

PROTOCOLO ESTADUAL PARA ATENDIMENTO DE CASOS SUSPEITOS OU CONFIRMADOS DE SÍNDROME DE TROMBOSE COM TROMBOCITOPENIA (STT) ASSOCIADA À VACINAÇÃO COM VACINAS DE VETOR DE ADENOVÍRUS NÃO REPLICANTE CONTRA A COVID-19

1. INTRODUÇÃO

Os efeitos generalizados exercidos pela pandemia da doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) obrigaram governos e instituições de saúde mundiais a deslocar recursos para a contenção da crise sanitária e a desenvolver métodos para reduzi-los. As vacinas foram elencadas como principal método para conter a pandemia, com mais de um bilhão de doses administradas em todo o mundo.

Entre as vacinas produzidas até o momento para combate ao vírus causador, SARS-CoV-2, estão as vacinas de vetores de adenovírus da Oxford-AstraZeneca (AZD1222) e a da Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S). Após a implementação da vacinação em massa da população mundial, relatou-se um distúrbio pró-trombótico extremamente raro associado a ambas vacinas com trombocitopenia concomitante e desenvolvimento de anticorpos antiplaquetários fator 4 (anti-PF4). Esta desordem foi denominada inicialmente como Síndrome da Trombose com Trombocitopenia (STT)^{1,2} e posteriormente como Trombose Trombocitopênica Imune induzida por Vacina (TTIV)³.

Os primeiros casos de trombose relacionados à vacinação para o SARS-CoV-2 começaram a ser reportados no final de fevereiro de 2021. Os relatos levaram à abertura de uma investigação pelas Agências do Reino Unido de Regulação de Produtos de Saúde e Medicina (MHRA) e Europeia de Medicina (EMA), as quais anunciaram em 11 de março de 2021 que não havia uma associação identificada. Entretanto, três grupos de cientistas da Noruega, Alemanha e Reino Unido reportaram, na semana seguinte, um caso de trombose localizada no seio venoso cerebral com trombocitopenia e anticorpos antiplaquetários fator 4 em um indivíduo que havia recebido a vacina da Oxford-AstraZeneca. Após maiores investigações, em 7 de abril de 2021, MHRA e EMA anunciaram a nova Síndrome de Trombose com Trombocitopenia e anticorpos antiplaquetários fator 4^{1, 3-5}.

Em 11 de novembro de 2021, houve a elaboração de uma definição de caso para STT, realizada pelo Brighton Collaboration, a qual engloba 5 critérios: **(1)** evidência de trombocitopenia sem exposição recente à heparina; **(2)** presença de trombose ou tromboembolismo confirmado por exame de imagem, procedimento cirúrgico, exame

patológico ou dor de cabeça persistente com elevação de D-dímero (sugerindo trombose de seio venoso cerebral); (3) sintomas clínicos de trombose (Quadro 1); (4) exames de imagem e achados laboratoriais que confirmem o diagnóstico de trombose ou tromboembolismo; (5) achados laboratoriais que confirmem o diagnóstico de anticorpos de ativação plaquetária mediados por trombose, como enzima-imunoensaio (EIA) positivo para anti-PF4 e teste funcional positivo de ativação plaquetária com adição de PF4⁶.

QUADRO 1 - Sintomas sugestivos de trombose

- **Trombose venosa cerebral:** cefaleia de forte intensidade, sem alívio com analgésicos simples e/ou com piora progressiva e/ou com piora ao decúbito ou ao abaixar a cabeça, podendo ser acompanhada de náuseas, confusão mental, convulsões, turvação visual ou déficit neurológico focal.
- **Trombose intra-abdominal:** dor abdominal ou lombar persistente, que pode ser desproporcional em intensidade aos achados de exame físico e/ou acompanhada de distensão abdominal, náuseas, diarreia, ascite ou sangue nas fezes.
- **Tromboembolismo pulmonar:** dispneia e/ou dor torácica pleurítica aguda.
- **Trombose de veia oftálmica:** dor orbital, diplopia ou perda de visão súbita.
- **Outros:** Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico; Infarto Agudo do Miocárdio (IAM); dor; edema e/ou palidez em extremidade.

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021. Atualização das orientações para a investigação da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia no contexto da vacinação contra a COVID-19 no Brasil. Brasília, DF, ago. 2021.

Assim como muitos aspectos da pandemia de COVID-19, a literatura em relação à epidemiologia de TTIV/STT está em constante evolução. Atualmente, é um desafio entender a real incidência dessa síndrome, já que as informações são escassas e podem ser encontradas em diferentes tipos de fontes, como autoridades regulatórias, jornais científicos e até mesmo em comunicados de empresa e relatos de casos nas mídias sociais. Estimativas publicadas em relação ao risco de TTIV/STT após primeiras doses administradas de Oxford-AstraZeneca são de 1 caso por 26.500 doses na Noruega e 1 caso por 127.300 doses na Austrália^{3,7}. Quanto ao risco após a segunda dose administrada de Oxford-AstraZeneca, a estimativa é de 1 caso a cada 518.181 doses aplicadas no Reino Unido⁸. Em dezembro de 2021, foi reportado pelo Comitê Consultivo de Práticas de Imunizações dos Estados Unidos (ACIP) que a incidência de TTIV/STT calculada é de 1 caso por 263.000 de doses administradas da vacina da Johnson & Johnson⁹.

Este Protocolo visa estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (STT) associada à vacinação com vacinas de vetor de adenovírus não replicante contra a COVID-19 para atendimento a casos suspeitos e confirmados no estado de Santa Catarina. As metodologias de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

CID-10	Doença
I21.0; I21.1; I21.2; I21.3; I21.4; I21.9	Infarto Agudo do Miocárdio
I63.0; I63.1; I63.2; I63.3; I63.4; I63.5; I63.6; I63.8; I63.9	Infarto Cerebral
I74.0; I74.1; I74.2; I74.3; I74.4; I74.5; I74.8; I74.9	Embolia e Trombose Arteriais
I81	Trombose de Veia Porta
I82.0; I82.1; I82.2; I82.3; I82.8; I82.9	Outra Embolia e Trombose Venosas

Fonte: CID-10, Organização Mundial da Saúde.

Tabela elaborada pelo Grupo de Trabalho Permanente Para Produção de Informações Técnicas - GT-PIT, 2022.

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Diagnóstico clínico de STT

O diagnóstico clínico de TTIV/STT é confirmado quando os pacientes preenchem os seguintes critérios: **(1)** início dos sintomas de 5 a 30 dias (raramente 45 dias) após a vacinação; **(2)** presença de trombose; **(3)** trombocitopenia; **(4)** D-dímero com níveis acima de 4000 unidades equivalentes de fibrinogênio (FEU); **(5)** anticorpos anti-PF4 positivos no teste de Elisa¹⁰.

Entretanto, este diagnóstico diferencial não é fácil, pois alguns casos apresentam confusão nos sintomas e nos resultados de testes laboratoriais. Devido à desordem do sistema imunológico causada pela vacinação, em alguns casos há a formação de anticorpos anti-PF4, resultando em achados positivos no teste de Elisa mesmo sem o desenvolvimento da síndrome, não configurando nestes casos um diagnóstico de TTIV/STT. Nestes casos, utiliza-se a testagem de anticorpos de ativação plaquetária, que requer centro especializado em ensaios de ativação plaquetária induzida por heparina¹¹.

De acordo com o Guideline publicado em julho de 2021 pela Organização Mundial de Saúde¹², os exames confirmatórios de STT são divididos em exames laboratoriais e exames de imagem.

- **Exames laboratoriais:**

- a) Contagem Plaquetária: A trombocitopenia é definida quando a contagem plaquetária é inferior a 150.000/ μ L ou 50% abaixo de uma contagem plaquetária recente;
- b) Anticorpo anti-plaquetário fator 4 (anti-PF4): A presença desse anticorpo em ensaios de ativação plaquetária, sem a presença de terapia com heparina, é extremamente específico para STT.

- **Exames de Imagem:**

- a) Ultrassom - Doppler;
- b) Tomografia computadorizada (TC) – com contraste/angiografia;
- c) Venografia (VRM) ou arteriografia (ARM) por ressonância magnética;
- d) Ecocardiograma;
- e) Cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão;
- f) Angiografia convencional/Angiografia por subtração digital.

De acordo com a NOTA TÉCNICA CGPNI/DEIDT/SVS/MS Nº 933/2021¹³, os exames laboratoriais e de imagem complementares de trombose/tromboembolismo são:

- a) Radiografia de tórax;
- b) Ecocardiograma;
- c) Tomografia computadorizada sem contraste;
- d) D-dímero $> 4x$ /normal (> 2.000 ng/ml);
- e) Fibrinogênio (< 150 mg/dl), Tempo de Protrombina (TP) e Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa).

4. AÇÕES INICIAIS EM CASO DE SUSPEITA DE STT

Na suspeita de caso de STT:

- NOTIFICAR o caso em até 24h*;
- Iniciar INVESTIGAÇÃO/MANEJO conforme NT CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021¹³.

*Conforme CRITÉRIOS estabelecidos na Nota Técnica supracitada, dar início ao Protocolo de solicitação de vaga de internação para Hospital de Referência - via Regulação Hospitalar. Os casos de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) devem ser notificados/investigados, sendo as informações/dados do caso alimentados exclusivamente na Plataforma e-SUS Notifica.

5. CRITÉRIOS DE INVESTIGAÇÃO DIANTE DE SUSPEITA OU CONFIRMAÇÃO DE CASO DE STT PARA SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA A HOSPITAIS REFERENCIADOS

- Vacinação contra a COVID-19 há menos de 45 dias do início dos sintomas (enviar foto do cartão vacinal, ou documento que comprove a realização da vacina); e
- Plaquetopenia confirmada ($< 150.000/\mu\text{L}$ plaquetas) (enviar cópia de exame); e
- Evidência de quadro tromboembólico/ trombose:
 - Confirmada por exame de imagem; ou
 - Suspeita clínica com sintomas sugestivos (Quadro 1), associados a D-dímero alto ou exame de imagem sugestivo (enviar relatório clínico e resultados dos exames).
- Excluir causas evidentes para o quadro clínico. Ex: COVID-19 ou dengue (individualizar cada caso).

6. PROTOCOLO DE SOLICITAÇÃO DE VAGA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR REFERENCIADA

Avaliar o caso e, se pertinente, transferir em até 24 h para hospital de referência.

7. APÓS CHEGADA DO PACIENTE AO HOSPITAL

Complementar investigação e manejo de acordo com a Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021¹³.

Atenção especial para:

- Solicitação e envio de Imunoglobulina Humana Intravenosa (IGHIV);
- Coleta para exame de anticorpos anti-PF4.

8. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

8.1. Critérios gerais

- Vacinação contra COVID-19 com vacina de vetor viral não replicante;

- Contagem de plaquetas abaixo de 150.000/ μ L de início recente após vacinação contra COVID-19;
- Apresentação de sinais e sintomas sugestivos de trombose e/ou plaquetopenia, apresentados de 4 a 45 dias após a vacinação contra COVID-19.

8.2. Critérios específicos

- Caso **CONFIRMADO** – Presença de trombose/tromboembolismo evidenciada por UM OU MAIS exames comprobatórios:
 - Exames de imagem: Ultrassom - Doppler; Tomografia computadorizada (TC) com contraste/angiografia; Venografia (VRM) ou arteriografia (ARM) por ressonância magnética; Ecocardiograma; Cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão; Angiografia convencional/Angiografia por subtração digital; **OU**
 - Procedimento cirúrgico que confirme a presença de um trombo; **OU**
 - Exame anatomopatológico: Incluindo biópsia.
- Caso **SUSPEITO** – Apresentação de sinais e sintomas sugestivos de trombose e/ou plaquetopenia descritos no Quadro 1, além de outros exames de imagem ou laboratoriais complementares sugestivos, mas não confirmatórios, de trombose/tromboembolismo:
 - Radiografia de tórax ou Ecocardiograma ou Tomografia computadorizada sem contraste; **OU**
 - D-dímero > 4x/normal (> 2.000 ng/ml) **E**
 - **Se possível**, fibrinogênio (< 150 mg/dl), TP e TTPa.

9. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

- Paciente com história de exposição à heparina dentro de 100 dias do início dos sintomas.

10. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso para a modulação do fenômeno autoimune é o mesmo utilizado no tratamento da trombocitopenia autoimune induzida por heparina: a Imunoglobulina Humana intravenosa, que além de neutralizar os anticorpos, inibe a ativação plaquetária. A dose recomendada de Imunoglobulina Humana intravenosa é de 1g/kg por dia durante 1 ou 2 dias. Em casos severos de TTIV/STT e refratários, a terapia de plasmaferese, em que os anticorpos IgG desencadeados pela TTIV são removidos, pode ser considerada¹³.

Deve-se evitar o uso de heparina e transfusões plaquetárias, pois podem provocar uma maior resposta autoimune ou coagulopatia aguda. Os esteroides e o Rituximabe são utilizados nos casos severos ou refratários, no entanto a experiência é escassa e os resultados do tratamento são incertos¹⁴.

O tratamento medicamentoso com anticoagulantes é utilizado para prevenir complicações trombóticas. Entretanto ainda não está estabelecido quando a heparina pode exacerbar o quadro clínico, com isso, a terapia com anticoagulantes baseia-se em anticoagulantes não heparinizados, como os anticoagulantes orais Fondaparinux, Danaparoides ou Argatrobana⁵.

Em revisão sistemática conduzida por Waqar e colaboradores (2021)¹⁵, que incluiu 62 estudos reportando 160 casos em 16 países, o manejo terapêutico medicamentoso realizado na maioria dos casos foi o uso de esteroides, Imunoglobulina Humana e anticoagulantes não heparinizados. Em apenas 35 pacientes (37,2%) houve a administração de heparina (heparina de baixo peso molecular na maioria dos casos).

Em indivíduos com trombocitopenia e elevados níveis de D-dímero, mas sem trombose, os anticoagulantes não heparinizados são os mais utilizados no tratamento. O tratamento pode ser trocado para anticoagulantes orais nas fases subagudas e crônicas da doença. Em casos de trombose cerebral de seio venoso e trombose de veia esplênica, a escolha de tratamento é Apixabana ou Rivaroxabana, podendo os medicamentos Edoxabana e Dabigatran ser utilizados como predecessores, concomitante com um agente parenteral⁵.

10.1. Fármaco

- Imunoglobulina Humana Intravenosa: 2,5 g (frasco-ampola).

10.2. Esquema de Administração

A dose recomendada é 1g/Kg/dia por 1 a 2 dias. O uso é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas, principalmente se apresentar anticorpos anti-IgA.

10.3. Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns são: dor de cabeça (incluindo dor de cabeça sinusal, enxaqueca, desconforto na cabeça, dor de cabeça por tensão); dor (incluindo dor nas costas, dor nas extremidades; dor nas articulações e artralgia); dor no pescoço; dor facial; febre (incluindo

calafrios) e doença semelhante à gripe (incluindo coriza, dor de garganta, aftas na boca e na garganta e aperto na garganta).

11. MONITORAMENTO

Controle de sinais clínicos para anafilaxia, efeitos adversos e controle da função renal.

12. ACESSO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Seguindo o fluxo de solicitação de medicamentos em regime de Urgência e Sobreaviso do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em Santa Catarina, os pacientes que atenderem aos critérios de inclusão do Protocolo Estadual para o atendimento de casos suspeitos ou confirmados de STT terão acesso ao medicamento por meio de processo administrativo, formado por documentos e exames do paciente.

Após cadastro da solicitação em sistema informatizado da SES/SC, o processo será encaminhado para a DIAF/SES/SC, onde será avaliado pelo corpo de Analistas Técnicos e/ou Comissão Médica. Caso apresente critério de exclusão, ou ausência de critério de inclusão, a solicitação será indeferida. Se faltarem documentos, exames ou informações nos preenchimentos, o processo será devolvido para adequação. Se o processo estiver em conformidade com os critérios descritos no protocolo, será deferido e autorizado.

12.1. Fluxo de solicitação:

- Urgência: segunda a sexta-feira das 13 às 19h

1. O hospital onde o paciente está internado solicita medicamentos à Unidade Descentralizada de Assistência Farmacêutica (UDAF) da Regional de Saúde por e-mail;
2. UDAF confere os documentos e cadastra a solicitação no Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais (SISMEDEX). Encaminha o processo para área Urgência DIAF por e-mail para avaliação;
3. Urgência DIAF avalia o processo (deferir/devolve ou indefere) e autoriza. Responde ao e-mail da UDAF;
4. UDAF tramita o processo pelo Sistema de Gestão de Processos Eletrônicos (SGPe) para a DIAF, informa ao Hospital solicitante o resultado da avaliação e, se deferido, dispensa o medicamento;
5. Após a dispensação no SISMEDEX a UDAF encerra a solicitação;

6. Hospital entrega os documentos físicos na UDAF, retira o medicamento e leva ao hospital para atendimento ao paciente.

- Sobreaviso: segunda a sexta-feira das 19 às 7h e sábados, domingos e feriados por 24h

1. O hospital onde o paciente está internado solicita medicamentos à UDAF da Regional de Saúde por e-mail;
2. UDAF confere os documentos e cadastra a solicitação no SISMEDEX. Aciona a área Sobreaviso DIAF por telefone e encaminha por e-mail para avaliação;
3. Sobreaviso DIAF avalia o processo (deferir/devolve ou indefere) e autoriza. Responde ao e-mail da UDAF;
4. UDAF tramita o processo pelo SGPe, informa ao Hospital solicitante o resultado da avaliação e se deferido dispensa o medicamento;
5. Após a dispensação no SISMEDEX a UDAF encerra a solicitação;
6. Hospital entrega os documentos físicos na UDAF, retira o medicamento e leva ao hospital para atendimento ao paciente.

12.2. Especialidades médicas para solicitações do medicamento

Serão avaliadas solicitações de medicamento do Protocolo Estadual de STT preenchidas por seguintes médicos especialistas: Intensivista, Hematologista, Neurologista ou Pneumologista.

12.3. Documentos necessários para a solicitação

- Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), com todos os campos preenchidos, de forma legível e devidamente assinado e carimbado pelo médico assistente;
- Prescrição do medicamento pela Denominação Comum Brasileira (DCB)/ Denominação Comum Internacional (DCI) de forma legível e devidamente assinada e carimbada pelo médico assistente;
- Formulário Médico Obrigatório para STT completamente preenchido, carimbado e assinado pelo médico prescritor;
- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade do Protocolo Estadual completamente preenchido, carimbado e assinado;
- Cópia de documentos pessoais do paciente:

- Documento de identidade;
- Número do CPF;
- Comprovante de residência com CEP;
- Cartão Nacional de Saúde (CNS).

OBS: Poderá ser encaminhada a Ficha de Admissão Hospitalar do paciente, desde que conste todas as informações necessárias.

- Comprovante de vacinação ou declaração médica da confirmação com o paciente, ou responsável, da realização da vacina contra COVID-19 (Formulário Médico Obrigatório);
- Hemograma completo com contagem de plaquetas inferior a 150.000/ μ L;

E

- **Para caso CONFIRMADO:**

- Exame de imagem confirmatório ou anatomopatológico (AO MENOS UM dos listados abaixo): Ultrassom - Doppler; OU Tomografia computadorizada (TC) com contraste/angiografia; OU Venografia (VRM) ou arteriografia (ARM) por ressonância magnética; OU Ecocardiograma; OU Cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão; OU Angiografia convencional/Angiografia por subtração digital; OU
- Laudo cirúrgico de procedimento que confirme a presença de um trombo (ex., trombectomia).

OU

- **Para caso SUSPEITO:**

- Exame complementar não confirmatório: Radiografia de Tórax OU Ecocardiograma OU TC sem contraste E/OU D-dímero elevado e, se possível, anexar também exames de coagulação (fibrinogênio, TP e TTPa) evidenciando possibilidade de tromboembolismo.

Todos os documentos necessários para a solicitação de medicamento estão disponíveis no sítio eletrônico da DIAF/SES/SC.

13. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo Estadual, a duração e o monitoramento do tratamento, o medicamento prescrito e dispensado e o acompanhamento pós-tratamento. O paciente ou seu responsável legal deverá ser cientificado sobre os potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado para o tratamento de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia.

14. REFERÊNCIAS

1. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840
2. See I, Su JR, Lale A, et al. US Case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, march 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325(24):2448-2456. doi: 10.1001/jama.2021.7517
3. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384(22):2124–30.
4. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384: 2202–11.
5. Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol* 2021; 9:73–80.
6. Chen R. Updated brighton collaboration case definition for thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) [Internet]. Brighton Collaboration 2021. [cited 2022 Jan 30]. Available from <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/11/TTS-Updated-Brighton-Collaboration-Case-Defintion-Draft-Nov-11-2021.pdf>.
7. COVID-19 vaccine weekly safety report [Internet] Australian government department of health. Therapeutic Goods Administration 2021 2021 May [cited 2022 Jan 30]. Available from <https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-06-05>.
8. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting [Inter-net]. GOV.UK. [cited 2021 May 1]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>.
9. Oliver S. Updates to the benefit/risk assessment for Janssen COVID-19 vaccines: applying the evidence to recommendation framework. In: ACIP Meeting; 2021 Dec 16. [cited 2022 Jan 30]. Available from https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/04_covid_oliver_2021-12-16.pdf

10. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 2021;385(18):1680–9.
11. Iba T, Levy JH. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2022; 32: 249-256.
12. Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19). Interim guidance. World Health Organization 2021.
13. Brasil, Ministério da Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. NOTA TÉCNICA Nº 933/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Atualização das orientações para a investigação da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia no contexto da vacinação contra a COVID-19 no Brasil. Brasília, DF, ago. 2021.
14. Hafeez MU, Ikram M, Shafiq Z, Sarfraz A, Sarfraz Z, Jaiswal V, Sarfraz M, Chérrez-Ojeda I. COVID-19 vaccine-associated thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS): A systematic review and post hoc analysis. *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis* 2021; 27: 1-8.
15. Waqar U, Ahmed S, Gardezi SMHA, Tahir MS, Abidin Z, Hussain A, Ali N, Mahmood SF. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome after administration of AZD 1222 or Ad26.COV2.S vaccine for COVID-19: A Systematic Review. *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis* 2021; 27: 1-12.
16. Marshall IJ, et al. Rapid reviews may produce different results to systematic reviews: A meta-epidemiological study. *J. Clin. Epidemiol.* 2019; 109: 30-41.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Apresentação e finalidade do Protocolo

Este Protocolo Estadual se destina a profissionais da saúde, pacientes com Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (STT) associada à vacinação com vacinas de vetor de adenovírus não replicante contra a COVID-19 e gestores do Estado de Santa Catarina. O documento foi elaborado visando a disponibilização de terapia com Imunoglobulina Humana intravenosa para o tratamento hospitalar de STT.

Este documento foi elaborado a partir do Relatório de Recomendação que apresentou uma avaliação crítica realizada pelo Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas (GT-PIT/DIAF/SES/SC) a respeito da demanda advinda da Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVE/SES/SC), em função da Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021 emitida pelo Ministério da Saúde. O Relatório foi construído a partir de evidências científicas, levantamento de dados junto aos sistemas informatizados da SES/SC, troca de experiências e informações com os colaboradores.

Por tratar-se de um Protocolo Estadual desenvolvido por força de Nota Técnica do Ministério da Saúde, o mesmo não seguiu os ritos habituais das solicitações de Protocolo Estadual encaminhados ao GT-PIT/DIAF/SES/SC, quais sejam: apresentação do Relatório de Recomendação Preliminar em Consulta Pública e submissão à Comissão de Farmácia e Terapêutica - CFT. O Relatório Preliminar foi diretamente submetido à apreciação do Secretário de Estado da Saúde. Após a aprovação, o GT-PIT/DIAF/SES/SC redigiu o Relatório de Recomendação Final, que foi submetido à avaliação pelo Secretário de Estado de Saúde para a homologação do Protocolo e da padronização da Imunoglobulina Humana 2,5g para STT.

Este Protocolo Estadual passa a ter sua vigência a partir da sua publicação por meio de Portaria no Diário Oficial do Estado de Santa Catarina – DOE.

2. Busca de evidências e recomendações

A revisão foi realizada para investigar as evidências descritas na literatura sobre o uso dos medicamentos Imunoglobulina Humana intravenosa e Rivaroxabana no tratamento da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (STT) após a vacinação contra COVID-19.

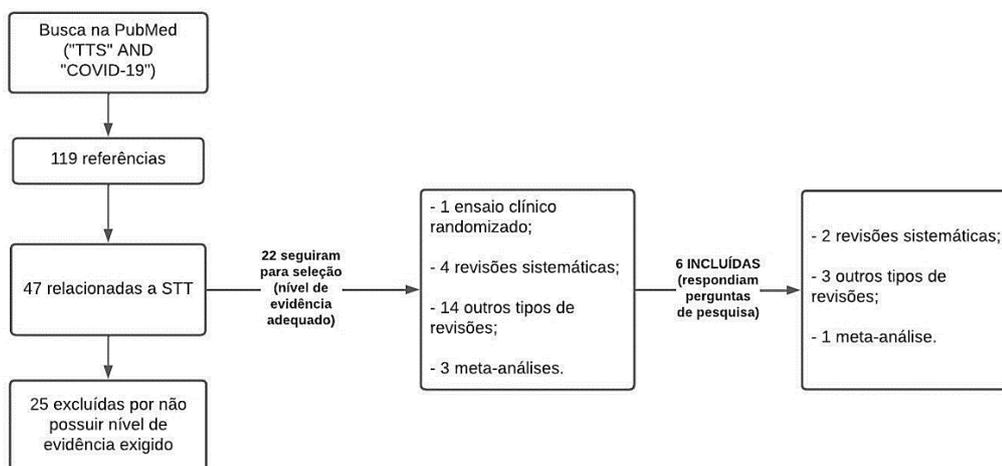
Perguntas da Pesquisa:

- Quais os dados mundiais sobre a epidemiologia de STT?
- Qual é a histórico da doença?
- Como é o diagnóstico clínico e laboratorial de STT?
- Quais os medicamentos utilizados para o tratamento de STT?
- Como é feito o manejo terapêutico de STT?

A busca na literatura iniciou-se com a seleção das referências citadas na Nota Técnica emitida pelo Ministério da Saúde¹³. Após a análise destas referências recorremos à base de dados MEDLINE via PubMed. Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: “TTS” AND “COVID-19”. Foram localizadas 119 referências, sendo que 47 eram relacionadas a STT, e estas seguiram para a próxima etapa de seleção. Os artigos resgatados na base foram publicados entre os anos de 2021 e 2022. A busca nesta base de dados ocorreu no dia 01 de junho de 2022. Foram incluídos apenas estudos que respondessem uma ou mais perguntas de pesquisa, sendo eles necessariamente revisões ou estudos analíticos controlados, a fim de atingir o nível de evidência necessário para a pesquisa. Foram selecionados 22 artigos com base no nível de evidência, sendo 1 ensaio clínico, 4 revisões sistemáticas, 3 meta-análises e 14 revisões de outros tipos. Os demais 25 estudos foram excluídos por não contemplar o critério de rigor de evidência.

Por fim, apenas 6 dos 22 artigos contemplavam o critério de responder uma ou mais perguntas de pesquisa, sendo 2 deles revisões sistemáticas, 3 outros tipos de revisões e 1 meta-análise (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma da seleção de evidências



Fonte: elaborado pelo GT-PIT, 2022.

3. Equipe de elaboração

Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas DIAF - GT-PIT DIAF – Portaria Estadual SES/SC nº 28 de 18/01/2022:

Coordenação:

Andréia Rosa Borges

Membros Autores:

Amanda Faqueti

Andréia Rosa Borges

Cíntia Lhullier

Lívia Maria de Souza Gonçalves

Mariana Goveia Melo Ribeiro

Colaboradores na elaboração do Fluxograma de Atendimento TTS

CRIE/SES/SC - Farmacovigilância de Eventos Adversos Campanha COVID-19:

Liliam Cristiana Júlio

Ana Paula Pietrowski Bertuol

Virginia Aparecida Faria Sousa

Caroline Acquaro

Hospital Governador Celso Ramos:

Gladys Lentz Martins.

4. Declaração de conflito de interesse

Todos os profissionais envolvidos no desenvolvimento deste documento declaram não ter conflito de interesse com relação à matéria.