de uma vacina contra COVID-19. São eles: a) vacinação contra COVID-19 nos últimos 30 dias; b) nenhuma explicação alternativa para a doença (ou seja, nenhuma exposição à heparina nos 100 dias anteriores); e c) combinação de trombose e trombocitopenia (OMS, 2021).

4.2. Avaliação de causalidade de Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV)

Para avaliar a relação causal entre Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV) – como a TTS – e a vacinação contra COVID-19, o estudo de Pomara et al. (2021) estabeleceu um fluxo prático, baseado em uma estrutura básica da OMS, definida no manual “Avaliação Causal de um Evento Adverso Pós-Vacinação” (OMS, 2018). Neste fluxo existem quatro etapas obrigatórias na avaliação de causalidade para cada caso de EAPV, como demonstrado na Figura 2: 1) elegibilidade, 2) *checklist*, 3) algoritmo, e 4) classificação final (POMARA et al., 2021).

Figura 2 – Estrutura do guia de avaliação de causalidade para EAPV após administração de vacina contra COVID-19



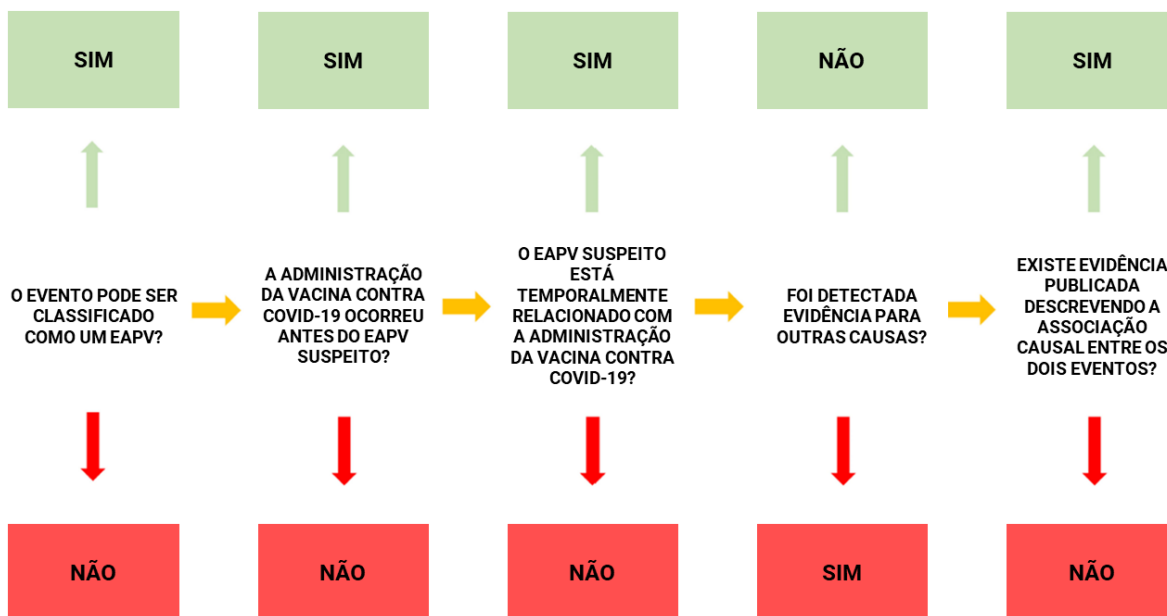
Em casos fatais, a investigação post-mortem (autópsia) é fundamental para avaliação de causalidade. EAPV: Evento Adverso Pós-Vacinação. Fonte: Adaptado de POMARA et al. (2021).

A elegibilidade é um pré-requisito importante para iniciar a avaliação de causalidade. Nesta fase, é fundamental se certificar de que a vacina foi administrada antes da ocorrência do evento, portanto é importante que se tenha uma história clínica detalhada, além de achados clínicos e demais informações relevantes. Ao final desta primeira avaliação, uma “pergunta de causalidade” é formulada – para a TTS, a pergunta deve ser se a vacina contra COVID-19 causou a síndrome (POMARA et al., 2021).

Na fase de “checklist”, são respondidas algumas perguntas – apresentadas na Figura 3 – com o objetivo de se explorar a possível relação causal entre a vacinação e o evento adverso. Na Figura, as opções em verde fortalecem a relação

de causalidade entre a vacinação e o evento adverso, enquanto as respostas em vermelho revelam uma baixa associação. A primeira pergunta é considerada um pré-requisito.

Figura 3 – Fluxo de avaliação de causalidade



Fonte: Adaptado de POMARA et al. (2021).

Para a TTS, a temporalidade determinada pela OMS é a administração de uma vacina de vetor viral contra COVID-19 nos últimos 30 dias antes do início dos sintomas. Além disso, é importante descartar outras causas que possam estar relacionadas aos sintomas apresentados, como a presença de infecção ativa pelo SARS-CoV-2, ou a administração de heparina no paciente há menos de 100 dias (OMS, 2021; POMARA et al., 2021).

Por fim, o evento pode ser classificado como mostrado no Quadro 2, a partir das respostas obtidas com as cinco perguntas. Quando há informações faltantes, impossibilitando a classificação do caso, este pode ser classificado como “indeterminado”. Nesta situação, deve-se coletar maiores dados e informações.

Quadro 2 – Classificação de causalidade entre o EAPV e a administração da vacina contra COVID-19

Classificação	Descrição
Relacionado	Presença de evidência clara da administração da vacina, confirmada por uma relação temporal, após a exclusão de outras causas. Além disso, há evidência publicada que confirma a relação.
Provavelmente relacionado	Presença de evidência clara da administração da vacina, confirmada por uma relação temporal, após a exclusão de outras causas, mas não há evidência publicada que confirme a relação.
Pode estar relacionado	Presença de evidência clara da administração da vacina, confirmada por uma relação temporal. Presença de outras causas que podem estar relacionadas com os sintomas.
Pode não estar relacionado	Presença de evidência clara da administração da vacina, mas não há relação temporal confirmada. Além disso, a associação causal não está clara.
Não relacionado	Não há evidência da administração da vacina.

Fonte: Adaptado de POMARA et al. (2021).

4.3. Apresentação clínica da síndrome de trombose com trombocitopenia

A síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) induzida pelas vacinas de vetor viral contra COVID-19 é caracterizada por um quadro clínico que inclui trombose atípica, trombocitopenia e presença de anticorpos IgG anti-Fator Plaquetário 4 (PF4). O quadro clínico da TTS se assemelha à Trombocitopenia Induzida por Heparina (HIT) (WAQAR et al., 2021).

Os sintomas iniciais da TTS incluem principalmente dor de cabeça intensa e persistente. Em alguns casos ocorrem alterações neurológicas como distúrbios visuais, delírio, paresias e até mesmo convulsões (WITTSTOCK et al., 2022). Outros sintomas que podem servir de alerta para TTS são: dores abdominais, dores

nas costas, dor no peito, falta de ar e dor ou inchaço nas pernas. A formação de hematomas, petéquias e sangramento de mucosas, como a gengiva, também são comuns e estão relacionados à trombocitopenia (WAQAR et al., 2021).

Em revisão sistemática de Waqar et al. (2021), que incluiu um total de 160 pacientes, o número médio de dias desde a vacinação até o início dos sintomas de TTS foi igual a 9. A janela de tempo entre a administração da vacina e o início dos sintomas variou de 5 a 30 dias em um estudo de coorte incluindo 220 pacientes no Reino Unido (PAVORD et al., 2021). Saleh et al. (2022) relata ainda um caso de TTS em que os sintomas iniciaram 35 dias após a administração da vacina, havendo detecção de trombose do seio venoso cerebral somente 53 dias após a vacinação. Esse quadro de sintomas mais tardios ajuda a diferenciar os sintomas iniciais da TTS dos eventos adversos mais comuns após a vacinação, como dor de cabeça, dores no corpo, dentre outros, que aparecem em um período de até 72 horas após a aplicação da dose da vacina, e são resolvidos espontaneamente.

A TTS pode ser identificada rapidamente em pacientes que se apresentam com a tríade completa de trombocitopenia, trombose e D-dímero elevado após a administração das vacinas ChAdOx1 nCoV-19 ou Ad26.COV2-S. A trombocitopenia é definida a partir de uma contagem de plaquetas menor do que 150.000/ μ L – a contagem normal de plaquetas varia entre 150.000 a 400.000/ μ L. A trombocitopenia pode ser considerada moderada, quando a contagem de plaquetas está entre 50.000/ μ L e 150.000/ μ L, ou severa, quando está abaixo de 50.000/ μ L (SØRVOLL et al., 2021). O D-dímero é um marcador biológico da ativação da coagulação e fibrinólise, comumente utilizado no diagnóstico de pacientes com suspeita de trombose (BJØRI, et al., 2017). O valor de D-dímero é considerado normal quando está abaixo de 500 ng/mL. Valores \geq 500 ng/mL são considerados positivos e podem indicar a presença de trombose e/ou risco aumentado para a formação de trombos (KENNEDY et al., 2021).

Por outro lado, com o reconhecimento mais precoce dos sintomas, a apresentação clínica pode ser mais heterogênea (LAVIN et al., 2021). Em estudo de Thiele et al. (2022), um subgrupo de pacientes com TTS se apresentou inicialmente com trombocitopenia isolada, dor de cabeça grave e sangramento, sem

a identificação de trombose. Este achado é corroborado por relatos de caso em que os pacientes possuem sintomas de TTS, mas sem a presença de trombose. Em três destes relatos (KENNEDY et al., 2021; KHUHAPINANT et al., 2021; THALER et al., 2021a), a síndrome foi confirmada por meio da presença de anticorpos anti-PF4. Para estes casos, os estudos concluem que o rápido reconhecimento do quadro, com a realização de testes para detecção dos anticorpos anti-PF4, e o tratamento precoce possibilitam a prevenção da formação de trombos e demais complicações.

4.3.1. Trombose do seio venoso cerebral (TSVC)

Em uma coorte conduzida por Pavord et al. (2021), as veias cerebrais foram o local mais comum de trombose no momento da apresentação dos pacientes ao serviço de saúde. Além disso, em cerca de 36% dos pacientes a TSVC foi complicada pela ocorrência de hemorragia intracranial secundária. A hemorragia intracranial foi mais comum em pacientes com menor contagem de plaquetas (em média, 34.000/ μ L), em comparação com pacientes que apresentaram maior contagem de plaquetas (PAVORD et al., 2021). A TSVC também foi a forma mais comum de trombose na série de seis casos de Gangi, et al. (2022).

O sintoma inicial mais comum de TSVC é dor de cabeça. Ao contrário da dor de cabeça comumente presente após a vacinação contra COVID-19, na TSVC os sintomas geralmente se iniciam após pelo menos uma semana da vacina, e pioram com o tempo. A presença de outros sintomas neurológicos também deve servir de alerta. A maior ocorrência de TSVC em pacientes com TTS é bastante peculiar, já que na HIT essa forma de trombose não é comum, apesar da semelhança entre ambas, mas os mecanismos fisiopatológicos específicos ainda não foram totalmente esclarecidos (WIEDMANN et al., 2021).

Para confirmar a presença de TSVC, o método de imagem mais adequado é a ressonância magnética combinada com angiografia por ressonância magnética com contraste (RM/ARM). A tomografia computadorizada (TC) com contraste também pode ser utilizada, a depender das condições do local e disponibilidade de equipamentos, mas a RM é o método de escolha (WITTSTOCK et al., 2022).

4.3.2. Trombose da veia esplâncnica (TVS)

A trombose da veia esplâncnica envolve as veias portal, mesentérica superior e esplênica, e pode resultar em uma grande obstrução da circulação sistêmica. Além disso, a obstrução na veia portal pode privar o fígado de cerca de dois terços de seu suprimento sanguíneo (HWANG et al., 2022).

Em revisão realizada por Hwang et al. (2022), pacientes com trombose hepato-esplênica apresentaram achados mais graves do que pacientes sem este tipo de trombose, incluindo menor contagem de plaquetas, maiores níveis de D-dímero e trombos localizados em maior número de locais diferentes. A persistência da obstrução na TVS pode levar à perfuração intestinal, peritonite, choque e morte por falência múltipla de órgãos. Por outro lado, a detecção e o tratamento adequado antes da progressão do quadro podem gerar um bom prognóstico para o paciente (HWANG et al., 2022).

Para detecção deste tipo de trombose, a rápida realização de exames de imagem é necessária em pacientes com sintomas abdominais e que apresentem trombocitopenia entre 5 e 30 dias após a vacinação contra COVID-19. Entretanto, considerando que a maioria dos pacientes no estudo de Hwang et al. (2022) não apresentaram dor abdominal, os exames de imagem do abdômen também podem auxiliar pacientes com TTS que se apresentam com trombocitopenia severa e D-dímero elevado, com ou sem dores abdominais. O método de escolha para investigação de TVS é a TC de abdome e/ou pelve com contraste, que está amplamente disponível e possui alta acurácia para o diagnóstico de trombose vascular e complicações de órgãos-alvo (HWANG et al., 2022).

4.3.3. Embolia pulmonar (EP)

Os sintomas mais comuns em pacientes com embolia pulmonar foram dor no peito e falta de ar (WAQAR et al., 2021). Em um relato de caso de paciente com trombose de artéria pulmonar, um dos primeiros sintomas foi a falta de ar. A presença de hipoxemia foi constatada ao exame clínico, com saturação de oxigênio igual a 85% – sendo a saturação normal maior do que 90% – e uma tomografia

computadorizada com angiograma mostrou trombos segmentares bilaterais da artéria pulmonar (JONES et al., 2021).

4.3.4. Trombose venosa profunda (TVP)

A trombose venosa profunda é caracterizada pela presença de trombos nas veias profundas, geralmente nas pernas, causando sintomas como inchaço e dor nas pernas (WAQAR et al., 2021). Em estudo de Waqar et al. (2021) esse foi um dos locais comuns de trombose em pacientes com TTS, sendo relatado em 23 dos 160 casos incluídos no estudo (14,4%).

4.4. Diagnóstico

A revisão realizada por CHEN et al. (2021a) elenca uma série de características clínicas – apresentadas no Quadro 3 – que devem ser levadas em consideração, funcionando como alerta em pacientes que receberam uma vacina de vetor viral contra COVID-19 em um período de 28 dias antes do início dos sintomas. Na mesma revisão, foi constatado que a maior parte dos relatos de TTS ocorrem após a primeira dose da vacina AstraZeneca, com menor número de casos relatados após vacinas de mRNA ou após a segunda dose da vacina.

Quadro 3 – Características clínicas indicativas de TTS

- Início dos sintomas entre 4 a 28 dias após a vacinação contra COVID-19;
- Dor no peito ou falta de ar;
- Dor abdominal severa ou náusea e vômitos persistentes;
- Dor nas pernas, vermelhidão ou inchaço, palidez ou frieza;
- Novos sintomas neurológicos, como dores de cabeça severas, recorrentes ou persistentes, convulsões, visão embaçada ou dupla, fraqueza focal ou afasia;
- Dores nas costas ou extremidades;
- Petéquias ou púrpura.

Fonte: Adaptado de CHEN et al. (2021a).

Apesar de existirem relatos de casos de TTS após a administração de vacinas de mRNA – como BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) e mRNA-1273 (Moderna) – nenhum estudo até o momento demonstrou se a trombocitopenia desenvolvida por estes pacientes é mediada por anticorpos IgG anti-PF4, como relatado para as vacinas de vetor viral (THIELE et al., 2022). Além disso, um estudo caso-controle conduzido por Krzywicka et al. (2021) identificou que casos de trombose do seio venoso cerebral (TSVC) que ocorreram após a aplicação de vacinas de mRNA foram similares aos casos que ocorreram antes da pandemia de COVID-19, ou seja, estes casos poderiam ser explicados pela própria incidência de TSVC na população, ao invés de uma associação com as vacinas. Em uma coorte conduzida com 78 pacientes diagnosticados com TSVC pós-vacinação, apenas um paciente que recebeu a vacina BNT162b2 apresentou trombocitopenia leve (contagem de plaquetas igual a 148.000/ μ L), mas possuía uma explicação alternativa para o quadro (uso de ciclosporina) (SÁNCHEZ VAN KAMMEN et al., 2021).

Existem ainda relatos de trombocitopenia imune secundária à imunização com as vacinas BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna) e ChAdOx1 nCov-19 (Oxford/AstraZeneca). Sendo assim, um diagnóstico alternativo deve ser sempre considerado nos pacientes que se apresentam com trombocitopenia e sem trombose, uma vez que nem toda a trombocitopenia isolada após a vacinação pode ser diagnosticada como TTS (CHEN et al., 2021b).

Para casos suspeitos de TTS, recomenda-se que seja realizado um hemograma completo, incluindo os parâmetros que são mostrados no Quadro 4.

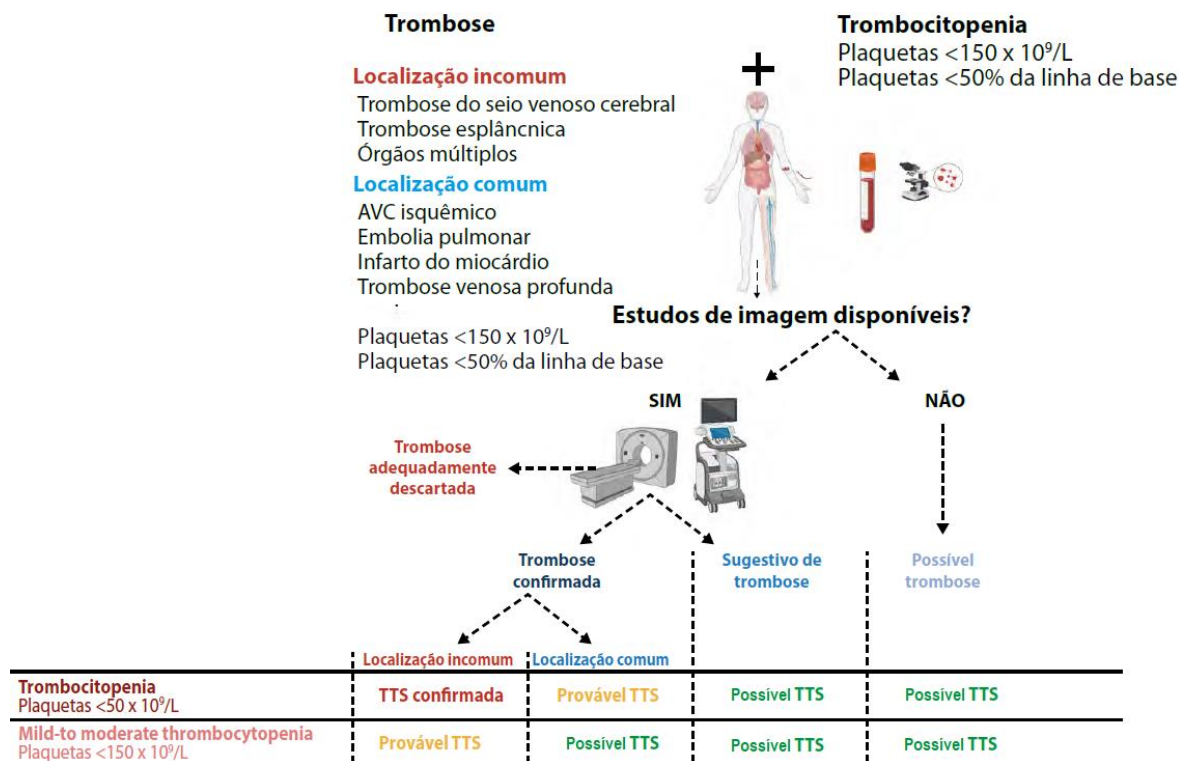
Quadro 4 – Testes e resultados indicativos de TTS

Teste	Resultado indicativo de TTS
Contagem de células sanguíneas	Trombocitopenia com níveis normais de leucócitos e hemoglobina
Contagem de plaquetas	< 150.000/uL, com mínimas de 9.000 a 107.000
Tempo de protrombina (TP) e Tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa)	Parâmetros anormais podem ser indicativos de TTS em fase inicial; valores normais são sugestivos de trombocitopenia imune (ITP)
D-Dímero	Elevação acentuada ou > 4 vezes o limite superior normal (valor normal < 500 ng/mL)
Teste de fibrinogênio	Baixos níveis de fibrinogênio foram notados na TTS
PF4-Heparina ELISA	Resultado positivo

Fonte: CHEN et al. (2021a).

A Organização Pan-Americana da Saúde, baseada nos critérios determinados pela *Brighton Collaboration*, elaborou um algoritmo para realização do diagnóstico clínico da TTS, a partir da identificação concomitante de trombose e trombocitopenia, como apresentado na Figura 4. O algoritmo da OPAS fornece uma ferramenta para classificar a TTS como confirmada, provável ou possível (OPAS, 2021).

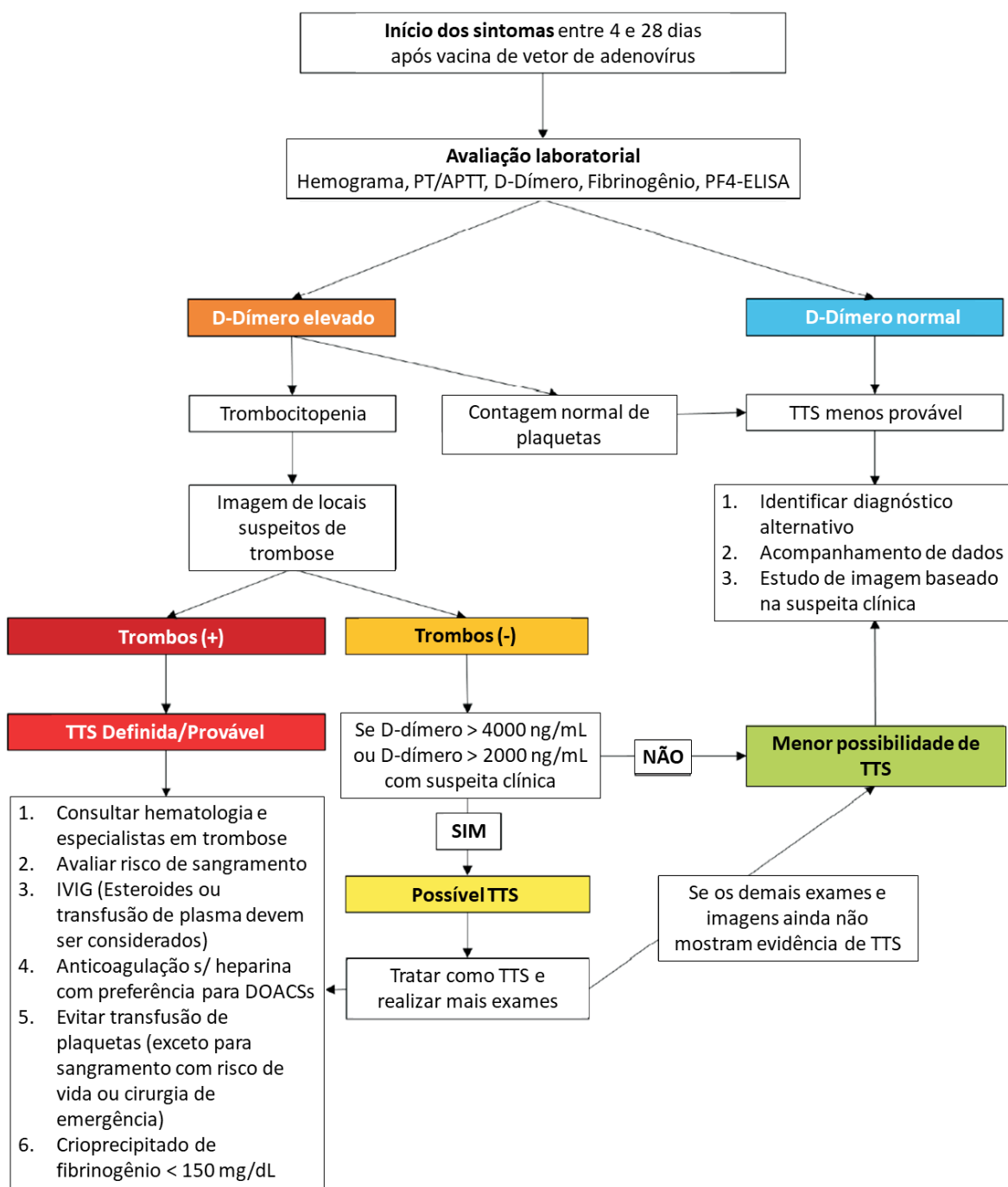
Figura 4 – Algoritmo para diagnóstico da TTS



Fonte: Adaptado de OPAS (2021).

Por outro lado, uma revisão de Chen et al. (2021a) propõe um algoritmo para o diagnóstico da TTS a partir de parâmetros laboratoriais, achados de imagem e a relação temporal entre o início dos sintomas e a administração de uma vacina de vetor viral contra a COVID-19. O algoritmo da Figura 5 fornece um procedimento de diagnóstico padrão, classificando a TTS como “definida”, “provável” ou “possível”, e pode ajudar na detecção da síndrome mesmo em pacientes que ainda não apresentam trombos em exames de imagem, ajudando a melhorar a detecção da síndrome e a prover o rápido início do tratamento para evitar possíveis complicações.

Figura 5 – Algoritmo proposto para diagnóstico da TTS sem a presença de trombose



Fonte: Adaptado de CHEN et al. (2021a).

Este algoritmo se torna interessante, pois diversos pacientes que têm a suspeita inicial de TTS, se apresentando com trombocitopenia, alto valor de D-dímero, e detecção de anticorpos anti-PF4 por ELISA, não desenvolvem trombose (THALER et al., 2021b; THIELE et al., 2022). Um exemplo desse tipo de apresentação é o caso relatado por Kennedy et al. (2021), em que um homem de 32 anos, que desenvolveu dor na perna oito dias após receber a vacina Ad26.COV2.S (Janssen), se apresentou a um centro de urgência três vezes antes de ser admitido para internação. Três hemogramas completos, realizados nos diferentes dias, mostraram diminuição consecutiva da contagem de plaquetas: 61.000/ μ L na 1ª apresentação, 52.000/ μ L na 2ª apresentação e, finalmente, 43.000/ μ L no momento do atendimento de emergência. Apesar da piora da dor na perna durante esse período, os exames de imagem não detectaram a formação de trombos no primeiro momento, mas a suspeita inicial de TTS a partir da relação temporal com a vacinação e dos sintomas relacionados foi imprescindível para o correto diagnóstico, que foi confirmado com a detecção de anticorpos anti-PF4 no teste ELISA (KENNEDY et al., 2021).

4.4.1. Detecção de anticorpos IgG anti-fator plaquetário 4

A presença de anticorpos IgG anti-fator plaquetário 4 (PF4) é parte importante do diagnóstico da TTS, e pode ser suficiente para estabelecer este diagnóstico e iniciar o tratamento prévio para prevenir a ocorrência de complicações como trombose e/ou hemorragias em pacientes com sintomas cerebrais, mesmo os que ainda não apresentam trombose, como requerido pela definição da Brighton Collaboration (THIELE et al., 2022).

Para detecção dos anticorpos anti-PF4, é recomendável realizar o teste ELISA – do inglês “*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*” – ou ensaio de imunoabsorção enzimática. A utilização do teste ELISA é de grande importância, uma vez que outros tipos de testes levaram a uma maior ocorrência de resultados falso-negativos (CHEN et al., 2021a).

4.5. Fisiopatologia

Estudo realizado por Greinacher et al. (2021) em modelos animais sugere a ocorrência de um mecanismo fisiopatológico dividido em duas etapas na TTS: na fase mais inicial, a interação do fator plaquetário 4 (PF4) com componentes da vacina leva à geração de neo-antígenos. Isso ocorre pois o PF4 tem capacidade para se ligar a componentes da vacina e levar à formação de complexos contendo proteínas de adenovírus. Esses complexos ligam-se então à superfície das plaquetas, e são transportados através da corrente sanguínea para o baço. No baço, são fagocitados por macrófagos e induzem a ativação de células B, levando à produção de anticorpos IgG patogênicos anti-fator plaquetário 4. A própria vacina e seus componentes têm a capacidade de induzir um estado agudo pró-inflamatório que contribui para aumentar as respostas das células B e, consequentemente, estimulam a produção de anticorpos anti-PF4 (GREINACHER et al., 2021b). A forma exata com que os neo-antígenos são expostos para induzir a produção de anticorpos anti-PF4 ainda não foi totalmente elucidada e requer mais estudos.

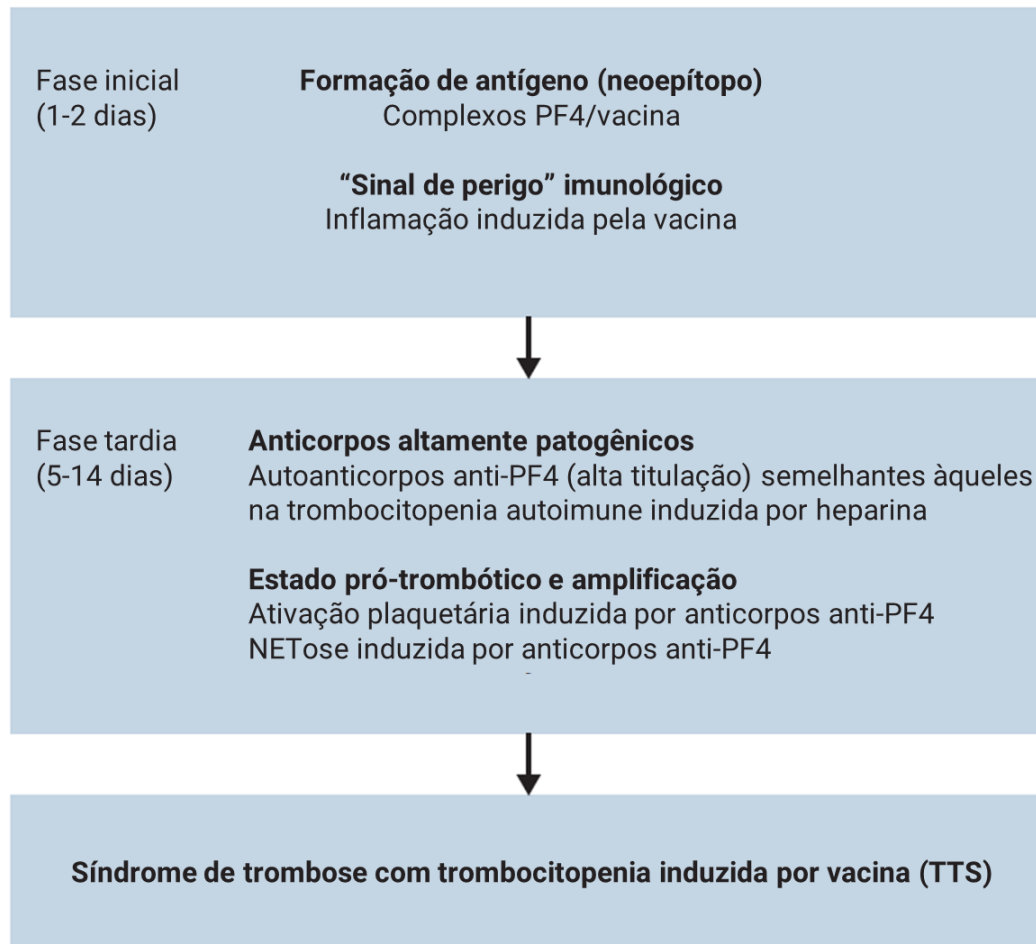
A segunda etapa do mecanismo ocorre de 5 a 20 dias após a vacinação, quando os anticorpos anti-PF4 atingem uma alta titulação e se tornam capazes de gerar o agrupamento do fator plaquetário 4 nas superfícies das plaquetas e ativá-las por meio da ligação ao FcγRIIA (GREINACHER et al., 2021b). O FcγRIIA é um receptor para a região constante de IgG, que reconhece imunocomplexos e causa agregação plaquetária e liberação de grânulos, além de deposição de fator de complemento e atividade acelerada de protrombinase (HOLM et al., 2021). O agrupamento de PF4 por auto-anticorpos patogênicos anti-PF4 é também um mecanismo central para a ativação plaquetária na HIT autoimune.

A comunicação cruzada entre PF4, plaquetas ativadas e anticorpos anti-PF4 leva à ativação de neutrófilos e à formação de NETs (do inglês, *neutrophil extracellular traps*) no soro de pacientes com TTS (GREINACHER et al., 2021b). O estudo de Holm et al. (2021) corrobora este mecanismo, pois encontrou ativação extensiva de neutrófilos e formação de NETs em trombo de um paciente com desfecho fatal de TTS. O mesmo estudo indica que a formação de trombos mediada por IgG anti-PF4 nos pacientes com TTS é também acompanhada por uma ativação massiva do

sistema imune inato, particularmente dos neutrófilos, que também expressam FcγRIIA, que contribui para ativação da degranulação e leva à netose (HOLM et al., 2021).

A Figura 6 esquematiza as duas principais etapas no mecanismo fisiopatológico da TTS.

Figura 6 – Esquema proposto do mecanismo fisiopatológico na TTS



Fonte: Adaptado de GREINACHER et al. (2021).

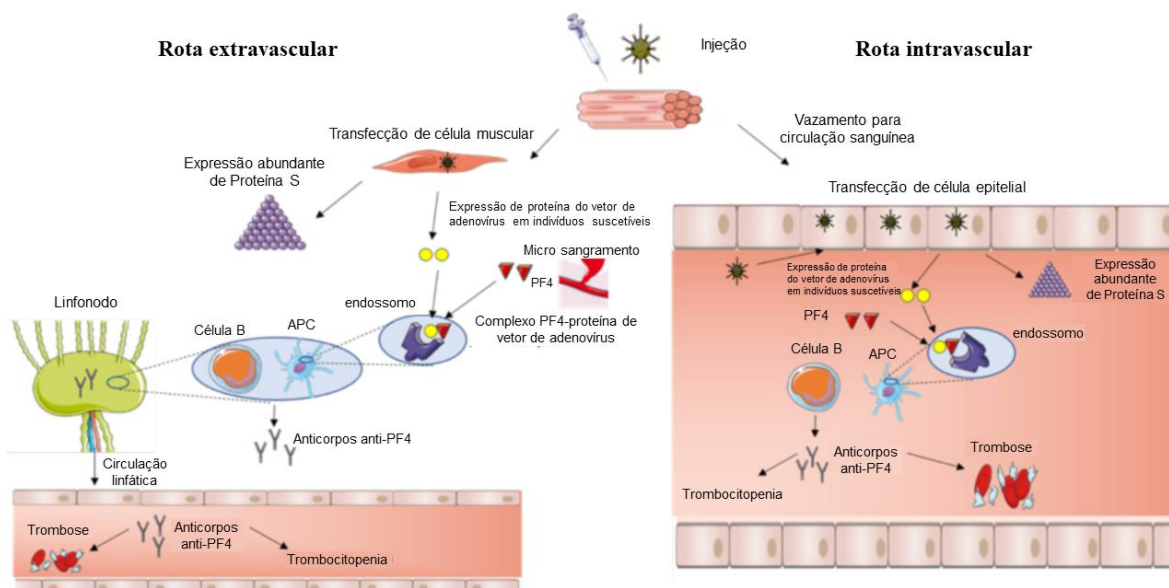
Um estudo de Comer et al. (2022) destaca a presença de hipergranularidade nas plaquetas de um paciente com TTS, durante o estágio mais inicial da síndrome. O estudo propõe que a hipergranularidade aumenta a capacidade de secreção e hiperatividade das plaquetas, contribuindo para a trombose. Essas plaquetas com hipergranularidade são imaturas, e também estão presentes em outras condições,

como a Púrpura Trombocitopênica Imune e a Púrpura Trombótica Trombocitopênica. A presença de plaquetas imaturas provavelmente é causada pela hiperprodução de plaquetas, secundária ao seu consumo ou à hipoprodução. Uma redução na quantidade de plaquetas com hipergranularidade foi observada com o passar do tempo no paciente, e associada à resolução do quadro e normalização da contagem total de plaquetas (COMER et al., 2022).

O estudo de Pang et al. (2022) discute sobre possíveis componentes que podem interagir com o PF4 e contribuir para a formação dos imunocomplexos que fazem parte do mecanismo da TTS. Cinco substâncias aniônicas são sugeridas, são elas: (1) proteínas na superfície do adenovírus, por exemplo, glicoproteínas carregadas negativamente; (2) componentes adjuvantes da vacina, como Tween 80; (3) DNA do adenovírus; (4) proteína S expressada pela vacina (antígeno); (5) proteínas de impurezas carregadas negativamente expressadas pela vacina, como proteínas do citoesqueleto de adenovírus. As quatro primeiras substâncias são citadas como menos prováveis de funcionar como gatilho para a formação dos imunocomplexos. Para a substância 5, aponta-se que mesmo que o adenovírus na vacina ChAdOx1 seja não-replicante em células normais, algumas células podem ser capazes de expressar a proteína do citoesqueleto do adenovírus, possivelmente porque uma baixa quantidade desses genes pode chegar ao núcleo de algumas células juntamente com o gene da proteína *spike*. Propõe-se que indivíduos suscetíveis à TTS seriam capazes de expressar tais proteínas de adenovírus carregadas negativamente e alcançar uma certa titulação. A partir disso, essas proteínas poderiam formar complexos com o PF4, contribuindo para o desenvolvimento dos auto-anticorpos observados na TTS (PANG et al., 2022).

Duas possíveis rotas para a formação dos auto-anticorpos estão esquematizadas na Figura 7.

Figura 7 – Possíveis rotas para a formação de anticorpos anti-PF4 desencadeada por proteínas de impurezas carregadas negativamente



Fonte: Adaptado de PANG et al. (2022).

Na rota extravascular, após a injeção intramuscular da vacina o adenovírus entra nas células musculares para expressar principalmente a proteína *spike*, mas em alguns indivíduos suscetíveis genes do adenovírus também são expressos. Caso ocorra micro sangramento acidental, as proteínas de adenovírus podem se ligar ao PF4, que então é capturado por células APC. Células B de memória se engajam e linfonodos regionais secretam anticorpos anti-PF4, que então entram na circulação sanguínea, a partir da circulação linfática, e desencadeiam a TTS (PANG et al., 2022).

Já na rota intravascular, a vacina entra na circulação sanguínea após a injeção intramuscular, chegando a diferentes tecidos, e infecta uma série de células permissivas, o que confere a suscetibilidade. Essas células, então, secretam as proteínas de adenovírus juntamente com cópias da proteína S, e as proteínas do adenovírus se ligam ao PF4 e desencadeiam a TTS (PANG et al., 2022).

Os processos fisiopatológicos são estudados mais detalhadamente nos estudos post-mortem, e os achados de autópsia são muito úteis para definir as características da TTS. A revisão de Sessa et al. (2021) demonstra que os principais

achados de autópsia foram a hemorragia intracranial e a presença de microtrombos difusos encontrados em diversos locais. Uma avaliação microscópica mostrou trombos vasculares e áreas hemorrágicas a nível cerebral, e trombos difusos foram observados em vasos de pequeno e médio calibre, devido à ativação endotelial após reação inflamatória e processo pró-coagulante. As investigações imuno-histoquímicas também revelaram expressão de moléculas de adesão e células inflamatórias ativadas nos tecidos e em diferentes órgãos, como coração, pulmões, fígado, rins e veias. As células inflamatórias se encontravam agregadas com plaquetas, confirmando o estado pró-trombótico (SESSA et al., 2021).

4.6. Fatores de risco

A princípio, dois fatores de risco para a ocorrência da TTS foram identificados, sendo eles a idade abaixo de 60 anos e o sexo feminino. Em revisão de Waqar et al. (2021), a maioria dos pacientes de TTS foram do sexo feminino, com idades entre 30 e 49 anos e sem comorbidades conhecidas. O estudo aponta que essa tendência pode ser atribuída à similaridade com a síndrome HIT, uma vez que as mulheres possuem risco duas vezes maior de desenvolver HIT comparado com os homens (WAQAR et al., 2021). Apesar disso, discute-se também que o predomínio de pessoas do sexo feminino pode ser apenas um reflexo da demografia dos pacientes que receberam a vacina no primeiro momento (MATAR et al., 2022), ou ainda, das maiores taxas de vacinação entre mulheres do que homens (CHOKPITAKKUL, 2022).

Outros fatores de risco identificados não são específicos para a TTS, mas sim condições predisponentes à trombose de forma geral, como trombofilia, gravidez, período pós-parto, uso de contraceptivos hormonais, terapia de reposição hormonal e obesidade (MATAR et al., 2022; SHARIFIAN-DORCHE et al., 2021). Diversos estudos apontam a dificuldade em se chegar a conclusões mais assertivas acerca dos fatores de risco, uma vez que nem sempre os dados concretos de distribuição etária, sexo e possíveis comorbidades das pessoas que receberam a vacina estão disponíveis para análise (KRZYWICKA et al., 2021).

4.7. Manejo clínico

O manejo clínico de pacientes com TTS é bastante desafiador. A partir da suspeita da síndrome, o envolvimento de uma equipe multidisciplinar e encaminhamento urgente para hematologia é essencial para que se tenha uma boa evolução do caso. Também são requeridos suporte radiológico, neurocirúrgico, patológico e farmacológico, principalmente durante as primeiras horas após a chegada do paciente ao hospital (BANO; BADUGAMA; CHANDRA, 2021). O Quadro 5 destaca condutas que podem ou não ser realizadas em pacientes com TTS.

Quadro 5 – Manejo de pacientes com TTS confirmada ou suspeita

O que fazer	O que não fazer
Teste laboratorial para presença de anticorpos anti-PF4 (ELISA)	Não excluir a possibilidade de TTS com base em teste rápido negativo
Iniciar terapia com anticoagulantes não derivados de heparina	Evitar heparina, incluindo anticoagulantes derivados de heparina; fondaparinux pode ser utilizado
Iniciar imunoglobulina urgentemente	Evitar transfusão de plaquetas
Considerar terapia com corticosteroides	Evitar agonistas do receptor de trombopoetina
Reportar para agência regulatória de saúde	A princípio, não administrar uma segunda dose com qualquer vacina contra COVID-19

Fonte: Adaptado de BANO; BADUGAMA; CHANDRA (2021).

Segundo Chen et al. (2021b), o mais seguro é que se mantenha a hospitalização do paciente até que haja uma redução da ativação plaquetária e da geração de trombina, com a normalização da contagem de plaquetas, diminuição dos níveis de D-dímero e normalização dos níveis de fibrinogênio. Realizar

novamente o teste ELISA antes de encerrar a anticoagulação também é uma estratégia interessante para que não ocorra recorrência do quadro (CHEN et al., 2021b).

A princípio, por se tratar de uma nova síndrome, as recomendações de tratamento para a TTS foram baseadas na extrapolação e nas semelhanças com a síndrome HIT, bem como na análise de relatos de caso e investigações de fisiopatologia. As principais recomendações incluem o uso de imunoglobulina intravenosa (IVIG), corticosteroides e uso de anticoagulantes não derivados de heparina (JAFRI; PRIETO, 2021).

4.7.1. Anticoagulantes

A utilização de anticoagulantes em pacientes com trombocitopenia e trombose necessita sempre de uma avaliação muito cuidadosa dos riscos e benefícios, especialmente se o paciente apresenta um quadro hemorrágico. Apesar disso, o manejo da TTS geralmente requer uma terapia anticoagulante, devendo-se evitar a transfusão de plaquetas (BANO; BADUGAMA; CHANDRA, 2021).

Devido à semelhança com a Trombocitopenia Induzida por Heparina, o uso de heparina e anticoagulantes derivados de heparina é contraindicado na TTS. Em três relatos de caso em que houve administração de heparina e enoxaparina os pacientes apresentaram piora clínica após a administração destes anticoagulantes, levando a desfechos fatais (ALADDIN; ALGAHTANI; SHIRAH, 2021; BÉREZNÉ et al., 2021; SZYPOWSKI et al., 2022). Em outro relato de caso, a terapia inicial com heparina foi trocada para argatrobana após a identificação de novos locais de trombose venosa. A terapia com argatrobana associado à imunoglobulina resultou em melhora clínica da paciente (BERSINGER et al., 2021).

A escolha do anticoagulante deve ser individualizada de acordo com o estado clínico do paciente. De forma geral, são recomendados os anticoagulantes argatrobana, danaparoide, fondaparinux e anticoagulantes orais diretos (DOACs), como apixabana, rivaroxabana e dabigatrana. Em casos de hemorragia grave ou necessidade de intervenção neurocirúrgica, DOACs e fondaparinux não são indicados, devendo-se utilizar anticoagulantes com meia-vida curta (WIEDMANN et

al., 2021), como no estudo de Bano, Badugama e Chandra (2021), que utilizou argatrobana para o tratamento da TTS em pacientes com quadro instável.

O danaparoide é um antitrombótico glicosaminoglicano que inibe a geração de trombina, e pode ser administrado por via subcutânea ou intravenosa. A administração subcutânea é mais prática de ser realizada do que as infusões intravenosas exigidas para outros anticoagulantes, e por isso foi mais utilizada na coorte de Myllylahti et al. (2022), em que cinco dos seis pacientes se recuperaram totalmente e sem sequelas significativas (MYLLYLAHTI et al., 2022).

Os anticoagulantes orais diretos (DOACs) são mais recomendados a partir da recuperação da contagem normal de plaquetas, caso não haja contraindicações para o paciente. Eles podem ser utilizados como medida profilática para prevenir a formação de novos trombos após o desenvolvimento da TTS (FURIE et al., 2021).

4.7.2. Imunoglobulina

O uso de imunoglobulina para o tratamento da TTS parte do racional baseado em prevenir que complexos antígeno-anticorpo ativem as plaquetas por meio do receptor Fcγ II. Esse racional é utilizado como extrapolação da abordagem utilizada para a HIT espontânea (PAVORD et al., 2021).

O uso de imunoglobulina intravenosa (IVIG) em altas doses leva à inibição competitiva da interação entre os anticorpos presentes na TTS e os receptores FcγIIa nas plaquetas, levando à redução da ativação plaquetária (JONES et al., 2021). A recomendação do uso de IVIG para o tratamento de pacientes de TTS é baseada em uma analogia com o tratamento da HIT autoimune, em que a administração de IVIG aumenta rapidamente a contagem de plaquetas e reduz a hipercoagulabilidade (BOURGUIGNON et al., 2021).

Ainda que um efeito colateral raro da imunoglobulina seja a trombose, a IVIG é um tratamento essencial para retardar a progressão da TTS. O tratamento imediato com IVIG pode desacelerar a progressão da reação imunológica e acelerar a recuperação da contagem normal de plaquetas (KHUHAPINANT et al., 2021). De fato, diversos relatos de caso demonstraram uma rápida melhora clínica e de parâmetros laboratoriais após a administração de IVIG em pacientes com TTS

confirmada ou altamente suspeita (BERSINGER et al., 2021; KENDA et al., 2021; KHUHAPINANT et al., 2021; THALER et al., 2021a).

4.7.3. Corticosteroides

Diversos estudos relatam o uso de medicamentos corticosteroides para o tratamento da TTS, como dexametasona (BERLOT et al., 2022; CESCHIA et al., 2021; KHUHAPINANT et al., 2021; MANCUSO et al., 2022; MIRANDOLA et al., 2022), prednisona (CLARK et al., 2021; KENNEDY et al., 2021) ou prednisolona (THALER et al., 2021a). A utilização dos corticosteroides em conjunto com imunoglobulina é realizada para interromper a ativação plaquetária induzida pelos anticorpos produzidos na TTS (CESCHIA et al., 2021). Além disso, esses medicamentos também podem ser utilizados com o objetivo de se causar uma imunossupressão no paciente, inibindo a ação do sistema imunológico, e diminuir os possíveis efeitos colaterais da imunoglobulina (THALER et al., 2021a).

4.7.4. Transfusão de plasma

A transfusão de plasma é uma alternativa considerada em pacientes que apresentam contagem de plaquetas muito baixa, geralmente abaixo de 30.000/uL, mesmo com a administração de imunoglobulina e terapia com corticosteroides (COMER et al., 2022). Em estudo de Pavord et al. (2021), a terapia com plasma foi associada a 90% de sobrevida, sendo consideravelmente melhor do que o esperado devido às características dos pacientes na admissão hospitalar.

4.7.5. Transfusão de plaquetas

De forma geral, a transfusão de plaquetas em pacientes com TTS para tratamento de sangramento e hemorragias é contraindicada. Estudos sugerem que a infusão de plaquetas pode piorar o quadro de trombose nos pacientes por fornecer mais reagente para os anticorpos associados, exacerbando o estado pró-coagulante (DE MICHELE et al., 2021; JONES et al., 2021).

4.8. Acompanhamento após TTS

Após o desenvolvimento da síndrome, os níveis de anticorpos patogênicos anti-PF4 diminuem com o tempo, mas estima-se que a presença desses anticorpos possa durar mais de 12 semanas (COMER et al., 2022). Por esse motivo, a anticoagulação profilática é recomendada por diferentes estudos, de forma geral, por um período de tempo que varia de 3 a 12 meses após o desenvolvimento da TTS (KHUHAPINANT et al., 2021; THALER et al., 2021b; WITTSTOCK et al., 2022). Recomenda-se também que os níveis séricos de anticorpos IgG anti-PF4 devem ser controlados antes de interromper a anticoagulação (WITTSTOCK et al., 2022).

O acompanhamento após a alta é especialmente importante nos casos em que há algum tipo de sequela decorrente da TTS, como ocorreu com uma paciente de 42 anos de idade que desenvolveu um AVC decorrente da síndrome, tendo consequências como perda de visão do olho direito e paresia do braço esquerdo. Após 52 dias de internação, a paciente foi transferida para uma unidade de reabilitação de lesão cerebral grave, sendo acompanhada por mais cinco meses (MANCUSO et al., 2022).

É importante enfatizar que diversos estudos recomendam que os pacientes que desenvolveram TTS não devem receber uma segunda dose de vacina de vetor de adenovírus, com o objetivo de se evitar a exposição repetida ao antígeno que causou a síndrome (BANO; BADUGAMA; CHANDRA, 2021; CHEN et al., 2021a, 2021b). Wittstock et al. (2022) recomenda que um especialista seja consultado para decidir se pode ser realizada a aplicação de uma vacina de mRNA como dose de reforço. Uma série de casos de Lindhoff-Last et al. (2022) indica que a aplicação de vacinas de mRNA pode ser segura em pacientes que desenvolveram TTS. Neste estudo, três pacientes recuperados da TTS receberam a vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) como segunda dose, e não apresentaram trombocitopenia ou outros eventos adversos relacionados (LINDHOFF-LAST et al., 2022).

4.9. Incidência e mortalidade

Até o dia 31 de julho de 2021, um total de 1.503 casos de TTS haviam sido reportados ao redor do mundo, enquanto aproximadamente 592 milhões de doses

da vacina ChAdOx1 nCoV-19 foram administradas até 25 de junho de 2021 (EMA, 2021), gerando uma incidência geral de aproximadamente 1 caso a cada 393 mil doses. De acordo com a base de dados global da AstraZeneca, as taxas de incidência de TTS – em número de casos por 1 milhão de doses administrada, por 21 dias – variam de 17,6 em países nórdicos a 0,2 em países asiáticos e no Brasil, sugerindo a existência de diferenças geográficas no risco de desenvolver TTS (OMS, 2022).

A incidência real de TTS após a administração das vacinas ChAdOx1 nCoV-19 e Ad26.COV2-S ainda é desconhecida, devido às limitações existentes, como dificuldades nos mecanismos de notificação aos sistemas de farmacovigilância e diferenças na obtenção dos dados entre os estudos (CHEN et al., 2021a). A Tabela 2 contém dados obtidos a partir do estudo de Chen et al. (2021a), com as diferentes incidências encontradas por diferentes métodos de análise e em diferentes populações, para cada uma das vacinas.

Tabela 2 – Taxas de incidência da TTS em diferentes populações e a partir de diferentes métodos de análise

Método	Vacina	País (População do estudo)	Incidência
Análise de resultados de relatórios de farmacovigilância	ChAdOx1 nCoV-19	Europa EudraVigilance (34.000.000)	1/153.153
	ChAdOx1 nCoV-19	Alemanha (2.700.767)	1/87.121
	ChAdOx1 nCoV-19	Reino Unido (21.200.000)	1/275.325
	Ad26.COV2-S	Estados Unidos (7.200.000)	1/600.000

(continua)

Tabela 2 – Taxas de incidência da TTS em diferentes populações e a partir de diferentes métodos de análise (continuação)

Método	Vacina	País (População do estudo)	Incidência
Análise retrospectiva de populações vacinadas	ChAdOx1 nCoV-19	Dinamarca (148.792)	1/1.981
		Noruega (132.472)	
	ChAdOx1 nCoV-19	Nepal (5.591)	1/5.591
	ChAdOx1 nCoV-19	Coreia do Sul (5.589)	0
Estudos prospectivos de fase IIIb ou fase IV pós-comercialização em larga escala	ChAdOx1 nCoV-19	Escócia (1.707.962)	1/395
	Ad26.COVS-2	África do Sul (288.368)	0

A incidência é apresentada em número de eventos de TTS por população vacinada. Nenhum caso de TTS foi encontrado na Coreia do Sul e na África do Sul. Fonte: Adaptado de CHEN et al. (2021a).

A revisão sistemática de Waqar et al. (2021), realizada com base na literatura disponível até o dia 4 de setembro de 2021, encontrou uma taxa de mortalidade de 36,2% (47 de 130 pacientes) por TTS induzida pelas vacinas de vetor viral contra COVID-19. O estudo de Van de Munckhof et al. (2022) observou uma diminuição da mortalidade por TSVC decorrente da TTS de 47% para 22%, comparando-se casos ocorridos antes e após o mês de março de 2021. Esta diminuição pode estar relacionada ao maior conhecimento adquirido sobre a síndrome ao longo do tempo, gerando reconhecimento mais precoce e melhores escolhas de manejo clínico e tratamento (VAN DE MUNCKHOF et al., 2022).

5. CONCLUSÃO

A síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) é uma reação adversa rara e grave, que está relacionada às vacinas de vetor viral contra COVID-19: vacinas Oxford/AstraZeneca e Janssen. O mecanismo fisiopatológico é bastante complexo, envolvendo a produção de anticorpos anti-fator plaquetário 4, que leva à ativação plaquetária e consequente ocorrência de trombose e trombocitopenia concomitantes nos pacientes acometidos. A apresentação clínica da síndrome chama a atenção por causa da ocorrência de trombose em múltiplos locais, incluindo locais não usuais da trombose comum, como as veias cerebrais.

A rápida identificação da TTS e o início precoce do tratamento são fundamentais para a remissão do quadro, prevenção de possíveis sequelas e redução da taxa de mortalidade. Atentar para o status vacinal dos pacientes que se apresentam com sintomas neurológicos e trombocitopenia – com ou sem trombose – também é de suma importância para o diagnóstico.

Existe certa dificuldade em se determinar os fatores de risco para esta reação adversa, já que nem sempre os dados de distribuição etária, sexo e possíveis comorbidades das pessoas que receberam as vacinas estão disponíveis para análise. Apesar disso, podem ser considerados os mesmos fatores de risco para predisposição à trombose de forma geral, como trombofilias, gravidez, período pós-parto, uso de contraceptivos hormonais, terapia de reposição hormonal e obesidade – estes fatores, entretanto, não são contraindicações para a administração de uma vacina de vetor viral contra COVID-19.

Até o momento, a maior parte das evidências em torno da TTS tem sido obtida a partir de relatos de caso e séries de casos, com poucas revisões sistemáticas e meta-análises disponíveis. Sendo assim, mais estudos e investigações devem ser realizados para elucidar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, além de fatores que possam contribuir para o desenvolvimento da síndrome. Informações mais concretas sobre a incidência da síndrome nas populações também são necessárias para concluir com qual frequência ela ocorre na população e qual a taxa de mortalidade relacionada.

Por fim, é importante ressaltar que apesar da ocorrência de reações adversas às vacinas contra a COVID-19, como a TTS, o benefício da imunização contra a COVID-19 ainda supera os riscos, e a relação risco/benefício continua sendo constantemente avaliada por meio da farmacovigilância. A comunicação apropriada e transparente sobre a ocorrência de reações adversas é de extrema importância para garantir à população que as vacinas são suficientemente seguras, portanto a farmacovigilância desempenha um papel essencial nos programas de vacinação, e os sistemas de farmacovigilância devem ser constantemente melhorados para este fim.

6. BIBLIOGRAFIA

ALADDIN, Y.; ALGAHTANI, H.; SHIRAH, B. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia with Disseminated Intravascular Coagulation and Death following the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 30, n. 9, 1 set. 2021.

ALAM, W. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A review of the potential mechanisms and proposed management. **Science Progress**, v. 104, n. 2, p. 003685042110259, 14 abr. 2021.

AL RAWAHI, B. et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV19) vaccine—A case report. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 6, 1 ago. 2021.

ALTHAUS, K. et al. Antibody-mediated procoagulant platelets in SARS-CoV-2-vaccination associated immune thrombotic thrombocytopenia. **Haematologica**, v. 106, n. 8, p. 2170–2179, 1 ago. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Guia nº 42/2020. Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-define-requisitos-para-pedidos-de-uso-emergencial-de-vacinas/guia-uso-emergencial.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 197, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os

requisitos mínimos para o funcionamento dos serviços de vacinação humana. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 28 dez. 2017.

BANO, F.; BADUGAMA, B.; CHANDRA, D. Thrombosis and thrombocytopaenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: A single UK centre experience. **BMJ Case Reports**, v. 14, n. 7, 13 jul. 2021.

BARAJAS-NAVA, L. A. Development of SARS-CoV-2 vaccines. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**, v. 78, n. 1, 26 fev. 2021.

BÉREZNÉ, A. et al. Deterioration of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia treated by heparin and platelet transfusion: Insight from functional cytometry and serotonin release assay. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 6, 1 ago. 2021.

BERLOT, G. et al. Widespread Arterial Thrombosis after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. **Case Reports in Critical Care**, v. 2022, p. 1–4, 16 fev. 2022.

BERSINGER, S. et al. Using Nonheparin Anticoagulant to Treat a Near-Fatal Case with Multiple Venous Thrombotic Lesions during ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination-Related Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. **Critical Care Medicine**, p. E870–E873, 2021.

BJØRI, E.; JOHNSEN, H. S.; HANSEN, J.-B.; BRAEKKAN, S. K. D-dimer at venous thrombosis diagnosis is associated with risk of recurrence. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 917-924, 24 fev. 2017.

BOONYAWAT, K.; ANGCHAIKUSIRI, P. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia with ChAdOx1 nCoV-19 is rare in Asia. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 6, n. 1, 15 jan. 2022.

BOURGUIGNON, A. et al. Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 8, p. 720–728, 19 ago. 2021.

BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. Diário Oficial da União: Brasília, DF, p. 13049, 17 dez. 1973.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota Técnica Nº 627/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 14 mai. 2021.

Disponível em: http://www.sogisc.org.br/docs/SEI_MS-%200020522633-nota-tecnica-14-05-2021.pdf. Acesso em: 10 out. 2021.

CESCHIA, N. et al. Diffuse prothrombotic syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administration: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 15, n. 1, 1 dez. 2021.

CHEN, P. W. et al. Addressing vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (Vitt) following covid-19 vaccination: A mini-review of practical strategies. **Acta Cardiologica Sinica**, v. 37, n. 4, p. 355–364, 1 jul. 2021a.

CHEN, V. M. et al. Australian and New Zealand approach to diagnosis and management of vaccine-induced immune thrombosis and thrombocytopenia. **Medical Journal of Australia**, v. 215, n. 6, p. 245- 249.e1, 20 set. 2021b.

CHOKPITAKKUL, P. Unusual blood clots with low blood platelets from Covid-19 viral vector vaccines. **Journal of Current Science and Technology**, v. 12, n. 1, p. 151–161, 2022.

CLARK, R. T. et al. Early Outcomes of Bivalirudin Therapy for Thrombotic Thrombocytopenia and Cerebral Venous Sinus Thrombosis After Ad26.COVS.2.S Vaccination. **Annals of Emergency Medicine**, v. 78, n. 4, p. 511–514, 1 out. 2021.

COMER, S. P. et al. Case Report: Hypergranular Platelets in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia After ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, 9 fev. 2022.

CONGIU, T. et al. Ultrastructural findings of lung injury due to Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombo- cytopenia (VITT) following COVID-19 vaccination: a scanning electron microscopic study. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 26, n. 1, p. 270–277, 2022.

DE MICHELE, M. et al. Malignant cerebral infarction after ChAdOx1 nCov-19 vaccination: a catastrophic variant of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). COVID-19 vaccine safety update: VAXZEVRIA – AstraZeneca AB. Amsterdã, 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf. Acesso em: 02 mai. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). VAXZEVRIA/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: link between the vaccine and the occurrence of thrombosis in combination with thrombocytopenia. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca_en-0.pdf. Acesso em: 08 fev. 2022.

FANNI, D. et al. Vaccine-induced severe thrombotic thrombocytopenia following COVID-19 vaccination: a report of an autoptic case and review of the literature. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 25, n. 15, p. 5063–5069, 2021.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Emergency Use Authorization for Vaccines Explained. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained>. Acesso em: 10 mar. 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>. Acesso em: 16 fev. 2022.

FURIE, K. L. et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. **Stroke**, v. 52, n. 7, p. 2478–2482, jul. 2021.

GANGI, A. et al. Imaging and Hematologic Findings in Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) Vaccination. **Radiology**, v. 302, n. 2, p. 319–325, jan. 2022.

GREINACHER, A. et al. Anti-platelet factor 4 antibodies causing VITT do not cross-react with SARS-CoV-2 spike protein. **Blood**, v. 138, n. 14, p. 1269–1277, 7 out. 2021a.

GREINACHER, A. et al. Insights in ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. **Blood**, v. 138, n. 22, p. 2256–2268, 2 dez. 2021b.

HANDTKE, S. et al. A flow cytometric assay to detect platelet-activating antibodies in VITT after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. **Blood**, v. 137, n. 26, p. 3656–3659, 1 jul. 2021.

HOLM, S. et al. Immune complexes, innate immunity, and NETosis in ChAdOx1 vaccine-induced thrombocytopenia. **European Heart Journal**, v. 42, n. 39, p. 4064–4072, 14 out. 2021.

HSIAO, P. J. et al. The role of anti-platelet factor 4 antibodies and platelet activation tests in patients with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: Brief report a comparison of the laboratory diagnosis and literature review. **Clinica Chimica Acta**, v. 529, p. 42–45, 1 abr. 2022.

HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141–154, 6 mar. 2021.

HWANG, J. et al. Clinical significance of hepatosplenic thrombosis in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 116, p. 114–121, mar. 2022.

JAFRI, A.; PRIETO, A. Thrombotic thrombocytopenia following ChAdOx1 nCov-19 vaccination. **Acute Medicine Journal**, v. 20, n. 3, p. 223–226, 1 jul. 2021.

JONES, M. et al. Limb ischemia and pulmonary artery thrombosis after the ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford–AstraZeneca) vaccine: a case of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. **Canadian Medical Association Journal**, v. 193, n. 24, p. E906–E910, 14 jun. 2021.

KADAM, N. et al. Imaging findings in a patient with suspected vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia. **BJR | case reports**, v. 8, n. 1, 1 jan. 2022.

KENDA, J. et al. Treatment of ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia Related Acute Ischemic Stroke. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 30, n. 11, 1 nov. 2021.

KENNEDY, V. E. et al. VITT following Ad26.COV2.S vaccination presenting without radiographically demonstrable thrombosis. **Blood Advances**, v. 5, n. 22, p. 4662–4665, 23 nov. 2021.

KHAJAVIRAD, N. et al. Serious events following COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (Vaxzevria): A short case series from Iran. **Clinical Case Reports**, v. 10, n. 2, fev. 2022.

KHUHAPINANT, A. et al. Successful venous thromboprophylaxis in a patient with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): a case report of the first reported case in Thailand. **Thrombosis Journal**, v. 19, n. 1, 1 dez. 2021.

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**, [S.L.], v. 22, n. 19, p. 10791, 6 out. 2021.

KRZYWICKA, K. et al. Post-SARS-CoV-2-vaccination cerebral venous sinus thrombosis: an analysis of cases notified to the European Medicines Agency. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 11, p. 3656–3662, 1 nov. 2021.

LAVIN, M. et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) – a novel clinico-pathological entity with heterogeneous clinical presentations. **British Journal of Haematology**, v. 195, n. 1, p. 76–84, 1 out. 2021.

LINDHOFF-LAST, Edelgard; SCHOENBORN, Linda; PIORKOWSKI, Michael; HEROLD, Joerg; GREINACHER, Andreas; SHEPPARD, Jo-Ann; WARKENTIN, Theodore E. Heterogeneity of Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination and Safety of Second Vaccination with BNT162b2. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 122, n. 02, p. 304-307, 18 nov. 2021.

LIOUDAKI, S. et al. Multiple Sites of Arterial Thrombosis in A 35-Year Old Patient after ChAdOx1 (AstraZeneca) Vaccination, Requiring Emergent Femoral and Carotid Surgical Thrombectomy. **Annals of Vascular Surgery**, v. 79, p. 438.e1-438.e4, 1 fev. 2022.

MANCUSO, M. et al. Arterial intracranial thrombosis as the first manifestation of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): a case report. **Neurological Sciences**, v. 43, n. 3, p. 2085–2089, 1 mar. 2022.

MATAR, R. H. et al. Outcomes of patients with thromboembolic events following coronavirus disease 2019 AstraZeneca vaccination: a systematic review and meta-analysis. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 33, n. 2, p. 90–112, mar. 2022.

MIRANDOLA, L. et al. Massive cerebral venous sinus thrombosis in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 serum: case report of a successful multidisciplinary approach. **Neurological Sciences**, v. 43, n. 3, p. 1499–1502, 1 mar. 2022.

MISHRA, S. K.; TRIPATHI, T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? **Acta Tropica**, v. 214, p. 105778, fev. 2021.

MYLLYLAHTI, L. et al. Experience of danaparoid to treat vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis, VITT. **Thrombosis Journal**, v. 20, n. 1, 1 dez. 2022.

NOIKONGDEE, P. et al. Prevalence of anti-platelet factor 4/polyanionic antibodies after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and CoronaVac in Thais. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 7, 1 out. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Causality Assessment of an Adverse Event Following Immunization (AEFI). 2. ed. Suíça, jan. 2018. 62 p. ISBN: 978-92-4-151365-4. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259959/9789241513654-eng.pdf>. Acesso em: 08 mai. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1. Acesso em: 07 mai. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS/OMS) / Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. 2. ed. Brasília, 2005. 48 p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 07 mai. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em: 01 ago. 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington, D.C.: OPAS, 2011. ISBN: 978-92-75-73160-4. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28455/9789275731604_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 28 jun. 2021.

PANG, X. et al. Potential Anionic Substances Binding to Platelet Factor 4 in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia of ChAdOx1-S Vaccine for SARS-CoV-2. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 12 jan. 2022.

PAVORD, S. et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 18, p. 1680–1689, 28 out. 2021.

POMARA, C. et al. COVID-19 Vaccine and Death: Causality Algorithm According to the WHO Eligibility Diagnosis. **Diagnostics**, v. 11, n. 6, p. 955, 26 maio 2021.

POMARA, C. et al. Histological and immunohistochemical findings in a fatal case of thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. **Pathology Research and Practice**, v. 231, 1 mar. 2022.

RAMASAMY, M. N. 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. **The Lancet**, v. 396, n. 10267, p. 1979–1993, dez. 2020.

SACHS, U. J. et al. PF4-Dependent Immunoassays in Patients with Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: Results of an Interlaboratory Comparison. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 121, n. 12, p. 1622–1627, 1 dez. 2021.

SADOFF, J. et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 23, p. 2187–2201, 10 jun. 2021.

SALEH, M. et al. Late-Onset Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) with Cerebral Venous Sinus Thrombosis. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 31, n. 4, 1 abr. 2022.

SÁNCHEZ VAN KAMMEN, M. et al. Characteristics and Outcomes of Patients with Cerebral Venous Sinus Thrombosis in SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. **JAMA Neurology**, v. 78, n. 11, p. 1314–1323, 1 nov. 2021.

SCHULTZ, N. H. et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 22, p. 2124–2130, 3 jun. 2021.

SESSA, F. et al. Autopsy Findings and Causality Relationship between Death and COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 24, p. 5876, 15 dez. 2021.

SHARIFIAN-DORCHE, Maryam; BAHMANYAR, Mohammad; SHARIFIAN-DORCHE, Amirhossein; MOHAMMADI, Pegah; NOMOVI, Masood; MOWLA, Ashkan. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. **Journal Of The Neurological Sciences**, [S.L.], v. 428, p. 117607, 15 set. 2021.

SORENSEN, A. L. T. et al. A case of thrombocytopenia and multiple thromboses after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 against SARS-CoV-2. **Blood Advances**, v. 5, n. 12, p. 2569–2574, 22 jun. 2021.

SØRVOLL, I. H. et al. An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 19, n. 7, p. 1813–1818, 1 jul. 2021.

SURESH, P.; PETCHEY, W. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis (CVST). **BMJ Case Reports**, v. 14, n. 6, 16 jun. 2021.

SZYPOWSKI, W. et al. Case Report of Cerebral Sinus Thrombosis Related to Immune Thrombotic Thrombocytopenia Following Administration of ChAdOx1 nCoV-19 for Vaccination against COVID-19. **Life**, v. 12, n. 2, 1 fev. 2022.

THALER, J. et al. Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 19, n. 7, p. 1819–1822, 1 jul. 2021a.

THALER, J. et al. Long-term follow-up after successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia. **Thrombosis Research**, v. 207, p. 126–130, 1 nov. 2021b.

THIELE, T. et al. Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. **Blood**, v. 138, n. 4, p. 299–303, 29 jul. 2021.

THIELE, T. et al. Laboratory confirmed vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: Retrospective analysis of reported cases after vaccination with ChAdOx-1 nCoV-19 in Germany. **The Lancet Regional Health - Europe**, v. 12, p. 100270, jan. 2022.

UAPRASERT, N. et al. Prevalence of thrombocytopenia, anti-platelet factor 4 antibodies and D-dimer elevation in Thai people After ChAdOx1 nCoV-19

vaccination. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 6, 1 ago. 2021.

VAN DE MUNCKHOF, A. et al. Declining mortality of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after SARS-CoV-2 vaccination. **European Journal of Neurology**, v. 29, n. 1, p. 339–344, 1 jan. 2022.

VON HUNDELSHAUSEN, P. et al. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT): Targeting Pathomechanisms with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 121, n. 11, p. 1395–1399, 1 nov. 2021.

WAQAR, U. et al. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome After Administration of AZD1222 or Ad26.COVS.S Vaccine for COVID-19: A Systematic Review. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 27, p. 107602962110684, 15 jan. 2021.

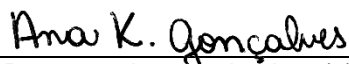
WARAICH, A.; WILLIAMS, G. Haematuria, a widespread petechial rash, and headaches following the Oxford AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. **BMJ case reports**, v. 14, n. 10, 7 out. 2021.

WIEDMANN, M. et al. Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia Causing a Severe Form of Cerebral Venous Thrombosis With High Fatality Rate: A Case Series. **Frontiers in Neurology**, v. 12, 30 jul. 2021.

WITTSTOCK, Matthias; WALTER, Uwe; VOLMER, Erik; STORCH, Alexander; WEBER, Marc-André; GROßMANN, Annette. Cerebral venous sinus thrombosis after adenovirus-vectored COVID-19 vaccination: review of the neurological-neuroradiological procedure. **Neuroradiology**, [S.L.], v. 64, n. 5, p. 865-874, 19 fev. 2022.

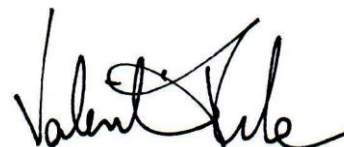
YOCUM, A.; SIMON, E. L. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Ad26.COVS.S Vaccination. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 49, p. 441.e3-441.e4, 1 nov. 2021.

ZHANG, C.; ZHOU, D. Adenoviral vector-based strategies against infectious disease and cancer. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 12, n. 8, p. 2064–2074, 2 ago. 2016.



Data e assinatura do aluno(a)

20/05/2022



Data e assinatura do orientador(a)

20/05/2022