

O Papel da Autópsia Durante a Pandemia de COVID-19 em um Caso de Morte Súbita com Hemorragia Fatal e Trombose Pós-Vacina ChAdOx1nCoV-19 – Uma Revisão de Caso

Hubert Daisley ^{1,*}, Martina Daisley ², Haille Joseph ³, Johann Daisley ¹, Kavita Phagoo ¹

¹ Hospital Geral de San Fernando, San Fernando, Trinidad e Tobago.

² Hospital Princesa Alexandra, The Valley, Anguila.

³ Hospital Geral de Scarborough, Signal Hill, Trinidad e Tobago.

* Correspondência: profhdjr@gmail.com.

Citação: Daisley H, Daisley M, Joseph H, Daisley J, Phagoo K. O Papel da Autópsia Durante a Pandemia de COVID-19 em um Caso de Morte Súbita com Hemorragia Fatal e Trombose Pós-Vacina ChAdOx1 nCoV-19 – Uma Revisão de Caso. Brazilian Journal of Case Reports. 2026 Jan-Dec;06(1):130.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2026.6.1.bjcr130>

Recebido: 21 Agosto 2025

Aceito: 4 Setembro 2025

Publicado: 7 Novembro 2025



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

Resumo: Este relato de caso descreve um paciente idoso que apresentou morte súbita devido a hemorragia fulminante pulmonar, gastrointestinal e nasal, um dia após receber a segunda dose da vacina AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19, durante a pandemia de SARS-CoV-2. O paciente apresentou resultado negativo para PCR de SARS-CoV-2, mas apresentava trombocitopenia, eritroblastose e níveis marcadamente elevados de D-Dímero. Os diagnósticos clínicos considerados incluíram choque hipovolêmico, Trombocitopenia Imune Trombótica Induzida por Vacina (VITT), infecção por SARS-CoV-2 com PCR negativa, Doença Agravada Associada à Vacina (VAED), Síndrome de Mimetismo de Covid-19 Induzida por Vacina e trombocitopenia e trombose induzidas por adenovírus. Os achados da autópsia revelaram hemorragia pulmonar difusa, trombose do sistema microvascular dos pulmões, miocárdio e rins, juntamente com carcinoma de próstata metastático de células espumosas nos pulmões e medula óssea. A Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) secundária ao câncer de próstata avançado permaneceu como um diagnóstico diferencial importante. Este relato de caso destaca a complexidade do diagnóstico de VITT e a importância de considerar outras causas potenciais de trombocitopenia e trombose, incluindo a presença de tumores sólidos, particularmente em pacientes idosos. A autópsia forneceu informações cruciais sobre a condição do paciente.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Proteína Spike; Vacina AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19; Síndrome de Trombocitopenia Imune Trombótica; Estados hipercoaguláveis; Câncer de próstata metastático; Microtrombose; Trombocitopenia; Autópsia.

1. Introdução

A pandemia de SARS-CoV-2 teve início em dezembro de 2019 em Wuhan, China, levando a ampla morbidade e mortalidade global, causando um espectro de doença conhecido como COVID-19 [1]. Até o momento da apresentação deste caso, 187 milhões de pessoas haviam sido infectadas e 4 milhões haviam morrido em decorrência da COVID-19 [2]. O surgimento de novas variantes, como a variante Delta [3], aumentou a gravidade da doença, afetando inclusive indivíduos que haviam recebido apenas uma dose da vacina AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19. Houve aparentemente aumento da morbidade e mortalidade a cada nova variante do SARS-CoV-2.

Diversas vacinas emergenciais, incluindo as da Oxford/AstraZeneca, Moderna, Sinopharm COVID-19, BioNTech/Pfizer, Janssen/Johnson & Johnson e Gam-COVID-Vac [Sputnik V], foram desenvolvidas para fornecer imunidade contra o SARS-CoV-2 [4]. Entretanto, essas vacinas não impediram completamente a infecção, mas facilitaram formas mais leves de COVID-19 em indivíduos vacinados. Efeitos adversos acompanharam a vacinação, incluindo dor no local da aplicação, febre, fadiga, paralisia de Bell, Síndrome de Guillain-Barré, miocardite, hemorragias e Síndrome Trombótica Trombocitopênica, relatados após a vacinação contra SARS-CoV-2 [5-9].

Infecções graves mesmo após a vacinação levaram às recomendações de doses de reforço [10]. Uma Infecção Pós-Vacina (Vaccine Breakthrough Infection) é definida como a detecção de RNA ou antígeno do SARS-CoV-2 em uma amostra respiratória coletada mais de quatorze dias após o recebimento de todas as doses recomendadas de uma vacina COVID-19 autorizada pelo FDA. As vacinas injetáveis contra COVID-19 induzem anticorpos circulantes IgM e IgG, mas produzem muito poucos anticorpos IgA nos pontos de entrada do SARS-CoV-2. Uma vacina nasal capaz de gerar anticorpos IgA protetores nos locais de entrada das vias respiratórias superiores, ao redor do anel de Waldeyer [11, 12], teria sido mais eficaz.

O relato de caso descreve um paciente que recebeu duas doses da vacina AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 e desenvolveu trombocitopenia, hemorragia gastrointestinal e pulmonar fatal um dia após a segunda dose. O paciente apresentou PCR negativo para SARS-CoV-2. Os detalhes clínicos e patológicos deste caso são discutidos com base nas informações científicas disponíveis sobre COVID-19, seguindo a realização da autópsia.

2. Relato de Caso

O paciente, um indivíduo de 72 anos, apresentou-se ao hospital com história de uma semana de piora da falta de ar, tosse persistente, hemoptise, dor torácica, fraqueza generalizada e diminuição do apetite. A falta de ar ocorria tanto em repouso quanto ao esforço, e a dor torácica era central, sem irradiação. O paciente não possuía doenças crônicas conhecidas, exceto por quadro de letargia no último ano. Ele havia recebido a primeira dose da vacina AstraZeneca COVID-19 em abril de 2021 e a segunda dose em junho de 2021, um dia antes de apresentar-se ao hospital.

Durante o exame físico, o paciente apresentava icterícia leve, cianose nas extremidades e palidez das mucosas. Ecchimosas foram observadas no lado direito do pescoço, e a pele mostrava sinais de desidratação. Apresentava taquicardia [110/min], pressão arterial de 140/68 mmHg, frequência respiratória de 32/min e temperatura de 36,8°C. A respiração era dificultosa, com narinas manchadas de sangue, sons respiratórios ásperos e entrada de ar diminuída nas zonas médias e inferiores de ambos os pulmões. O abdome estava não doloroso, sem órgãos ou massas palpáveis, com ruídos hidroaéreos audíveis. O paciente estava alerta e totalmente orientado, com fraqueza objetiva leve em todos os membros e reflexo de Babinski negativo. A oximetria de pulso em ar ambiente mostrou SpO₂ de 77%. Foram administrados cristaloídes intravenosos contínuos e oxigênio via cânula nasal, resultando em melhora da SpO₂ para 89-96%. A Tabela 1 apresenta um resumo dos resultados laboratoriais, incluindo hemograma completo, função renal e função hepática, com seus respectivos intervalos de referência.

Tabela 1. Resultados laboratoriais com valores de referência para hemograma completo, função renal e função hepática.

Exame	Resultado	Intervalo de Referência
Contagem de Glóbulos Brancos	$4,47 \times 10^3/\mu\text{L}$	4,00 – 10,00
Contagem de Glóbulos Vermelhos	$3,07 \times 10^6/\mu\text{L}$	4,50 – 5,50
Hemoglobina	8,70 g/dL	13,0 – 17,0

Hematócrito	27,30%	40,0 – 50,0
Volume Corpuscular Médio (VCM)	88,90 fL	83,0 – 101,0
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM)	31,90 g/dL	31,5 – 34,5
Contagem de Plaquetas	$20 \times 10^3/\mu\text{L}$	150,0 – 410,0
Ureia	62,0 mg/dL	16,6 – 48,0
Nitrogênio Ureico Sérico (BUN)	29,0 mg/dL	8,0 – 23,0
Creatinina	1,40 mg/dL	0,70 – 1,20
Sódio	133,0 mmol/L	136,0 – 145,0
Potássio	4,93 mmol/L	3,40 – 4,50
Cloreto	98,70 mmol/L	98,0 – 107,0
Albumina	4,00 g/dL	3,50 – 5,20
Proteínas Totais	7,20 g/dL	6,40 – 8,30
Alanina Aminotransferase (ALT)	13,0 U/L	0,0 – 41,0
Aspartato Aminotransferase (AST)	54,0 U/L	0,0 – 40,0
Bilirrubina Direta	0,54 mg/dL	0,0 – 0,20
Bilirrubina Total	1,65 mg/dL	0,0 – 1,20
Gama-Glutamil Transferase (GGT)	57,0 U/L	0,0 – 60,0
Fosfatase Alcalina	122,0 U/L	40,0 – 129,0
Cálcio	9,40 mg/dL	8,80 – 10,20
Fósforo	4,60 mg/dL	2,50 – 4,50
Magnésio	2,00 mg/dL	1,60 – 2,40
Tempo de Protrombina (TP)	14,70 s	10,0 – 12,0
Tempo Parcial de Tromboplastina (TTPa)	26,10 s	28,0 – 32,0
Razão Normalizada Internacional (INR)	1,29	1,50 – 2,50
D-Dímero	2500 ng/mL	200 – 500

O exame de esfregaço sanguíneo do paciente revelou policromasia com aumento de reticulócitos e diminuição de plaquetas. Infelizmente, o teste ELISA de PF4 para Trombocitopenia Induzida por Heparina (HIT) não estava disponível. O exame de swab nasofaríngeo para SARS-CoV-2, realizado na admissão utilizando o teste em tempo real RT-PCR Xpert Xpress SARS-CoV-2, apresentou resultado negativo. Os exames de imagem demonstraram achados significativos. A radiografia de tórax mostrou infiltrados pulmonares bilaterais com consolidação, enquanto a tomografia computadorizada do tórax revelou infiltrados alveolares difusas e irregulares bilaterais, principalmente nos lobos inferiores, juntamente com atelectasia basal bilateral.

Tragicamente, imediatamente após a realização da tomografia, o paciente sofreu uma parada cardiorrespiratória e não pôde ser ressuscitado, apesar de várias tentativas. Os diagnósticos clínicos considerados foram COVID-19 com PCR negativa associada a embolia pulmonar, desidratação e Trombocitopenia Imune Trombótica Induzida por Vacina (VITT).

2.1 Achados da Autópsia

A autópsia, realizada três dias após o óbito do paciente, revelou diversos achados significativos sobre seu estado clínico. O corpo apresentava palidez, icterícia leve, cianose das extremidades e equimoses no lado direito do pescoço. Foi observada lividez nas

costas. O cérebro estava edemaciado, pesando 1520 g, sem evidência de trombose do seio sagital, hemorragia cerebral ou infarto. Os pulmões estavam marcadamente pesados: esquerdo 1480 g (referência: 583 ± 216 g) e direito 1640 g (referência: 663 ± 239 g). Apresentavam consolidação e coloração vermelho-hemorrágica intensa. Múltiplos pequenos nódulos brancos foram observados em ambas as superfícies pleurais. Foi identificada embolia pulmonar em vasos periféricos, porém nenhum tumor brônquico foi detectado. Os linfonodos paratraqueais e brônquicos não estavam aumentados.

O coração apresentava superfície epicárdica sem alterações significativas, com as três artérias coronárias périas e livres de placas ateromatosas. Pesava 420 g (referência: 365 ± 71 g) e apresentou área focal de infarto ou lesão aguda no muro posterior do ventrículo esquerdo. A parede do ventrículo esquerdo média 10 mm de espessura (referência: 10,5–12,5 mm). As circunferências das válvulas cardíacas eram: mitral 130 mm (referência: 92–98 mm), aórtica 80 mm (referência: 81–85 mm), tricúspide 110 mm (referência: 114–118 mm) e pulmonar 80 mm (referência: 72–75 mm). A parede do ventrículo direito média 2 mm (referência: 3,5–4,0 mm).

O baço estava aumentado e congesto, pesando 300 g (referência: 156 ± 87 g). O fígado pesava 2040 g (referência: 1677 ± 396 g) e apresentava coloração pálida. Aproximadamente 400 mL de sangue foram encontrados no estômago, sem evidência de úlceras pépticas ou gástricas ou neoplasias. Havia sangue também no intestino delgado e grosso, sem tumores detectáveis. Os rins estavam pálidos e edemaciados, pesando 160 g (esquerdo; referência: 160 ± 41 g) e 120 g (direito; referência: 162 ± 39 g), sem tumores renais observáveis. As duas glândulas adrenais pesavam aproximadamente 15 g cada (referência: 8,3–16,7 g) e apresentavam estrutura normal. Os intervalos de referência para pesos dos órgãos basearam-se em padrões de autópsia em adultos [13].

O diagnóstico provisório incluiu choque hipovolêmico secundário a hemorragias gastrointestinais e pulmonares decorrentes de trombocitopenia, embolia pulmonar e câncer de pulmão metastático. Também foi identificado infarto agudo do miocárdio com insuficiência do ventrículo esquerdo. Considerando a administração recente da vacina AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19, a possibilidade de trombocitopenia imune induzida por vacina com hemorragia e microtrombose foi considerada.

2.2 Histologia

A patologia pulmonar revelou alterações semelhantes às observadas em COVID-19. Foi identificada trombose na microcirculação dos pulmões e da árvore brônquica, com formação de trombos originando-se dentro das paredes dos microvasos, entre as células endoteliais e a membrana basal, em vez de dentro de seus lúmens. Microtrombos de fibrina estavam presentes nos capilares alveolares, e o interstício pulmonar apresentava alargamento com depósitos de fibrina. Fibrina também foi observada nos alvéolos em áreas focais (Figura 1). Houve tromboembolismo pulmonar em vasos de grande e médio calibre. Observou-se trombose nos Vasa externa e interna dos grandes e médios vasos pulmonares (Figura 2).

Depósitos de fibrina também estavam presentes na adventícia dos grandes e médios vasos pulmonares e na região peribronquiolar. Não houve proliferação dos pneumócitos tipo 1 ou tipo 2. Áreas de atelectasia secundária e alterações enfisematosas também estavam presentes. Foi observada hemorragia alveolar difusa, bem como carcinoma de próstata metastático de células espumosas na pleura, em pequenos vasos pulmonares e alvéolos (Figura 3). Não houve infiltrados celulares inflamatórios nos alvéolos.

A patologia do miocárdio revelou alterações compatíveis com a patologia de COVID-19. Foi observada trombose na microcirculação, originando-se dentro das paredes dos vasos, entre as células endoteliais e a membrana basal. Na parede posterior do ventrículo esquerdo, onde na autópsia foi observada lesão/infarto miocárdico macroscópico, houve ruptura de vasos da microcirculação trombosada e acúmulo de fibrina entre as fibras miocárdicas.

Figura 1. H&E ×200 mostrando trombose capilar alveolar (A) e hemorragia alveolar (B).

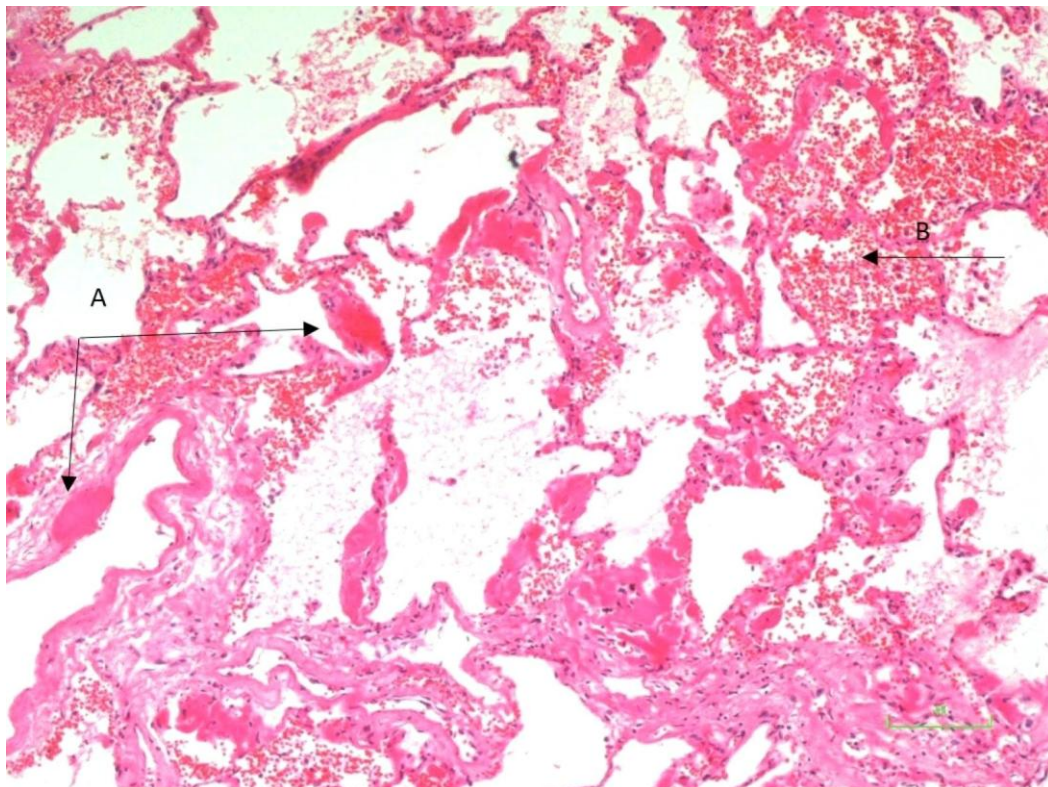


Figura 2. H&E ×200 mostrando êmbolos tumorais em pequena artéria pulmonar (A) e trombo nos vasa interna (B) e externa (C), juntamente com carcinoma metastático alveolar e capilar (D).

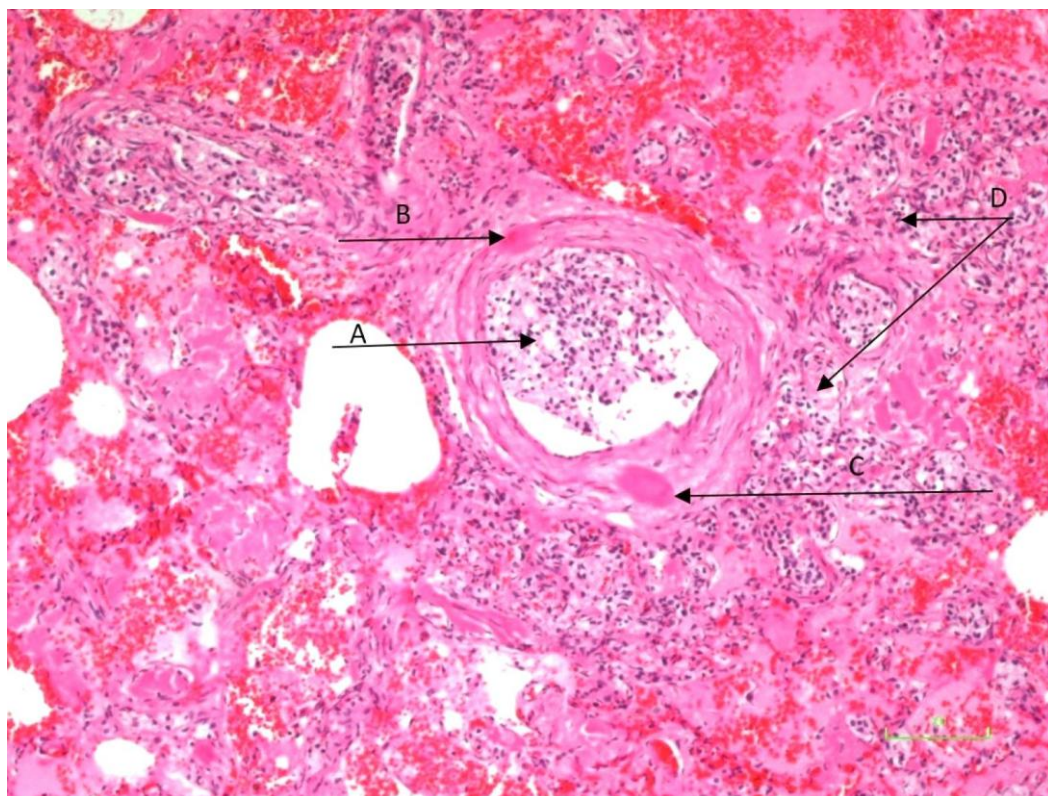
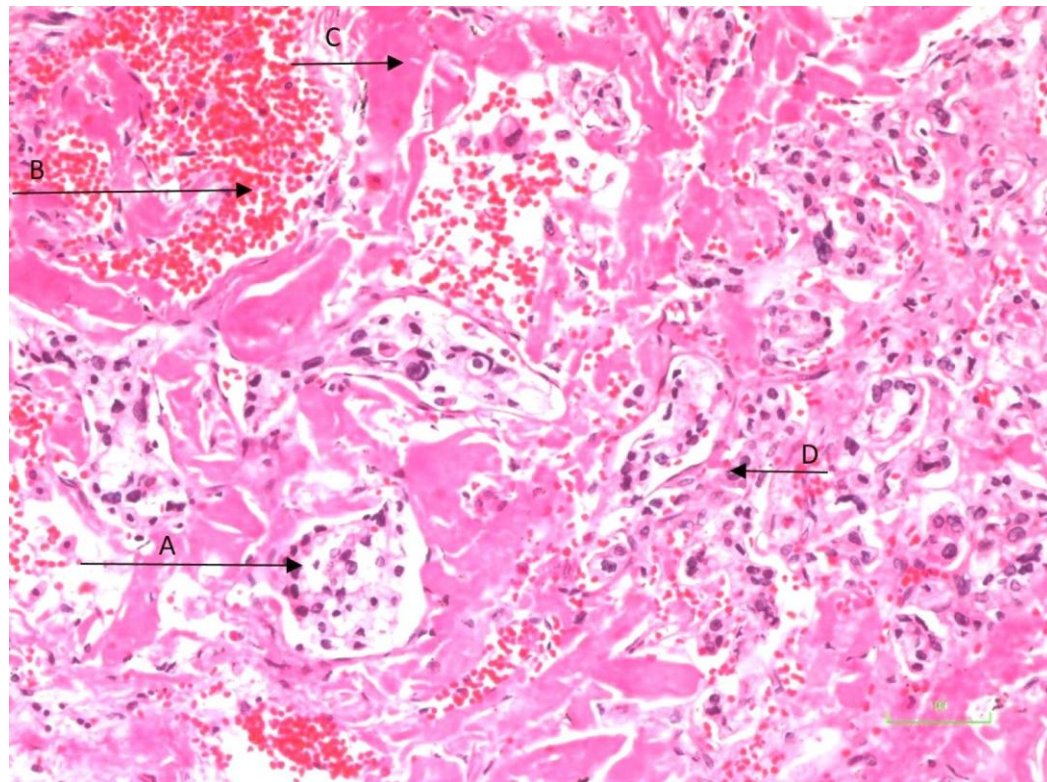


Figura 3. H&E $\times 200$ mostrando trombose de fibrina em capilares alveolares (A), hemorragia alveolar (B) e câncer metastático nos alvéolos (C) e nos capilares alveolares (D).



Notavelmente, não foram observadas alterações típicas de infarto agudo do miocárdio, como ondulação das fibras miocárdicas, necrose em faixa de contração ou infiltrado agudo de células inflamatórias. Estes achados são indicativos da patologia associada à COVID-19 nas áreas representadas macroscopicamente como infarto/lesão miocárdica (Figura 4).

O exame microscópico dos rins revelou microtrombose nos vasos intersticiais renais. O baço apresentou evidência de hemorragia, congestão dos sinusoides e áreas de hematopoiese extramedular. No fígado, também foram observadas congestão sinusoidal e hematopoiese extramedular (Figura 5). Além disso, pequenos aglomerados de células de carcinoma prostático foram identificados nos sinusoides hepáticos. O exame do trato gastrointestinal revelou hemorragia difusa em todos os níveis do sistema.

Seções da costela mostraram quase substituição completa da medula óssea por adenocarcinoma prostático de células espumosas, com alguns focos isolados de normoblastos. Megacariócitos não foram identificados. A coloração imunohistoquímica para carcinoma prostático foi positiva para o antígeno específico da próstata (PSA) (Figuras 6 e 7). O exame do cérebro não revelou evidência de trombose dos seios venosos cerebrais; entretanto, observou-se edema e congestão cerebral, juntamente com áreas focais de hemorragia.

3. Discussão

Os achados da autópsia identificam alterações patológicas significativas nos pulmões do paciente. A presença de depósitos de fibrina na adventícia de vasos pulmonares de grande e médio calibre, bem como na região peribronquiolar, sugere envolvimento vascular extenso. A ausência de proliferação dos pneumócitos alveolares tipo 1 ou tipo 2 indica que não houve resposta regenerativa no epitélio alveolar. Além disso, as áreas de

atelectasia secundária e alterações enfisematosas apontam para comprometimento da função pulmonar. As hemorragias alveolares difusas e o carcinoma prostático metastático de células espumosas encontrados na pleura e em pequenos vasos pulmonares e alvéolos ressaltam ainda mais a gravidade do quadro clínico do paciente. A ausência de infiltrado celular inflamatório nos alvéolos sugere que as hemorragias e os depósitos metastáticos não estavam acompanhados de resposta inflamatória.

Figura 4. H&E $\times 200$ mostrando, na parede posterior do ventrículo esquerdo com infarto/lesão miocárdica macroscópica observada na autópsia, células endoteliais das vênulas do miocárdio (A), trombo na parede do vaso (B) entre as células endoteliais e a membrana basal, e fibrina no interstício miocárdico envolvendo as fibras miocárdicas (C).

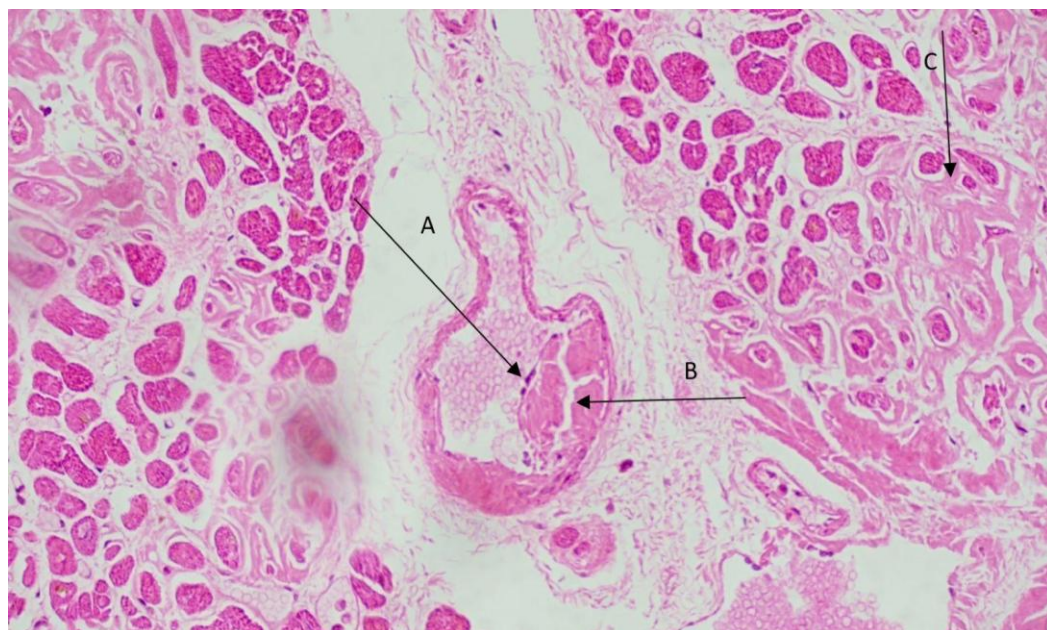


Figura 5. H&E $\times 200$ mostrando fígado com hematopoiese extramedular (A).

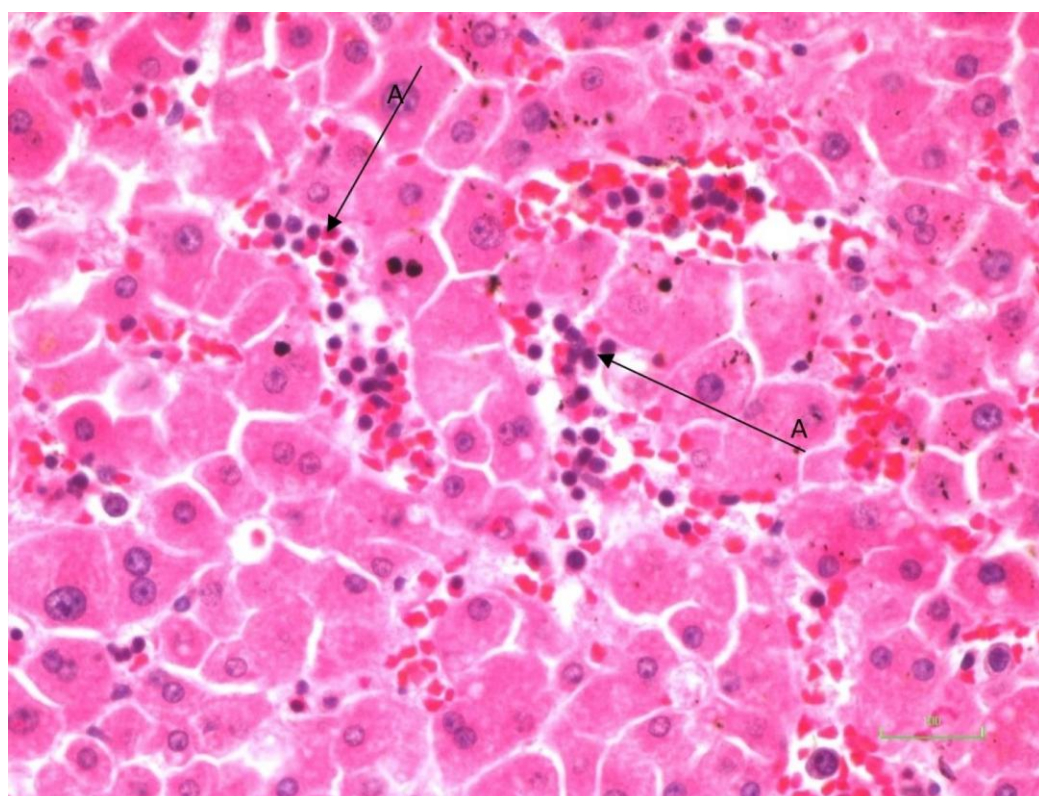


Figura 6. H&E ×200 mostrando medula óssea substituída por câncer metastático (A).

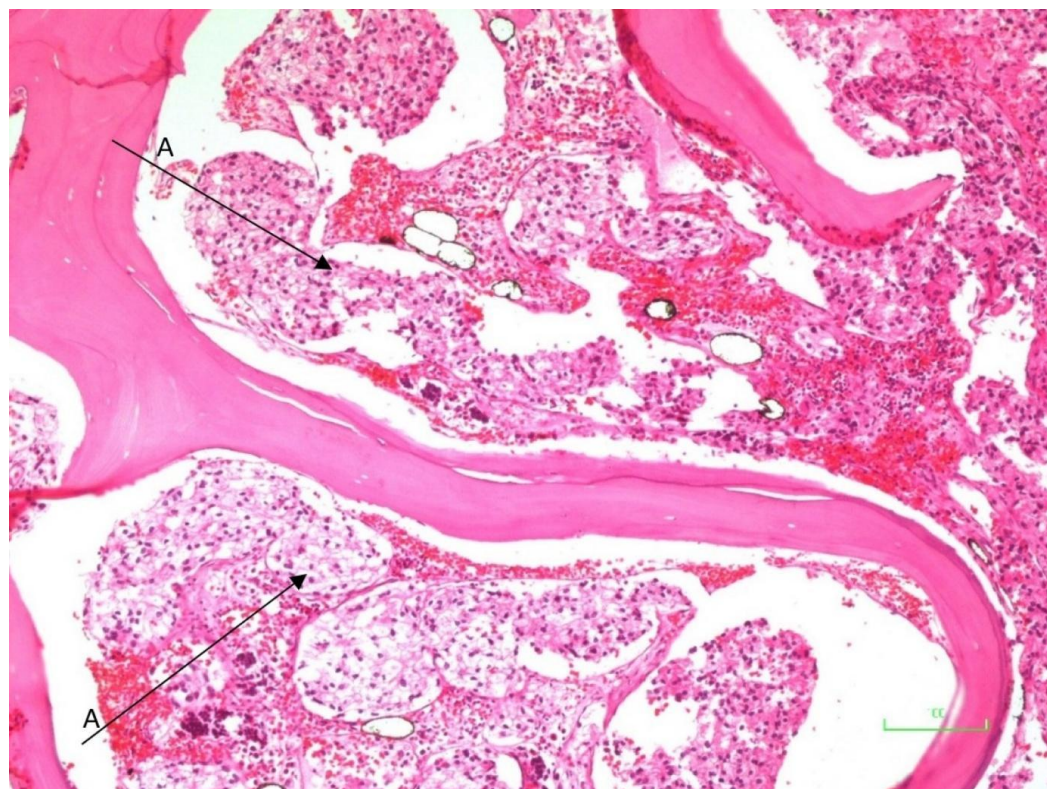
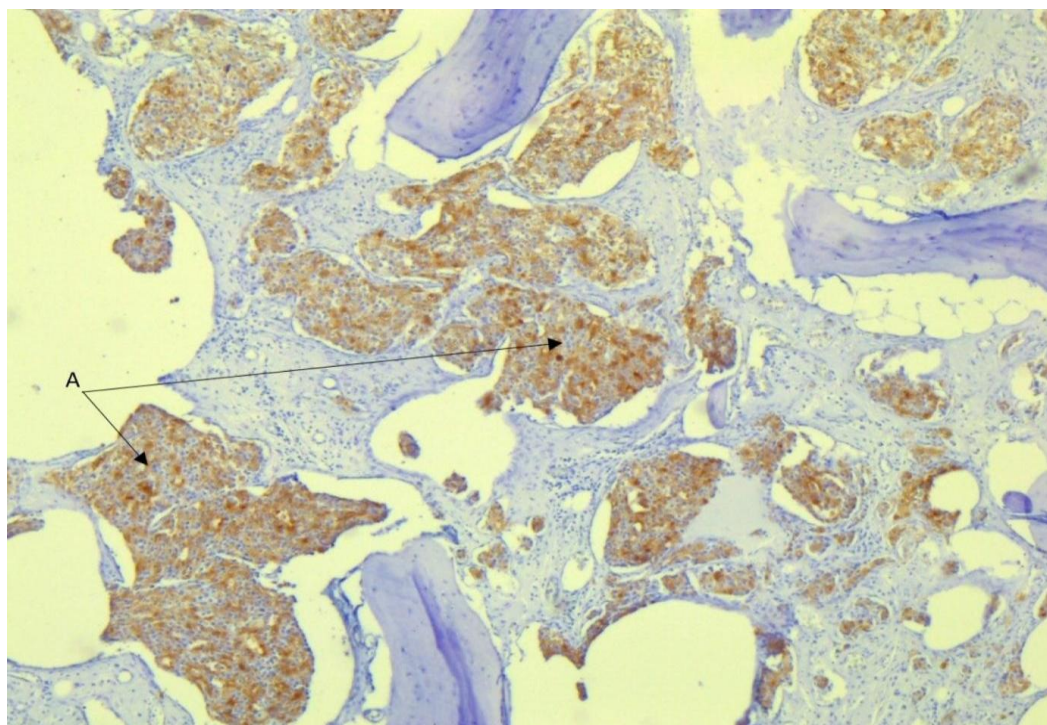


Figura 7. PSA ×200 mostrando câncer na medula óssea com coloração positiva para antígeno específico da próstata (PSA) (A).



Vários outros aspectos importantes, comuns ao SARS-CoV-2, à COVID-19, à vacina vetorizada por adenovírus e ao câncer de próstata avançado, foram destacados neste caso.

A combinação da patologia pulmonar e cardíaca associada à COVID-19, hemorragias agudas pulmonares e gastrointestinais, e câncer de próstata metastático para pulmão e medula óssea, todos em relação à administração de duas doses da vacina AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19, apresenta um cenário único e desafiador de interação complexa entre diversas condições médicas. Os diagnósticos diferenciais associados a este caso são apresentados a seguir.

3.1 Câncer de Próstata Metastático, Estados Hipercoaguláveis, Púrpura Trombocitopênica Trombótica, Trombocitopenia Imune Induzida por Tumor (VITT), Microangiopatia Tumoral Pulmonar e Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD)

O paciente apresentava câncer de próstata metastático que infiltrava a medula óssea, causando anemia e trombocitopenia. Essa infiltração resultou em hematopoiese extramedular no fígado e no baço como mecanismo compensatório [14]. O avanço metastático do câncer de próstata para a medula óssea foi gradual, ocorrendo ao longo de um período prolongado, e explicaria a anemia, a trombocitopenia e a letargia do paciente ao longo de um ano [15,16]. Barisas et al. [17], em seu estudo sobre “Hematopoiese extramedular em câncer”, identificaram fatores que estimulam o desenvolvimento de células mieloides que suprimem o sistema imunológico e favorecem o crescimento tumoral, sugerindo potenciais novas abordagens terapêuticas para o câncer.

O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais comum entre a população masculina em todo o mundo [18], com alta prevalência entre os tobagueanos nas Índias Ocidentais [19,20]. O crescimento é insidioso e frequentemente diagnosticado em estágio avançado, seja pelo PSA sérico ou na autópsia, como no caso em discussão. Estados hipercoaguláveis são comuns em pacientes com câncer e podem resultar em tromboembolismo pulmonar potencialmente fatal. A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (TTP) é uma das manifestações desses estados hipercoaguláveis. O câncer de próstata metastático na medula óssea pode mimetizar a TTP, conforme relatado na literatura. O caso em discussão assemelha-se ao descrito por Griffin e Jaglal [21], no qual o câncer de próstata metastático apresentou-se como TTP.

O exame de sangue periférico mostrou eritroblastose e plaquetas diminuídas, indicando estresse da medula óssea. A imuno-histoquímica das metástases na medula óssea revelou que o tumor primário era o câncer de próstata. Este paciente apresentava câncer de próstata avançado e havia recebido a vacina AstraZeneca. Suas metástases na medula óssea, descobertas na autópsia, foram um fator importante para a trombocitopenia e a diátese hemorrágica subsequente.

A trombocitopenia imune tem sido associada a tumores sólidos como o carcinoma de próstata [22], geralmente respondendo à terapia com corticosteroides. Os clínicos devem estar atentos à anemia e à diminuição das contagens plaquetárias como sinais precoces de trombocitopenia imunomediada em pacientes com tumores sólidos [23]. Em tais pacientes com trombocitopenia imune induzida por tumor, o risco de hemorragias, tromboembolismo arterial ou trombose venosa é aumentado. Portanto, em pacientes idosos que receberam a vacina AstraZeneca contra COVID-19 e apresentam trombocitopenia, é essencial investigar e excluir tumores sólidos, além das causas conhecidas de trombocitopenia, antes de diagnosticar Trombocitopenia Imune Trombótica Induzida por Vacina [24-26].

O paciente também apresentava câncer de próstata metastático nos pulmões, levando à Microangiopatia Tumoral Pulmonar (PTTM) [27,28], associada à hipóxia, descompensação pulmonar aguda e hipertensão pulmonar. A síndrome é rapidamente fatal e representa desafios para diagnóstico pré-morte, especialmente no contexto da patologia pulmonar associada à COVID-19 [29,30]. A coagulação intravascular disseminada, frequentemente ligada a carcinomas metastáticos, também pode explicar a trombose microvascular, trombocitopenia e hemorragia observadas na microscopia pulmonar do paciente [31].

A COVID-19 pode, de fato, apresentar uma variedade de patologias, e essa complexidade tende a se intensificar em pacientes idosos com múltiplas comorbidades. Os clínicos precisam ser vigilantes e considerar a possibilidade de patologias coexistentes ao diagnosticar e tratar pacientes idosos com COVID-19, garantindo assim um cuidado abrangente e melhores desfechos para essa população vulnerável.

3.2 Proteína spike do SARS-CoV-2. Proteína spike da vacina ChAdOx1 nCoV-19. Trombocitopenia trombótica imune induzida por vacina

O vírus SARS-CoV-2, responsável pela COVID-19, causa sua patogênese ao entrar nas vias aéreas superiores do hospedeiro por meio da interação de sua proteína spike (proteína S) com os receptores ACE2 nas células-alvo [32]. A replicação viral no epitélio das vias aéreas superiores, a viremia e as citocinas produzidas e liberadas na circulação durante a interação proteína spike/ACE2 desencadeiam disfunção endotelial. Essa disfunção provoca permeabilidade microvascular, com o plasma interagindo com pericitos sub-luminais, gerando trombose sistêmica nos sistemas microvasculares, característica marcante da COVID-19 [33, 34].

As vacinas contra o SARS-CoV-2 foram, portanto, desenvolvidas para produzir a proteína S nativa (proteína spike) como agente principal, a fim de induzir imunidade contra o SARS-CoV-2 [35]. A vacina contra coronavírus da AstraZeneca, conhecida como ChAdOx1 nCoV-19, é uma vacina desenvolvida contra o SARS-CoV-2 pela Universidade de Oxford em parceria com a empresa britânico-sueca AstraZeneca. A equipe Oxford-AstraZeneca utilizou uma versão modificada de um adenovírus de chimpanzé, conhecido como ChAdOx1, modificando seu material genético de DNA para produzir a proteína spike do SARS-CoV-2. Esse adenovírus modificado, quando injetado no hospedeiro humano, produz proteínas spike do SARS-CoV-2 contra as quais a imunidade é gerada [36,37].

Um grande ensaio clínico mostrou que a vacina ofereceu forte proteção, com eficácia geral de 70,4% após duas doses e proteção de 64,1% após pelo menos uma dose padrão, contra doença sintomática, sem preocupações de segurança. No entanto, há pouca proteção contra replicação viral e eliminação do vírus nas vias aéreas superiores devido à falta de uma resposta imune local vibrante de IgA, indicando risco de transmissão do vírus por indivíduos vacinados [37,38].

Efeitos adversos, tanto leves quanto graves, foram relatados após a administração desta vacina. Dor no local da injeção, cansaço, cefaleia, dor muscular, febre e calafrios são efeitos temporários leves, que duram de um a dois dias após a vacinação. Trombocitopenia com sintomas hemorrágicos após vacinação com Pfizer e Moderna contra SARS-CoV-2 foram relatadas [39]. A Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS) ou VITT, efeito adverso mais grave, foi relatada após administração da vacina ChAdOx1 nCoV-19. Essa síndrome ocorre classicamente cerca de 42 dias após a vacinação com AstraZeneca, produzindo trombose arterial ou venosa, frequentemente cerebral ou abdominal, trombocitopenia e teste ELISA PF-4 "HIT" positivo (trombocitopenia induzida por heparina). A incidência dessa complicação é rara, e desfechos graves, incluindo óbito, podem ocorrer [40-42].

Cefaleias intensas, alterações visuais, dor abdominal, náusea e vômitos, dor nas costas, dispneia, dor e/ou inchaço nas pernas, petéquias, facilidade para hematomas ou sangramentos podem indicar Síndrome de Trombose com Trombocitopenia pós-vacinação. O paciente em questão apresentou algumas características clínicas semelhantes à Trombocitopenia Trombótica após vacinação com ChAdOx1 nCoV-19, com histórico de uma semana de falta de ar, tosse, dor torácica, fraqueza generalizada, diminuição do apetite, hemoptise, epistaxe, equimoses no lado do pescoço e D-dímero elevado. Essas características clínicas, juntamente com trombocitopenia e hemorragia pulmonar e gastrointestinal maciça, ocorrendo 65 dias após a primeira dose da vacina AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-

19, sugeriram suspeita clínica de Síndrome de Trombocitopenia Trombótica relacionada à vacina, embora o teste ELISA PF4 “HIT” para VITT não tenha sido realizado devido à indisponibilidade. Trombocitopenia de moderada a grave e complicações trombóticas em locais incomuns, iniciando 1 a 2 semanas após a vacinação contra SARS-CoV-2 com ChAdOx1 nCoV-19, sugerem um distúrbio semelhante à trombocitopenia induzida por heparina grave [43]. Esse distúrbio pró-trombótico ocorre devido a anticorpos ativadores de plaquetas contra o fator plaquetário 4 (PF4).

As principais características pós-vacinação do VITT são a ocorrência de trombose venosa em locais incomuns (cerebral e abdominal) e a presença concomitante de sintomas hemorrágicos associados a trombocitopenia grave, frequentemente acompanhada de sinais laboratoriais de coagulopatia consumptiva, com fibrinogênio plasmático baixo e níveis extremamente elevados de D-dímero. Pomara et al. [44], em seu manuscrito “Post-mortem Findings in vaccine induced thrombotic thrombocytopenia”, mostraram que as oclusões trombóticas vasculares ocorreram não apenas no cérebro e intestinos, mas também na microcirculação de múltiplos órgãos, incluindo pulmões, coração, fígado, rins e membros, semelhantes às observadas no caso em discussão. Kowarz et al. [45] propuseram um mecanismo imunológico para a trombocitopenia trombótica imune induzida por vacina após vacinação com vacinas baseadas em vetor adenoviral. Segundo seu estudo, a trombose pode ocorrer em qualquer local do corpo humano onde receptores ACE2 estejam expressos, após vacinação com vacinas baseadas em vetor adenoviral.

Embora a Trombocitopenia Trombótica pós-vacinação com ChAdOx1 nCoV-19 (VITT) tenha sido considerada no diagnóstico do caso em discussão, os achados de câncer de próstata metastático para pulmão e medula óssea no exame post-mortem foram significativos. Esses achados explicam a trombocitopenia e a trombose da microcirculação pulmonar observadas no paciente. A autópsia neste caso serviu como importante ferramenta diagnóstica, esclarecendo a causa subjacente dos sintomas do paciente.

3.3 Vacina com vetor adenoviral, proteína spike, trombose e trombocitopenia

Existem muitas observações emergentes e teorias sobre a vacina com vetor adenoviral, sua proteína spike e eventos adversos pós-vacinação. A proteína spike da vacina com vetor adenoviral é projetada para induzir imunidade contra o SARS-CoV-2 [36, 37]. Proteína spike recombinante foi identificada no sangue de indivíduos vacinados, sugerindo que a proteína spike da vacina pode ser liberada na circulação sanguínea e causar efeitos adversos transitórios. Teoricamente, ela também pode causar patologias semelhantes às do SARS-CoV-2, conhecido como “efeito spike” [46-48]. Isso inclui a possibilidade de trombose microvascular devido à interação da proteína spike com células ACE2.

Zhang et al. [49] postularam em seu estudo que o SARS-CoV-2 se liga a receptores ACE2 nas plaquetas para aumentar a trombose na COVID-19. É provável, então, que o SARS-CoV-2 ou sua proteína spike possam interagir diretamente com as plaquetas e ativá-las, possivelmente sendo o principal mecanismo para complicações trombóticas em casos moderados a graves de COVID-19 ou em VITT. Chamling et al. [50], em seu artigo, descreveram três pacientes com miocardite/lesão miocárdica pós-vacinação contra COVID-19, utilizando Ressonância Magnética Cardiovascular e outras modalidades. Nenhum desses pacientes estava positivo para COVID-19. A distribuição da miocardite/lesão miocárdica observada foi “não isquêmica”, semelhante ao padrão observado em ‘A fisiopatologia cardíaca da COVID-19’, caracterizada por trombose da microcirculação do miocárdio [34] [Figura 4]. Um possível mecanismo para essa lesão miocárdica observada na COVID-19 é a interação entre a proteína Spike do SARS-CoV-2 e os receptores ACE2 cardíacos em pericitos microvasculares [51], levando à trombose do sistema microvascular miocárdico e produzindo “lesão do tipo não isquêmico” nos miócitos.

Broyna et al. [52] detectaram proteína spike recombinante no sangue de indivíduos vacinados contra SARS-CoV-2. Devaux et al. [53] postularam que, após a vacinação contra COVID-19, uma quantidade significativa de proteína spike da vacina pode ser liberada

temporariamente na circulação sanguínea, levando a efeitos adversos transitórios por um mecanismo de mimetismo molecular [48]. Kowarz et al. [45], em sua pesquisa, forneceram evidências de que reações de splicing em vacinas baseadas em adenovírus resultam na secreção de variantes truncadas da Spike, fornecendo um mecanismo potencial para eventos tromboembólicos relatados após vacinação com adenovírus. Com base em seus dados de splicing, variantes de proteína Spike ancoradas na membrana e solúveis secretadas são produzidas após a vacinação. As variantes solúveis da Spike são disseminadas pelo sistema vascular e podem se concentrar em células endoteliais que expressam ACE2 em sua superfície. Essas Spike ligadas ao ACE2 tornam-se então alvo de anticorpos anti-Spike gerados após a vacinação, com potencial para desencadear citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos e citotoxicidade dependente de complemento – e/ou reações inflamatórias mediadas pelo CDC, ambas podendo servir como pontos iniciais para a formação de trombos. Dessa forma, tromboes podem ocorrer em qualquer local do corpo humano onde o ACE2 esteja expresso.

É possível que a miocardite/lesão miocárdica observada por Charmling et al. [50] e a microtrombose observada por Pomara et al. [44] em seus achados post-mortem de trombocitopenia trombótica induzida por vacina em pacientes pós-vacinação contra COVID-19, tenha sido devido a uma “síndrome de mimetismo de COVID-19 induzida por vacina”, como postulado por Kowarz et al. [45]. Teoria e evidência trabalham juntas para entender descobertas científicas: evidências de observações e experimentos fornecem a base, enquanto teorias oferecem explicações abrangentes que são testadas e modificadas repetidamente com base em novas evidências. Esse processo é dinâmico, pois evidências podem apoiar, contradizer ou levar ao refinamento de teorias, garantindo que o conhecimento científico seja confiável e autocorretivo.

A pesquisa contínua e a vigilância são essenciais para compreender os mecanismos subjacentes desses eventos adversos pós-vacinação contra COVID-19 e desenvolver estratégias para minimizar sua ocorrência [54]. Permanece sem resposta a questão sobre qual papel, se algum, as duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19 desempenharam na trombose do sistema microvascular do paciente em discussão. Essa teoria da fisiopatologia na síndrome de mimetismo de COVID-19 induzida por vacina não invalida de forma alguma a utilidade da vacina AstraZeneca na COVID-19, que salvou muito mais vidas do que causou efeitos adversos. Esses mecanismos destacam a complexidade da trombose induzida por vacinas e a necessidade de pesquisa contínua para compreender e mitigar plenamente esses eventos adversos [55].

A trombocitopenia tem sido consistentemente relatada após a administração de vetor de transferência genética adenoviral [56-58]. O adenovírus ativa plaquetas e promove a coagulação sanguínea [59]. Em animais de laboratório, a administração intravenosa de adenovírus recombinantes causa trombocitopenia, anemia e eritroblastose [60]. Trombocitopenia, anemia, hematopoese extramedular e eritroblastose foram observadas em nossos pacientes. Postula-se que o fator de von Willebrand (VWF) e a P-selectina estão criticamente envolvidos em uma complexa interação plaqueta-leucócito-endotélio, resultando em ativação plaquetária e depuração acelerada de plaquetas pelo sistema reticuloendotelial, resultando em trombocitopenia após a administração de adenovírus [58].

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contém o vetor adenoviral de sítio deficiente em replicação ChAdOx1 [61]. A administração de vacinas com vetor adenoviral tem sido associada a efeitos hematológicos raros, porém significativos, incluindo trombocitopenia e trombose. Neste caso, o vetor ChAdOx1 pode ter contribuído para a trombocitopenia, trombose e eritroblastose do paciente. Pesquisas adicionais são necessárias para investigar associações potenciais entre vacinas com vetor adenoviral e anormalidades hematológicas, como trombocitopenia, eritroblastose e anemia.

3.4 Teste PCR Xpert Xpress falso-negativo para SARS-CoV-2

Embora o paciente em discussão tenha apresentado resultado negativo no teste PCR Xpert Xpress de swab nasofaríngeo para COVID-19, o quadro clínico à apresentação e a microangiopatia trombótica pulmonar, renal e cardíaca observada na autópsia sugeriam fortemente que o paciente tinha COVID-19. A trombose dos sistemas microvasculares, com trombose originando-se entre as células endoteliais e a membrana basal, e não a partir do lúmen vascular, é a marca registrada da COVID-19, demonstrada nos achados patológicos do paciente em discussão [62]. Resultados falsos-negativos em testes de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR), na presença de evidências clínicas, radiológicas e patológicas fortes de COVID-19, já foram relatados. Isso pode ocorrer devido à coleta inadequada, carga viral baixa ou à sensibilidade do teste PCR [63-67].

O diagnóstico de COVID-19 pode ser feito com grande precisão com o uso da tomografia computadorizada (TC). A TC, se utilizada junto à apresentação clínica e aos testes sorológicos para SARS-CoV-2, é mais precisa e elimina falsos positivos em casos de COVID-19 com PCR negativo [68]. Portanto, surge a questão se o paciente em discussão poderia ter tido COVID-19 com PCR negativo.

3.5 Coexistência de outras infecções virais durante a pandemia de SARS-CoV-2

O teste molecular rápido PCR Xpert Xpress SARS-CoV-2 apresenta especificidade e sensibilidade de 100%, justificando seu uso no diagnóstico da COVID-19, mas não é sensível a outros coronavírus [69,70]. Entretanto, é interessante notar que o coronavírus 229E tem sido associado a microangiopatia trombótica em pulmões, rins e outros órgãos durante a pandemia de COVID-19. Isso levanta a possibilidade de que outro coronavírus ou vírus possa ter sido responsável pela microtrombose no paciente que apresentou resultado negativo no teste PCR Xpert Xpress SARS-CoV-2 [71,72].

O paciente recebeu a primeira dose da vacina contra COVID-19 em abril de 2021 e a segunda dose da vacina AstraZeneca 65 dias depois, em junho de 2021. Ele foi ao hospital um dia após a segunda dose da vacina e faleceu no dia da apresentação. A apresentação clínica do paciente sugeria uma possível infecção por COVID-19 contraída em junho de 2021, cerca de sete a dez dias antes da internação. Qual papel, se houver, a vacina AstraZeneca ChAdOx1 desempenhou na microtrombose pulmonar, renal e cardíaca no caso em discussão permanece sem resposta. Isso destaca a complexidade de diagnosticar condições no contexto da pandemia de COVID-19 e da vacinação, em que os sintomas podem se sobrepor e confundir o quadro clínico.

3.6 Infecções de avanço (breakthrough infections) em pacientes vacinados durante a COVID-19

Durante a apresentação do paciente em 2021, uma segunda onda de COVID-19 afetava os cidadãos de Trinidad e Tobago, causada por uma cepa de SARS-CoV-2 com maior patogenicidade do que a cepa de 2020 [73,74]. Muito provavelmente tratava-se da variante Delta do SARS-CoV-2, que apresentou maior morbidade e mortalidade globalmente [75]. É possível que, para o paciente em discussão, a primeira dose da vacinação contra SARS-CoV-2 não tenha oferecido proteção contra a variante Delta, embora tenha sido relatado que “em análises exploratórias, uma dose padrão única de ChAdOx1 nCoV-19 teve uma eficácia de 76,0% contra COVID-19 sintomática nos primeiros 90 dias” [76].

É possível que o paciente tenha apresentado uma infecção de avanço (breakthrough infection). Estudos mostram que, em indivíduos que não haviam sido previamente infectados com SARS-CoV-2, uma única dose das vacinas Pfizer ou AstraZeneca quase não induziu anticorpos neutralizantes contra a variante Delta. Uma única dose de Pfizer ou AstraZeneca foi pouco ou nada eficiente contra as variantes Beta e Delta [3,77]. Isso foi motivo de preocupação séria para indivíduos que haviam recebido apenas a primeira dose da vacina ChAdOx1 nCoV-19 e aguardavam a segunda dose. Esses indivíduos

permaneceram relativamente desprotegidos e vulneráveis contra a variante Delta até receberem a segunda dose. Estudos adicionais são necessários para avaliar a eficácia da vacina AstraZeneca COVID-19 contra novas variantes do SARS-CoV-2.

A incidência real de infecção de avanço e sua fisiopatologia continuaram a ser objeto de muitas discussões, especialmente durante a pandemia com a variante Delta. Em um estudo relatado por Gopinath et al. [78], variantes Delta corresponderam ao maior número de BTIs [96%], seguidas pela Alpha [0,94%]. As infecções de avanço foram associadas a baixos níveis de anticorpos neutralizantes e alta carga viral [78]. A infecção de avanço induz diferentes respostas imunes dependendo do histórico prévio de vacinação e infecção [79]. A proteína Spike do SARS-CoV-2 é responsável pela doença COVID-19 e está implicada nas sequelas da COVID-19, nomeadamente a síndrome longa [80-84].

3.7 Existe uma relação entre a proteína spike e a infecção de avanço?

Doses de reforço da vacina AstraZeneca SARS-CoV-2, contendo múltiplas variantes da proteína spike, foram recomendadas para melhorar a eficácia das vacinas com vetor adenoviral [85,86] e reduzir a ocorrência de infecção de avanço. Um estudo recente conduzido por Tarek et al. [87] demonstrou que a infecção de avanço efetivamente melhora a resposta global de células T à proteína S em variantes do SARS-CoV-2, complementando o valor da vacinação ao construir uma barreira protetora baseada na resposta adaptativa. Este estudo reforça a importância da pesquisa contínua e da vigilância como ferramentas essenciais para compreender os mecanismos subjacentes da COVID-19 e de suas vacinas.

3.8 Doenças potencialmente exacerbadas pela vacina (Vaccine-Associated Enhanced Diseases – VAED)

O paciente pode ter apresentado Doenças Potencialmente Exacerbadas pela Vacina (VAED), que correspondem a uma apresentação modificada de infecções clínicas em indivíduos expostos a um patógeno selvagem após terem recebido vacinação prévia para o mesmo patógeno. O paciente em discussão pode ter apresentado Doença Respiratória Potencialmente Exacerbada pela Vacina devido à gravidade dos sintomas respiratórios e aos achados patológicos que afetaram predominantemente o trato respiratório inferior [88,89]. A Doença Respiratória Potencialmente Exacerbada pela Vacina é um dos eventos adversos potenciais que podem ocorrer após imunização contra SARS-CoV-2 e subsequente infecção por uma variante selvagem do SARS-CoV-2 [90].

4. Conclusões

As autópsias desempenharam um papel crucial durante a pandemia de COVID-19, servindo como uma ferramenta diagnóstica importante. Elas ajudaram a esclarecer as causas subjacentes dos sintomas e óbitos dos pacientes. Por exemplo, no caso do paciente em discussão, a autópsia revelou câncer de próstata metastático no pulmão e na medula óssea, fornecendo explicações para a trombocitopenia, hemorragia pulmonar fulminante, microtrombose pulmonar e os estados hipercoaguláveis associados ao câncer de próstata avançado.

As autópsias têm sido essenciais para compreender a extensão completa das doenças, especialmente em casos complexos como o apresentado. Elas ajudaram a diferenciar complicações relacionadas à COVID-19 de outras condições subjacentes, como a Doença Respiratória Potencialmente Exacerbada pela Vacina (Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease) e a Microangiopatia Tromboembólica Pulmonar por Tumor (Pulmonary Tumour Thrombotic Microangiopathy), que apresentam desafios diagnósticos devido às semelhanças com a COVID-19 grave. Essa diferenciação é vital para um diagnóstico preciso e planejamento do tratamento.

Além disso, as autópsias destacaram a importância de investigar outras causas potenciais dos sintomas, como trombocitopenia, antes de atribuí-los exclusivamente à

COVID-19 ou às vacinas contra a COVID-19. Essa abordagem abrangente garante que os pacientes recebam cuidados adequados e que a comunidade médica obtenha um melhor entendimento da doença e de suas complicações. É lamentável, no entanto, que a grande maioria dos pacientes que sucumbiram à COVID-19 não tenha se beneficiado de uma autópsia, e a maioria foi simplesmente rotulada como tendo morrido devido às complicações da COVID-19 ou aos efeitos adversos das vacinas contra a COVID-19.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: O paciente forneceu consentimento informado por escrito para participação, e o estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Nenhum.

Referência

1. Platto S, Wang Y, Zhou J, Carafoli E. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jan 29;538:14-23. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.087.
2. COVID Live Update: <https://www.worldmeters.info>coronavirus>. Accessed June 1st 2025.
3. Williams SV, Vusirikala A, Ladhani SN, Fernandez Ruiz De Olano E, Iyanger N, Aiano F, Stoker K, Gopal Rao G, John L, Patel B, Andrews N, Dabrera G, Ramsay M, Brown KE, Lopez Bernal J, Saliba V. An outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant in a care home after partial vaccination with a single dose of the COVID-19 vaccine Vaxzevria, London, England, April 2021. *Euro Surveill*. 2021 Jul;26(27). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.27.2100626.
4. Wibawa T. COVID-19 vaccine research and development: ethical issues. *Trop Med Int Health*. 2021 Jan;26(1):14-19. doi: 10.1111/tmi.13503.
5. Colella, G., Orlandi, M. & Cirillo, N. Bell's palsy following COVID-19 vaccination. *J Neurol* 268, 3589–3591 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10462-4>
6. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, Merino J, Hu C, Selvaachandran S, Antonelli M, Murray B, Canas LS, Molteni E, Graham MS, Modat M, Joshi AD, Mangino M, Hammers A, Goodman AL, Chan AT, Wolf J, Steves CJ, Valdes AM, Ourselin S, Spector TD.. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jul;21(7):939-949. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00224-3.
7. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, Broder KR, Gee J, Weintraub E, Shimabukuro T, Scobie HM, Moullia D, Markowitz LE, Wharton M, McNally VV, Romero JR, Talbot HK, Lee GM, Daley MF, Oliver SE. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jul 9;70(27):977-982. doi: 10.15585/mmwr.mm7027e2.
8. Lai CC, Ko WC, Chen CJ, Chen PY, Huang YC, Lee PI, Hsueh PR. COVID-19 vaccines and thrombosis with thrombocytopenia syndrome. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Aug;20(8):1027-1035. doi: 10.1080/14760584.2021.1949294.
9. Finsterer J. Exacerbating Guillain-Barré Syndrome Eight Days after Vector-Based COVID-19 Vaccination. *Case Rep Infect Dis*. 2021 May 8;2021:3619131. doi: 10.1155/2021/3619131.
10. CDC COVID-19 Vaccine Breakthrough Case Investigations Team. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC - United States, January 1-April 30, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 May 28;70(21):792-793. doi: 10.15585/mmwr.mm7021e3.
11. Tiboni M, Casettari L, Illum L. Nasal vaccination against SARS-CoV-2: Synergistic or alternative to intramuscular vaccines? *Int J Pharm*. 2021 Jun 15;603:120686. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120686.
12. Bleier BS, Ramanathan M Jr, Lane AP. COVID-19 Vaccines May Not Prevent Nasal SARS-CoV-2 Infection and Asymptomatic Transmission. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Feb;164(2):305-307. doi: 10.1177/0194599820982633.
13. Adult Autopsy standards. mdhero.com. Accessed June 1 2025.
14. Cenariu D, Iluta S, Zimta AA, Petrushev B, Qian L, Dirzu N, Tomuleasa C, Bumbea H, Zaharie F. Extramedullary Hematopoiesis of the Liver and Spleen. *J Clin Med*. 2021 Dec 13;10(24):5831. doi: 10.3390/jcm10245831. PMID: 34945127; PMCID: PMC8707658.
15. Romero-Laorden N, Jara C, Pinedo F, de la Cruz R, Hernando S, et al. (2015) Macroscopic Extramedullary Hematopoiesis Resembling Hepatic Metastases in Prostate Cancer. *J Cytol Histol* 6: 356. doi:10.4172/2157-7099.1000356)
16. Yang H, He F, Yuan T, Xu W, Cao Z. Clinical features and treatment of bone marrow metastasis. *Oncol Lett*. 2023 Jun 16;26(2):332. doi: 10.3892/ol.2023.13918. PMID: 37415634; PMCID: PMC10320432.
17. Barisas, D.A.G., Choi, K. Extramedullary hematopoiesis in cancer. *Exp Mol Med* 56, 549–558 (2024). <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01192-4>.

18. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019 Apr;10(2):63-89. doi: 10.14740/wjon1191.
19. Bunker CH, Patrick AL, Konety BR, Dhir R, Brufsky AM, Vivas CA, Becich MJ, Trump DL, Kuller LH. High prevalence of screening-detected prostate cancer among Afro-Caribbeans: the Tobago Prostate Cancer Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Aug;11(8):726-9. PMID: 12163325.
20. George D, Paul L, Daisley H. Cancer burden in Tobago W.I. *WIMJ Supplement Vol 71*; April 25-27,2024. O-28, p35 ISSN 2309-5830.)
21. Griffin PT, Jaglal M. Metastatic prostate cancer mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015 Feb 19;125(8):1349. doi: 10.1182/blood-2014-11-608828.
22. Betsch DM, Gray S, Zed SE. A case of metastatic prostate cancer and immune thrombocytopenia. *Curr Oncol*. 2017 Oct;24(5):e434-e436. doi: 10.3747/co.24.3592.
23. Liu X, Liang X, Liang J, Li Y, Wang J. Immune Thrombocytopenia Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Cancer: Case Report and Literature Review. *Front Oncol*. 2020 Dec 7;10:530478. doi:10.3389/fonc.2020.530478.
24. Arepally GM, Ortel TL. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: what we know and do not know. *Blood*. 2021 Jul 29;138(4):293-298. doi: 10.1182/blood.2021012152. Epub 2021 Jun 1. Erratum in: *Blood*. 2023 Feb 16;141(7):808. doi: 10.1182/blood.2022017479.
25. Ziani I, Ibrahim A, Bellouki O, Zaoui Y, Housseini YL, Zouidia F, Sayegh HE, Benslimane L, Nouini Y. Medullary Aplasia Revealing a Metastatic Prostatic Adenocarcinoma. *Case Rep Urol*. 2021 Feb 23;2021:8898130. doi: 10.1155/2021/8898130.
26. Smock KJ, Perkins SL. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol*. 2014 Jun;36(3):269-78. doi: 10.1111/ijlh.12214.
27. McAnearney S, Drain M. A case of pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *Respir Med Case Rep*. 2015 Apr 30;16:7-10. doi: 10.1016/j.rmcr.2015.04.006.
28. Weitz IC. Thrombotic Microangiopathy in Cancer. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Jun;45(4):348-353. doi: 10.1055/s-0039-1687893.
29. Story M, Kwon SK, Robinson R, Fortis S. Acute cor pulmonale due to pulmonary tumour thrombotic microangiopathy from renal cell carcinoma. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr-2017-bcr-219730)
30. Kamada H, Ota H, Terui Y, Sugimura K, Fukui S, Shimokawa H, Takase K. Three cases of pulmonary tumour thrombotic microangiopathy (PTTM): Challenge in antemortem diagnosis using lung perfusion blood volume images by dual-energy computed tomography. *Eur J Radiol Open*. 2020 Jan 28;7:100212. doi: 10.1016/j.ejro.2020.01.001.
31. Schwartzman W, Wilson P, Gray Z, Wang J. Management of Prostate Cancer Associated Disseminated Intravascular Coagulation (DIC): A Multidisciplinary and Individualized Approach [Internet]. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. IntechOpen; 2024. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1008297>]
Shirbhate E, Pandey J, Patel VK, Kamal M, Jawaid T, Gorain B, Kesharwani P, Rajak H. Understanding the role of ACE-2 receptor in pathogenesis of COVID-19 disease: a potential approach for therapeutic intervention. *Pharmacol Rep*. 2021 Dec;73(6):1539-1550. doi: 10.1007/s43440-021-00303-6.
32. Daisley H Jr, Rampersad A, Daisley M, Ramdin A, Acco O, Narinesingh F, Humphrey O. COVID-19: a closer look at the pathology in two autopsied cases. Is the pericyte at the center of the pathological process in COVID-19? *Autops Case Rep*. 2021 May 6;11:e2021262. doi: 10.4322/acr.2021.262.
33. Daisley H, Acco O, Joseph H, Daisley J, Daisley M. (2024). The Cardiac pathophysiology of Covid-19. *Brazilian Journal of Case Reports*, 5(1), bjcr43. <https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2025.5.1.bjcr43>)
34. Alamehdi AM, Khoder G, Alchakee AS, Alsayyid AT, Sarg NH, Soliman SSM. SARS-CoV-2 spike protein: pathogenesis, vaccines, and potential therapies. *Infection*. 2021 Oct;49(5):855-876. doi: 10.1007/s15010-021-01677-8.
35. The DELVE Initiative (2020), SARS-CoV-2 Vaccine Development & Implementation; Scenarios, Options, Key Decisions. DELVE Report No. 6. Published 01 October 2020. Available from <https://rsdelve.github.io/reports/2020/10/01/covid19-vaccination-report.html> . Accessed June 1 2025
36. Yasunori Watanabe, Luiza Mendonça, Elizabeth R. Allen, Andrew Howe, Mercedes Lee, Joel D. Allen, Himanshi Chawla, David Pulido, Francesca Donnellan, Hannah Davies, Marta Ulaszewska, Sandra Belij-Rammerstorfer, Susan Morris, Anna-Sophia Krebs, Wanwisa Dejnirattisai, Juthathip Mongkolsapaya, Piyada Supasa, Gavin R. Screaton, Catherine M. Green, Teresa Lambe, Peijun Zhang, Sarah C. Gilbert, and Max Crispin Native-like SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Expressed by ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 Vaccine. *ACS Cent Sci*. 2021 Apr 28;7(4):594-602. doi: 10.1021/acscentsci.1c00080.
37. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Collins AM, Colin-Jones R, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Duncan CJA, Emary KRW, Ewer KJ, Fairlie L, Faust SN, Feng S, Ferreira DM, Finn A, Goodman AL, Green CM, Green CA, Heath PT, Hill C, Hill H, Hirsch I, Hodgson SHC, Izu A, Jackson S, Jenkin D, Joe CCD, Kerridge S, Koen A, Kwatra G, Lazarus R, Lawrie AM, Lelliott A, Libri V, Lillie PJ, Mallory R, Mendes AVA, Milan EP, Minassian AM, McGregor A, Morrison H, Mujadidi YF, Nana A, O'Reilly PJ, Padayachee SD, Pittella A, Plested E, Pollock KM, Ramasamy MN, Rhead S, Schwarzbald AV, Singh N, Smith A, Song R, Snape MD, Sprinz E, Sutherland RK, Tarrant R, Thomson EC, Török ME, Toshner M, Turner DPJ, Vekemans J, Villafana TL, Watson MEE, Williams CJ, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.

38. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, Semple JW, Arnold DM, Godeau B, Lambert MP, Bussel JB. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol*. 2021 May 1;96(5):534-537. doi: 10.1002/ajh.26132. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33606296; PMCID: PMC8014568.
39. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jun 3;384(22):2092-2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
40. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2254-2256. doi: 10.1056/NEJMe2106315.
41. Dotan A, Shoenfeld Y. Perspectives on vaccine induced thrombotic thrombocytopenia. *J Autoimmun*. 2021 Jul;121:102663. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102663.
42. Arepally GM, Padmanabhan A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Focus on Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jan;41(1):141-152. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315445.
43. Pomara C, Sessa F, Ciaccio M, Dieli F, Esposito M, Garozzo SF, Giarratano A, Prati D, Rappa F, Salerno M, Tripodo C, Zamboni P, Mannucci PM. Post-mortem findings in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica*. 2021 Aug 1;106(8):2291-2293. doi: 10.3324/haematol.2021.279075. PMID: 34011138; PMCID: PMC8327725.
44. Kowarz E, Krutzke L, Külpe M, Streib P, Larghero P, Reis J, Bracharz S, Engler T, Kochanek S, Marschalek R. Vaccine-induced COVID-19 mimicry syndrome. *Elife*. 2022 Jan 27;11:e74974. doi: 10.7554/eLife.74974. PMID: 35084333; PMCID: PMC8846585.
45. Geeraerts T, Guilbeau-Frugier C, Garcia C, Memier V, Raposo N, Bonneville F, Gales C, Darcourt J, Voisin S, Ribes A, Piel-Julian M, Bounes F, Albucher JF, Roux FE, Izopet J, Telmon N, Olivot JM, Sié P, Bauer J, Payrastre B, Liblau RS. Immunohistologic Features of Cerebral Venous Thrombosis Due to Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 May 26;10(4):e200127. doi: 10.1212/NXI.0000000000200127. PMID: 37236806; PMCID: PMC10219108.
46. Angeli F, Reboldi G, Trapasso M, Zappa M, Spanevello A, Verdecchia P. COVID-19, vaccines and deficiency of ACE2 and other angiotensinases. Closing the loop on the "Spike effect". *Eur J Intern Med*. 2022 Sep;103:23-28. doi: 10.1016/j.ejim.2022.06.015.
47. Devaux CA, Camoin-Jau L. Molecular Mimicry of the Viral Spike in the SARS-CoV-2 Vaccine Possibly Triggers Transient Dysregulation of ACE2, Leading to Vascular and Coagulation Dysfunction Similar to SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*. 2023 Apr 25;15(5):1045. doi: 10.3390/v15051045.
48. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, Liu M, Zhao X, Xie Y, Yang Y, Zhang S, Fan Z, Dong J, Yuan Z, Ding Z, Zhang Y, Hu L. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol*. 2020 Sep 4;13(1):120. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7. PMID: 32887634; PMCID: PMC7471641.
49. Chamling B, Vehof V, Drakos S, Weil M, Stalling P, Vahlhaus C, Mueller P, Bietenbeck M, Reinecke H, Meier C, Yilmaz A. Occurrence of acute infarct-like myocarditis following COVID-19 vaccination: just an accidental co-incidence or rather vaccination-associated autoimmune myocarditis? *Clin Res Cardiol*. 2021 Nov;110(11):1850-1854. doi: 10.1007/s00392-021-01916-w.
50. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D, Schmitt JD, Heineke J, Emrich F, Arsalan M, Holubec T, Walther T, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1804-1806. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa311. PMID: 32293672; PMCID: PMC7184464.
51. Brogna C, Cristoni S, Marino G, Montano L, Viduto V, Fabrowski M, Lettieri G, Piscopo M. Detection of recombinant Spike protein in the blood of individuals vaccinated against SARS-CoV-2: Possible molecular mechanisms. *Proteomics Clin Appl*. 2023 Nov;17(6):e2300048. doi: 10.1002/prca.202300048. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37650258.
52. Devaux C, Camoin-Jau L. Transient Blood Release of Synthetic SARS-Cov-2 Spike Protein after mRNA-Based COVID-19 Vaccination Possibly Contributes to ACE2 Dysfunction Leading to Rare Cases of Myocarditis. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 8 (2024): 307-329 DOI: 10.26502/fccm.92920392.
53. Yaamika H, Muralidas D, Elumalai K. Review of adverse events associated with COVID-19 vaccines, highlighting their frequencies and reported cases. *J Taibah Univ Med Sci*. 2023 Sep 5;18(6):1646-1661. doi: 10.1016/j.jtumed.2023.08.004.)
54. Nicolson PLR, Abrams ST, Amirthalingam G, et al. Understanding mechanisms of thrombosis and thrombocytopenia with adenoviral SARS-CoV-2 vaccines: a comprehensive synopsis. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2025 Jul. (Efficacy and Mechanism Evaluation, No. 12.07.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK616006/doi:10.3310/FFSS9010>.)
55. Shimony, N. "Analysis of Adenoviral Attachment to Human Platelets." *Virology Journal*, 2009. doi:10.1186/1743-422X-6-25.
56. Othman M, Labelle A, Mazzetti I, Elbatarny HS, Lillicrap D. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood*. 2007 Apr 1;109(7):2832-9. doi: 10.1182/blood-2006-06-032524.
57. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci*. 1998 Sep;19(3):253-9. doi: 10.1016/s0955-3886(98)00039-3.
58. Othman M, Baker AT, Gupalo E, Elsebaie A, Bliss CM, Rondina MT, Lillicrap D, Parker AL. To clot or not to clot? Ad is the question-Insights on mechanisms related to vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2021 Nov;19(11):2845-2856. doi: 10.1111/jth.15485. Epub 2021 Aug 23. Erratum in: *J Thromb Haemost*. 2023 Apr;21(4):1066. doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.022. PMID: 34351057; PMCID: PMC8420166.
59. Cichon G, Schmidt HH, Benhidjeb T, Löser P, Ziemer S, Haas R, Grewe N, Schnieders F, Heeren J, Manns MP, Schlag PM, Strauss M. Intravenous administration of recombinant adenoviruses causes thrombocytopenia, anemia and erythroblastosis in

- rabbis. *J Gene Med*. 1999 Sep-Oct;1(5):360-71. doi: 10.1002/(SICI)1521-2254(199909/10)1:5<360::AID-JGM54>3.0.CO;2-Q. PMID: 10738553.
60. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, Bellamy D, Bibi S, Bittaye M, Clutterbuck EA, Dold C, Faust SN, Finn A, Flaxman AL, Hallis B, Heath P, Jenkin D, Lazarus R, Makinson R, Minassian AM, Pollock KM, Ramasamy M, Robinson H, Snape M, Tarrant R, Voysey M, Green C, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467-478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4. Epub 2020 Jul 20. Erratum in: *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):466. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31687-1. Erratum in: *Lancet*. 2020 Dec 12;396(10266):1884. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32597-6. PMID: 32702298; PMCID: PMC7445431.
 61. Daisley H, Acco O, Daisley M, George D, Paul L, Rampersad A, Daisley J. COVID-19 shed light on Virchow's law of thrombosis. *Autops Case Rep*. 2024 Aug 28;14:e2024512. doi: 10.4322/acr.2024.512. PMID: 39372069; PMCID: PMC11452080.
 62. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, Yang C. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):903-908. doi: 10.1002/jmv.25786.
 63. Li D, Wang D, Dong J, Wang N, Huang H, Xu H, Xia C. False-Negative Results of Real-Time Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Role of Deep-Learning-Based CT Diagnosis and Insights from Two Cases. *Korean J Radiol*. 2020). doi: 10.3348/kjr.2020.0146.
 64. Siddiqui A, Singh S, Khan Z, Foster A, Atere M, Nfonoyim JM. What are we missing? Three cases of severe COVID-19 pneumonia with negative testing. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020 Oct 15;8:2050313X20965410. doi: 10.1177/2050313X20965410.
 65. Waked R, Makhoul J, Saliba G, Chehata N, Mortada S, Zoghbi A, Choucair J, Haddad E. Are two consecutive negative RT-PCR results enough to rule out COVID-19? *New Microbes New Infect*. 2020 Sep;37:100750. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100750. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32874594; PMCID: PMC7451052.
 66. Malgaj Vrecko M, Veceric-Haler Z. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombotic Microangiopathy. *J Hematol*. 2022 Aug;11(4):148-153. doi: 10.14740/jh1019. Epub 2022 Aug 30..
 67. Schneider J, Mijočević H, Ulm K, Ulm B, Weidlich S, Würstle S, Rothe K, Treiber M, Iakoubov R, Mayr U, Lahmer T, Rasch S, Herner A, Burian E, Lohöfer F, Braren R, Makowski MR, Schmid RM, Protzer U, Spinner C, Geisler F. SARS-CoV-2 serology increases diagnostic accuracy in CT-suspected, PCR-negative COVID-19 patients during pandemic. *Respir Res*. 2021 Apr 23;22(1):119. doi: 10.1186/s12931-021-01717-9. PMID: 33892720; PMCID: PMC8062836.
 68. Hasanah M, Aulia FA, Wardhani P, Aryati. Comparison of SARS-CoV-2 virus detection using the Xpert Xpress rapid molecular test on Abbott M2000 Real-Time System: a cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 May 10;85(6):2559-2563. doi: 10.1097/MS9.0000000000000802.
 69. Goldenberger D, Leuzinger K, Sogaard KK, Gosert R, Roloff T, Naegel K, Cuénod A, Mari A, Seth-Smith H, Rentsch K, Hinić V, Hirsch HH, Egli A. Brief validation of the novel GeneXpert Xpress SARS-CoV-2 PCR assay. *J Virol Methods*. 2020 Oct;284:113925. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.113925. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32659240; PMCID: PMC7351036.
 70. Arnold S Monto, Epidemiology of viral respiratory infections, *The American Journal of Medicine*, Volume 112, Issue 6, Supplement 1, 2002, Pages 4-12, ISSN 0002-9343.
 71. Daisley H Jr, Rampersad A, Daisley M, Ramdin A, Acco O. Coronavirus 229E with Rhinovirus co-infection causing severe acute respiratory distress syndrome with thrombotic microangiopathy and death during Covid-19 pandemic: lessons to be learnt. *Autops Case Rep*. 2020 Aug 14;10(3):e2020194. doi: 10.4322/acr.2020.194
 72. Trinidad and Tobago: WHO Coronavirus Disease (COVID_19). <https://covid19.who.int>) Accessed June 1st 2025
 73. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.)
 74. COVID-19 Delta variant detected in 98 countries, continues to evolve and mutate, warns WHO. <https://news.un.org>
 75. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Clutterbuck EA, Collins AM, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Dold C, Duncan CJA, Emary KRW, Ewer KJ, Flaxman A, Fairlie L, Faust SN, Feng S, Ferreira DM, Finn A, Galiza E, Goodman AL, Green CM, Green CA, Greenland M, Hill C, Hill HC, Hirsch I, Izu A, Jenkin D, Joe CCD, Kerridge S, Koen A, Kwatra G, Lazarus R, Libri V, Lillie PJ, Marchevsky NG, Marshall RP, Mendes AVA, Milan EP, Minassian AM, McGregor A, Mujadidi YF, Nana A, Padayachee SD, Phillips DJ, Pittella A, Plested E, Pollock KM, Ramasamy MN, Ritchie AJ, Robinson H, Schwarzbald AV, Smith A, Song R, Snape MD, Sprinz E, Sutherland RK, Thomson EC, Török ME, Toshner M, Turner DPJ, Vekemans J, Villafana TL, White T, Williams CJ, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):881-891. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00432-3. Epub 2021 Feb 19. Erratum in: *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):880. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00515-8. PMID: 33617777; PMCID: PMC7894131.
 76. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, Planchais C, Porrot F, Robillard N, Puech J, Prot M, Gallais F, Gantner P, Velay A, Le Guen J, Kassiss-Chikhani N, Edriss D, Belec L, Seve A, Courtellemont L, Péré H, Hocqueloux L, Fafi-Kremer S, Prazuck T, Mouquet H, Bruel T, Simon-Lorière E, Rey FA, Schwartz O. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021 Aug;596(7871):276-280. doi: 10.1038/s41586-021-03777-9. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34237773.

-
77. Gopinath S, Ishak A, Dhawan N, Poudel S, Shrestha PS, Singh P, Xie E, Tahir P, Marzaban S, Michel J, Michel G. Characteristics of COVID-19 Breakthrough Infections among Vaccinated Individuals and Associated Risk Factors: A Systematic Review. *Trop Med Infect Dis.* 2022.
78. Saade C, Bruel T, Vrignaud LL, Killian M, Drouillard A, Barateau V, Espi M, Mariano N, Mignon C, Bruyère L, Khoryati L, Bolland WH, Schwartz O, Lina B, Valette M, Thaumat O, Fassier JB; COVID-Ser study group; Pozzetto B, Paul S, Walzer T, Trouillet-Assant S. BA.1 breakthrough infection elicits distinct antibody and memory B cell responses in vaccinated-only versus hybrid immunity individuals. *iScience.* 2025 Feb 5;28(4):111962. doi: 10.1016/j.isci.2025.111962. PMID: 40224022; PMCID: PMC11987676.)_
79. Tsilioni I, Theoharides TC. Recombinant SARS-CoV-2 Spike Protein and Its Receptor Binding Domain Stimulate Release of Different Pro-Inflammatory Mediators via Activation of Distinct Receptors on Human Microglia Cells. *Mol Neurobiol.* 2023 Nov;60(11):6704-6714. doi: 10.1007/s12035-023-03493-7.
80. Rong Z, Mai H, Ebert G, Kapoor S, Puelles VG, Czogalla J, Hu S, Su J, Prtvar D, Singh I, Schädler J, Delbridge C, Steinke H, Frenzel H, Schmidt K, Braun C, Bruch G, Ruf V, Ali M, Sühs KW, Nemati M, Hopfner F, Ulukaya S, Jeridi D, Mistretta D, Caliskan ÖS, Wettengel JM, Cherif F, Kolabas ZI, Molbay M, Horvath I, Zhao S, Krahmer N, Yildirim AÖ, Ussar S, Herms J, Huber TB, Tahirovic S, Schwarzmaier SM, Plesnila N, Höglinger G, Ondruschka B, Bechmann I, Protzer U, Elsner M, Bhatia HS, Hellal F, Ertürk A. Persistence of spike protein at the skull-meninges-brain axis may contribute to the neurological sequelae of COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2024 Dec 11;32(12):2112-2130.e10. doi: 10.1016/j.chom.2024.11.007. Epub 2024 Nov 29. PMID: 39615487.
81. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect.* 2020 Sep;37:100738. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100738.
82. Dingemans J, van der Veer BMJW, Gorgels KMF, Hackert V, den Heijer CDJ, Hoebe CJPA, Savelkoul PHM, van Alphen LB. Investigating SARS-CoV-2 breakthrough infections per variant and vaccine type. *Front Microbiol.* 2022 Nov 24;13:1027271. doi: 10.3389/fmicb.2022.1027271. PMID: 36504818; PMCID: PMC9729533.
83. Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Karim SSA, Sridhar D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021 Mar 13;397(10278):952-954. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00370-6.
84. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Sachdeva R, Gower C, Ramsay M, Lopez Bernal J. Effectiveness of COVID-19 booster vaccines against COVID-19-related symptoms, hospitalization and death in England. *Nat Med.* 2022 Apr;28(4):831-837. doi: 10.1038/s41591-022-01699-1. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35045566; PMCID: PMC9018410.
85. Meeraus W, Stuurman AL, Durukal I, Conde-Sousa E, Lee A, Maria AS, Furtado BE, Ouwers M, Gray CM, Valverde DA, da Silva HG, Taylor S. COVID-19 vaccine booster doses provide increased protection against COVID-19 hospitalization compared with previously vaccinated individuals: Interim findings from the REFORCO-Brazil real-world effectiveness study during Delta and Omicron. *Vaccine.* 2023 Oct 6;41(42):6366-6378. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.08.085. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37704499.
86. Tarke A, Ramezani-Rad P, Alves Pereira Neto T, Lee Y, Silva-Moraes V, Goodwin B, Bloom N, Siddiqui L, Avalos L, Frazier A, Zhang Z, da Silva Antunes R, Dan J, Crotty S, Grifoni A, Sette A. SARS-CoV-2 breakthrough infections enhance T cell response magnitude, breadth, and epitope repertoire. *Cell Rep Med.* 2024 Jun 18;5(6):101583. doi:
87. Munoz FM, Cramer JP, Dekker CL, Dudley MZ, Graham BS, Gurwith M, Law B, Perlman S, Polack FP, Spergel JM, Van Braeckel E, Ward BJ, Didierlaurent AM, Lambert PH; Brighton Collaboration Vaccine-associated Enhanced Disease Working Group. Vaccine-associated enhanced disease: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2021 May 21;39(22):3053-3066. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.055. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33637387; PMCID: PMC7901381.
88. Bigay J, Le Grand R, Martinon F, Maisonnasse P. Vaccine-associated enhanced disease in humans and animal models: Lessons and challenges for vaccine development. *Front Microbiol.* 2022 Aug 10;13:932408. doi: 10.3389/fmicb.2022.932408.
89. Ebenig A, Muraleedharan S, Kazmierski J, Todt D, Auste A, Anzaghe M, Gömer A, Postmus D, Gogesch P, Niles M, Plesker R, Miskey C, Gellhorn Serra M, Breithaupt A, Hörner C, Kruip C, Ehmann R, Ivics Z, Waibler Z, Pfaender S, Wyler E, Landthaler M, Kupke A, Nouailles G, Goffinet C, Brown RJP, Mühlebach MD. Vaccine-associated enhanced respiratory pathology in COVID-19 hamsters after TH2-biased immunization. *Cell Rep.* 2022 Aug 16;40(7):111214. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111214. Epub 2022 Aug 3. PMID: 35952673; PMCID: PMC9346010.