

**ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SUPERINTENDÊNCIA DE PLANEJAMENTO EM SAÚDE
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO PARA ADOÇÃO DE UM 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 EM SANTA CATARINA**

Florianópolis - SC
22 de julho de 2022

Governador do Estado de Santa Catarina
Carlos Moisés da Silva

Secretário de Estado da Saúde de Santa Catarina
Aldo Baptista Neto

Superintendente de Planejamento em Saúde
Carmem Regina Delziovo

Diretora de Assistência Farmacêutica
Adriana Heberle

Elaboração:

Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas DIAF
- GT-PIT/DIAF/SES/SC - 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.

Revisão Técnica

Angela Schmidt da Rosa

Paula Sanhudo da Silva

Declaração de conflito de interesse:

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

S232r Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Planejamento em Saúde. Diretoria de Assistência Farmacêutica
Relatório de recomendação para adoção de um protocolo estadual no estado de Santa Catarina 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 / Diretoria de Assistência Farmacêutica ; [Coordenação de Andréia Rosa Borges]. – 1. ed. – Florianópolis : SES/SC, 2022.
33 p. ; il. color.

ISBN 978-85-62522-15-4

1. Trombocitopenia - Relatório de recomendação - Santa Catarina. 2. Protocolo Estadual - Santa Catarina. 3. Avaliação de tecnologias em saúde. 4. Covid-19 - Vacinas. I. Borges, Andreia Rosa. II. Título.

CDD 23. ed. 616.157

Índice para o catálogo sistemático:

1. Relatório de Recomendação - Protocolo Trombose - Santa Catarina
Angela Schmidt da Rosa – Bibliotecária – CRB-14/1171

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Sintomas sugestivos de trombose	11
Figura 1 - Algoritmo diferenciador entre trombose trombocitopênica induzida por vacina (TTIV)/Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (STT) e outras doenças trombóticas	13
Figura 2 - Manejo terapêutico para a Síndrome de Trombose Trombocitopênica após vacinação contra COVID-19	17
Quadro 2 - CID-10 contemplados para STT	21
Quadro 3 - Avaliação do Impacto Orçamentário	27
Figura 3 - Fluxograma da seleção de evidências	29

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ACIP	Comitê Consultivo de Práticas de Imunizações dos Estados Unidos
AIO	Avaliação do Impacto Orçamentário
Anti-PF4	Anticorpo anti-plaquetário fator 4
ARM	Arteriografia
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CEAF	Componente Especializado de Assistência Farmacêutica
CNS	Cartão Nacional de Saúde
CRIE/DIVE/SES/SC	Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DIAF/SES/SC	Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina
DIVE/SES/SC	Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina
EIA	Enzima-imunoensaio
EMA	Europeia de Medicina
GT-PIT	Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBGE	Instituto Brasileira de Geografia e Estatística
IGHIV	Imunoglobulina Humana intravenosa
LME	Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
MHRA	Agências do Reino Unido de Regulação de Produtos de Saúde e Medicina
PE	Protocolo Estadual
SGPe	Sistema de Gestão de Processos Eletrônicos
SISMEDEX	Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais
STT	Síndrome de Trombose com Trombocitopenia
TC	Tomografia computadorizada
TP	Tempo de Protrombina
TTIV	Trombose Trombocitopênica Imune induzida por Vacina

TTPa	Tromboplastina Parcial Ativada
UDAF	Unidade Descentralizada de Assistência Farmacêutica
VRM	Venografia

SUMÁRIO

1 CONTEXTO	8
2 APRESENTAÇÃO	9
3 CONDIÇÃO CLÍNICA	10
3.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	10
3.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E EXAMES CONFIRMATÓRIOS	12
4 AS TECNOLOGIAS	15
4.1 IMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA	15
4.2 RIVAROXABANA	15
5 ANÁLISE DE EVIDÊNCIA	17
5.1 AÇÕES INICIAIS EM CASO DE SUSPEITA DE STT	18
5.2 CRITÉRIOS DE INVESTIGAÇÃO DIANTE DE SUSPEITA OU CONFIRMAÇÃO DE CASO DE STT PARA SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA A HOSPITAIS REFERENCIADOS	19
5.3 PROTOCOLO DE SOLICITAÇÃO DE VAGA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR REFERENCIADA	19
5.4 APÓS CHEGADA DO PACIENTE AO HOSPITAL	19
6 ACESSO AO MEDICAMENTO	20
6.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA STT	20
6.1.1 Critérios gerais	20
6.1.2 Critérios específicos	20
6.1.2.1 Definidos pelo Nível de Certeza Diagnóstico	20
6.1.2.2. Definidos para Rivaroxabana	21
6.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA STT	21
6.3 CID-10 CONTEMPLADOS PARA STT	21
6.4 ESPECIALIDADES MÉDICAS PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO	22
6.5 DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA SOLICITAÇÃO	22
6.6 FLUXO DE ACESSO POR MEIO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA	23
6.6.1 Imunoglobulina Humana Intravenosa	23
6.6.2 Rivaroxabana	24
7 AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	26
8 REVISÃO DE LITERATURA	28

9 RECOMENDAÇÃO FINAL DO GT-PIT E CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	32

1 CONTEXTO

Em 21 de agosto de 2021, o Ministério da Saúde emitiu a Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021 abordando a atualização das orientações para a investigação da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (STT) no contexto da vacinação contra a COVID-19 no Brasil. Em fevereiro de 2022, por meio da Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina (DIVE/SES/SC), a Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (DIAF/SES/SC) recebeu a solicitação de elaboração de um Protocolo Estadual (PE) para atendimento de casos de STT associados à vacinação com vacinas de vetor de adenovírus não replicante contra a COVID-19.

Inicialmente, o Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas (GT-PIT) da DIAF/SES/SC avaliou a Nota Técnica emitida pelo Ministério da Saúde e o documento intitulado “Fluxograma de Atendimento TTS” enviado pelo Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE/DIVE/SES/SC). Após a análise dos documentos, foi elaborado o Relatório de Recomendação Preliminar.

Para compor o Relatório de Recomendação Preliminar, foi realizada revisão de literatura, com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que respaldassem o diagnóstico clínico, exames confirmatórios e tratamento medicamentoso de STT. Foram elaborados também o fluxo de acesso aos medicamentos de acordo com as normas do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e a Avaliação do Impacto Orçamentário (AIO). O Relatório supracitado foi enviado ao Secretário de Estado da Saúde e aos colaboradores, recebendo autorização de todas as partes envolvidas para prosseguir sem alterações. A partir da aprovação do mesmo, foi elaborado o presente Relatório de Recomendação, que será submetido à homologação do Secretário de Estado da Saúde.

2 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica dos documentos apresentados pelo CRIE/DIVE/SES/SC para a elaboração de um Protocolo Estadual de atendimento para casos de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (STT) associada à vacinação com vacinas de vetor de adenovírus não replicante contra a COVID-19, baseados na Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021.

Na Nota Técnica emitida pelo Ministério da Saúde consta uma breve contextualização, a investigação da STT, protocolo de investigação laboratorial, manejo clínico de casos e definição de casos para investigação de STT. O documento enviado pelo CRIE/DIVE/SES/SC intitulado “Fluxograma de Atendimento TTS” apresentou os dados da nota supracitada resumidos com a adição de um fluxograma de atendimento hospitalar.

Este relatório visa avaliar e emitir um parecer técnico embasado em evidências científicas sobre a disponibilização dos medicamentos Imunoglobulina Humana intravenosa (IGHIV) e Rivaroxabana para o tratamento de STT, fluxo de acesso aos medicamentos e avaliação do impacto orçamentário, para posterior elaboração de um Protocolo Estadual para esta síndrome, destinado aos profissionais da saúde, pacientes e gestores do estado de Santa Catarina.

3 CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Os efeitos generalizados exercidos pela pandemia da doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) obrigaram os 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 de conter a pandemia, com mais de um bilhão de doses administradas em todo 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, em locais incomuns, 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 uma 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 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, Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021, 2021.

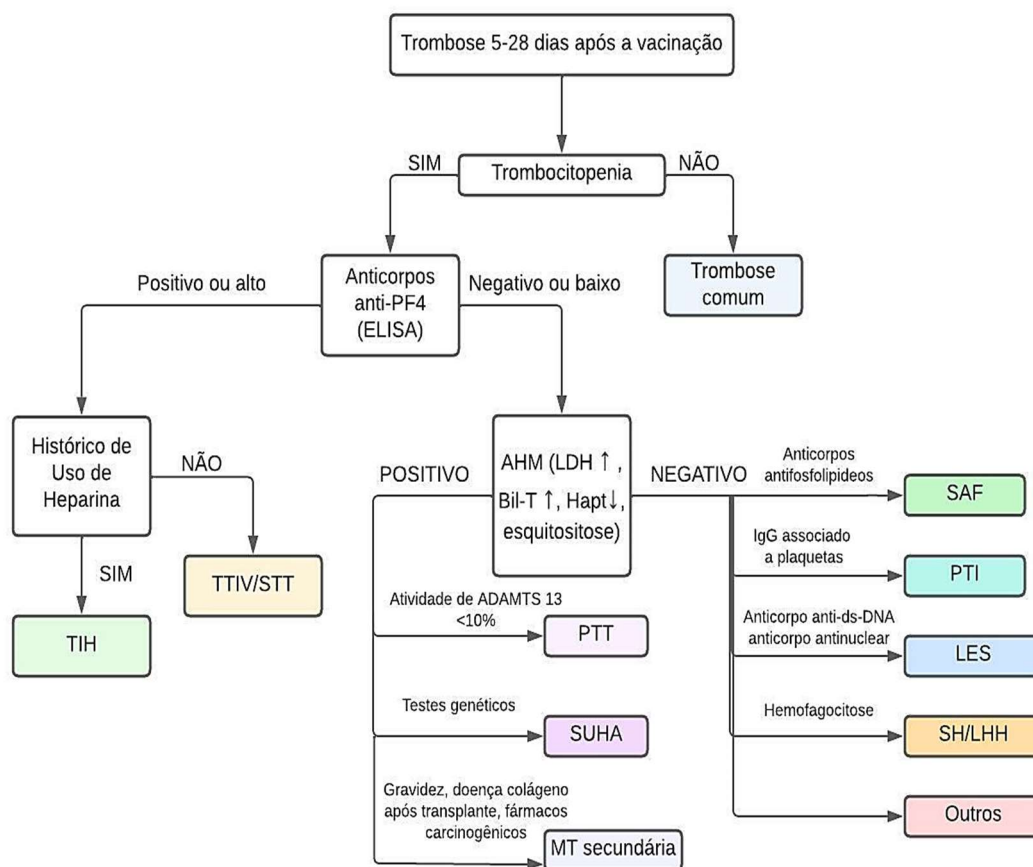
Assim como muitos aspectos da pandemia de COVID-19, a literatura em relação à epidemiologia de TTIV/STT está em constante evolução. Atualmente, é um desafio entender a real incidência desta síndrome, já que as informações são escassas e podem ser encontradas em diferentes fontes, como autoridades regulatórias, 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 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.

3.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E EXAMES CONFIRMATÓRIOS

O diagnóstico clínico de TTIV/STT é confirmado quando os pacientes preenchem os seguintes critérios: **(1)** início dos sintomas de 5-30 dias (máximo de 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 heparina. Para auxiliar no diagnóstico diferencial, Iba e colaboradores (2022)¹¹ criaram um algoritmo de diagnóstico que não utiliza ensaios de ativação plaquetária (Figura 1).

Figura 1 - Algoritmo diferenciador entre trombose trombocitopênica induzida por vacina (TTIV)/Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (STT) e outras doenças trombóticas



Fonte: Iba T, Levy JH, 2022. Legenda: anti-PF4: anticorpo anti plaquetário fator 4; TIH: trombocitopenia induzida por heparina; AHM: anemia hemolítica microangiopática; LDH: Lactato desidrogenase; Bil-T: bilirrubina total; Hapt: haptoglobulina; PTT: púrpura trombocitopênica trombótica; SUHA: síndrome urêmica hemolítica atípica; MT: microangiopatia trombótica; SAF: síndrome antifosfolípidos; PIT: púrpura trombocitopênica imune; LES: lúpus eritematoso sistêmico; SH: síndrome hemofagocítica e LHH: linfocitose hemofagocítica.

De acordo com o Guideline publicado em julho de 2021 pela Organização Mundial de Saúde, os exames confirmatórios são divididos em exames laboratoriais e exames de imagem¹².

- Exames laboratoriais:

- Contagem Plaquetária: A trombocitopenia é definida por contagem plaquetária inferior a 150.000 μ L ou 50% abaixo de uma contagem plaquetária recente;
- Anticorpo anti-plaquetário fator 4 (anti-PF4): A presença deste anticorpo, sem a presença de terapia com heparina, é extremamente específica para STT.

- Exames de Imagem:

- Ultrassom - Doppler;
- 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 para 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 AS TECNOLOGIAS

4.1 IMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA

- **Apresentação:** 2,5 g (frasco-ampola).
- **Posologia:** 1g/Kg/dia por 1 a 2 dias.
- **Quantidade máxima:** 80 ampolas.
- **Contraindicações:** hipersensibilidade à imunoglobulina humana, principalmente se apresentar anticorpos anti-IgA.
- **Efeitos adversos:** dor de cabeça (incluindo dor de cabeça sinusal, enxaqueca, desconforto na cabeça e dor de cabeça por tensão), dor (incluindo dor nas costas, dor nas extremidades, dor nas juntas e ossos, dor no pescoço e dor facial), febre (incluindo calafrios), doença semelhante à gripe (incluindo coriza, dor de garganta, aftas orofaríngeas e aperto na garganta).
- **Monitoramento:** controle de sinais clínicos para anafilaxia, efeitos adversos e controle da função renal.

4.2 RIVAROXABANA

- **Apresentação:** 20 mg (comprimido revestido).
- **Critério de Inclusão Específico:** realizar terapia prévia medicamentosa com Imunoglobulina Humana Intravenosa (IGHIV) 1g/kg/dia por 1 a 2 dias.
- **Posologia:** 20 mg uma vez ao dia.
- **Quantidade máxima:** 20 mg/dia.
- **Contraindicações:** É contraindicado em pacientes com doença hepática com problemas de coagulação e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C, e pacientes com insuficiência renal. Rivaroxabana é contraindicada durante toda a gravidez e em lactantes.
- **Efeitos adversos:** Anemia; sangramento em estômago, intestino ou gengiva; dores abdominais ou gastrintestinais; indigestão; náusea; constipação; diarreia; vômito; febre; edema periférico; fraqueza e cansaço; sangramento pós-operatório;

contusões; sangramento no tecido ou profundamente (em uma cavidade) no corpo; aumento de enzimas hepáticas; dores nas extremidades; dor de cabeça, tontura; sangue na urina; período menstrual prolongado ou intensificado; sangramento no nariz; coceira na pele; aparecimento de manchas ou pápulas vermelhas na pele; sangramento nos olhos; hipotensão; mau funcionamento dos rins; sangramento cutâneo ou subcutâneo e tosse com sangue.

- **Monitoramento:** Complicações hemorrágicas podem se apresentar durante o período de tratamento. Monitorar possíveis hemorragias.

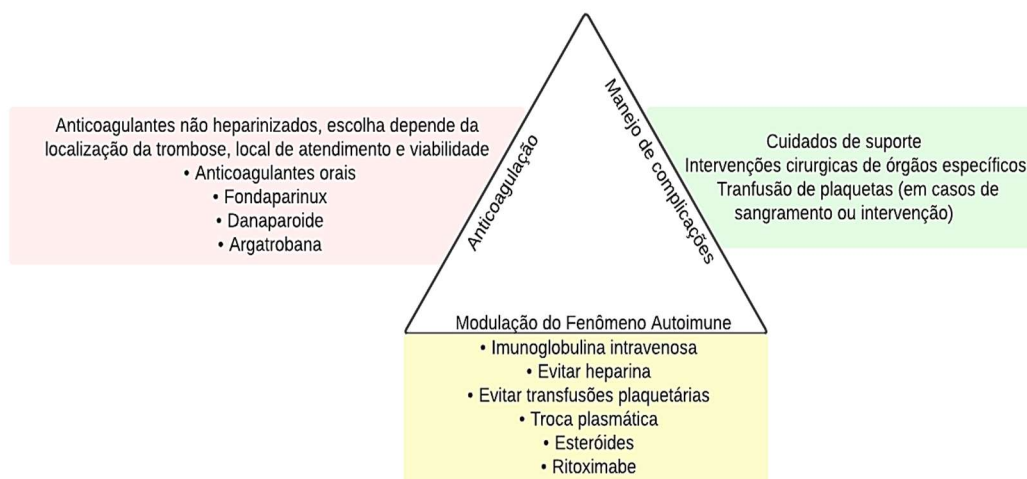
5 ANÁLISE DE EVIDÊNCIA

De acordo com Klok et al. (2021)⁵ o manejo terapêutico de TTIV/STT é baseado em três componentes: modulação do fenômeno autoimune, anticoagulação e tratamento de suporte e manejo de complicações (Figura 2).

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. Em casos severos de TTIV/STT e refratários, a terapia de plasmaferese pode ser considerada, em que os anticorpos IgG desencadeados pela TTIV são removidos.

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 incertos. 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 nos anticoagulantes não heparinizados, como os anticoagulantes orais Fondaparinux, Danaparoide ou Argatrobana⁵.

Figura 2 - Manejo terapêutico para a Síndrome de Trombose Trombocitopênica após vacinação contra COVID-19



Em indivíduos com trombocitopenia associada a elevados níveis de D-dímero, mas sem trombose, comumente utiliza-se os anticoagulantes não heparinizados 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, os medicamentos Edoxabana e Dabigatran podem ser utilizados como predecessores, concomitante com um agente parenteral⁵.

Na revisão sistemática com análise pós-hoc conduzido por Hafeez e colaboradores (2021)¹⁴, que incluiu 25 estudos, totalizando 69 pacientes, os tratamentos medicamentosos utilizados foram: Imunoglobulina Humana (36,2%), heparina (26,1%); heparina de baixo peso molecular (23,2%); esteroides (10,1%); Argatrofina (8,7%); Heparina não fracionada (7,3%); anticoagulantes não heparinizados (5,8%); Apixabana (4,4%); Danaparoina (4,4%); substituto de fibrinogênio (2,9%) e Eculizumabe (2,9%).

Já em revisão sistemática conduzida por Waqar e colaboradores (2021)¹⁵, que inclui 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 35 pacientes (37,2%) houve a administração de heparina (heparina de baixo peso molecular na maioria dos casos).

5.1 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.

5.2 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 carteira vacinal ou documento que comprove a realização da vacina); e
- Plaquetopenia confirmada ($< 150 \mu\text{L}$ plaquetas) (enviar cópia de exame); e
- Evidência de quadro tromboembólico/ trombose:
 - Confirmada por exame de imagem (enviar resultados do exame); ou
 - Suspeita clínica com sintomas sugestivos (Quadro 1), associados a D-dímero alto, e/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).

5.3 PROTOCOLO DE SOLICITAÇÃO DE VAGA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR REFERENCIADA

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

5.4 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 de Imunoglobulina Humana Intravenosa (IGHIV);
- Uso de anticoagulante oral direto - Rivaroxabana;
- Coleta para exame de anticorpos anti- PF4.

6 ACESSO AO MEDICAMENTO

Seguindo o fluxo de solicitação de medicamentos em regime de Urgência e Sobreaviso do CEAF, os pacientes que atenderem aos critérios de inclusão do Protocolo Estadual para o atendimento de casos suspeitos ou confirmados de STT terão acesso aos medicamentos por meio de processo administrativo, formado por documentos e exames do paciente.

6.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA STT

6.1.1 Critérios gerais

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

6.1.2 Critérios específicos

6.1.2.1 Definidos pelo Nível de Certeza Diagnóstico

- **Nível 1** de certeza diagnóstica - caso **CONFIRMADO**: presença de trombose/tromboembolismo evidenciada por um ou mais exames comprobatórios:
 - Exame 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.
- **Nível 2** de certeza diagnóstica - caso **PROVÁVEL**: 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 e Ecocardiograma ou Tomografia computadorizada sem contraste; D-dímero > 4x/normal (> 2.000 ng/ml) ou Fibrinogênio (< 150 mg/dl), TP e TTPa.
- **Nível 3** de certeza diagnóstica - caso **POSSÍVEL**: Apresentação de sinais e sintomas sugestivos de trombose e/ou plaquetopenia descritos no Quadro 1.

6.1.2.2. Definidos para Rivaroxabana

- É obrigatório realizar terapia prévia medicamentosa com Imunoglobulina Humana Intravenosa (IGHIV) 1g/kg/dia por 1 a 2 dias e referenciar para centro especializado antes de iniciar a Rivaroxabana;
- É necessário ter peso igual ou superior a 50 kg após o início do tratamento padrão de anticoagulação.

6.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA STT

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

6.3 CID-10 CONTEMPLADOS PARA STT

Quadro 2 - CID-10 contemplados para STT

CID	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: Elaborado pelo GT-PIT, 2022.

6.4 ESPECIALIDADES MÉDICAS PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO

Serão avaliadas solicitações e adequações de medicamento do Protocolo Estadual de STT preenchidas pelos seguintes médicos especialistas: intensivista, hematologista, neurologista ou pneumologista. Para reavaliação da continuidade do tratamento com Rivaroxabana é exigido prescrição de médico hematologista.

6.5 DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA 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 descrição Denominação Comum Brasileira (DCB)/ Denominação Comum Internacional (DCI), em duas vias, de forma legível e devidamente assinada e carimbada pelo médico assistente;
- Formulário Médico Obrigatório para STT completamente preenchido e assinado pelo médico prescritor;
- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade completamente preenchido e assinado;
- Cópia de documentos pessoais do paciente:
 - Documento de identidade;
 - 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 da realização da vacina com o paciente ou responsável (Formulário Médico Obrigatório);
- Hemograma completo (contagem de plaquetas inferior a 150.000/ μ L).

E

- **Para caso CONFIRMADO:**

- Exames comprobatórios de imagem, cirúrgico ou anatomopatológico (pelo menos um dos listados a seguir): 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**
- Procedimento que confirme a presença de um trombo (ex., trombectomia).

OU

- **Para caso SUSPEITO:**

- Exame complementar, não confirmatório: Radiografia de Tórax E/OU Ecocardiograma E/OU TC sem contraste E/OU Exames de Coagulação E/OU D-dímero elevado evidenciando tromboembolismo.

6.6 FLUXO DE ACESSO POR MEIO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

6.6.1 Imunoglobulina Humana Intravenosa

- **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/devolver ou indeferir) 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.

6.6.2 Rivaroxabana

- **Urgência: segunda a sexta-feira das 13 às 19 h:**
1. O hospital onde o paciente está internado solicita medicamentos à UDAF por e-mail;
 2. UDAF confere os documentos e cadastra a solicitação no 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 SGPe, informa ao Hospital solicitante o resultado da avaliação e, se deferido, dispensa o medicamento para atendimento de 30 dias. Após a dispensação, a UDAF transfere o processo do paciente no SISMEDEX para o município de residência do paciente;
5. Hospital entrega os documentos físicos na UDAF, retira o medicamento para 30 dias de tratamento e leva ao hospital para atendimento ao paciente;
6. O paciente fará a retirada do medicamento para os meses subsequentes no seu município de residência, na Farmácia do CEAF;
7. A solicitação terá vigência para 3 meses de tratamento. Para a continuidade por mais 3 meses de tratamento será necessária a reavaliação central da solicitação pela DIAF.

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

1. O hospital onde o paciente está internado solicita medicamentos à UDAF 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. Sobreaviso DIAF avalia o processo (deferir/devolver ou indeferir) e autoriza. Responde ao e-mail da UDAF;
3. UDAF tramita o processo pelo SGPe, informa ao Hospital solicitante o resultado da avaliação e, se deferido, dispensa o medicamento para atendimento de 30 dias. Após a dispensação, a UDAF transfere o paciente para o município de residência do paciente;
4. Hospital entrega os documentos físicos na UDAF, retira o medicamento para 30 dias de tratamento e leva ao hospital para o paciente;
5. O paciente fará a retirada do medicamento para os meses subsequentes no seu município de residência, na Farmácia do CEAF;
6. A solicitação terá vigência para 3 meses de tratamento. Para a continuidade por mais 3 meses de tratamento será necessária a reavaliação central da solicitação pela DIAF.

7 AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Conforme a Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021¹³, a estimativa de STT na Europa é de 1 a 8 casos/milhão de indivíduos que fizeram a 1ª dose da vacina de vetor de adenovírus não replicante. A partir desta informação, podemos calcular que houve em média de 4,5 casos por milhão de indivíduos que fizeram a 1ª dose no continente europeu.

Ao transpor o cálculo da estimativa de casos por milhão de indivíduos que fizeram a 1ª dose da vacina de vetor viral no Brasil, obteve-se os seguintes resultados: Foram aplicadas 125.453.841 doses de vacinas de vetor viral em 2021¹⁶. Estima-se que existam em média 4,5 casos para cada 1.000.000 doses de vacinas de vetor viral aplicadas. O cálculo do número de casos de STT no Brasil foi feito multiplicando-se 4,5 por 125.453.841, e o resultado dividido por 1.000.000 de doses aplicadas, resultando em 564,54 casos em 2021 no Brasil.

Conforme o IBGE, o país possuía em 2021, 213.317.639 habitantes. Para estimar o número de casos de STT na população de Santa Catarina realizamos o seguinte cálculo: Multiplicamos 564,54 casos estimados de STT em 2021, por 7.338.473 pessoas no estado de Santa Catarina e o resultado foi dividido por 213.317.639 habitantes. O referido cálculo resultou em 19 casos de STT no ano de 2021 em SC.

Sabendo-se que a posologia orientada pela Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021 é de 1g/kg/dia de IGHIV por no máximo 2 dias, partirmos de um peso médio de 70 kg por indivíduo. Assim, seriam utilizadas 140 g de IGHIV por pessoa para 2 dias de tratamento, ou seja, 56 ampolas para o tratamento total (28 ampolas/dia).

A Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021 não delimita idade para aplicação de IGHIV, e cita que os casos de STT podem ocorrer durante toda a vida. A vacinação no Brasil atualmente está ocorrendo a partir de 5 anos de idade, no entanto sabe-se que em outros países já estão vacinando bebês a partir de 6 meses, deste modo, a população abaixo de 5 anos não foi excluída do cálculo, em virtude da possibilidade da aprovação da vacinação para os mesmos.

Ao consultar a base de dados de preços do Estado, verificou-se que atualmente são gastos 823,90 reais por ampola de Imunoglobulina Humana de 2,5 g. O cálculo do Impacto Orçamentário da incorporação da IGHIV de 2,5 g para STT foi: 19 (casos em SC) x 56 (ampolas) x 823,90 (valor unitário) = 876.629,6 reais por ano.

Para calcular o impacto orçamentário da incorporação da Rivaroxabana, utilizou-se como parâmetro o peso corporal de 70 kg. Para pessoas com peso corporal igual ou superior a

50 kg orienta-se utilizar uma dose diária de 20 mg de Rivaroxabana (dose diária máxima). Utilizou-se seis meses (180 dias) como tempo de tratamento, que corresponde ao tempo máximo a ser disponibilizado pelo protocolo, obtido através de discussão com os colaboradores. Ao consultar a base de dados de preços do Estado, verificou-se que atualmente são gastos 3,39 reais para cada comprimido de Rivaroxabana de 20 mg.

O cálculo do Impacto Orçamentário para incorporação da Rivaroxabana 20 mg foi: 19 (casos em SC) x 180 (comprimidos para o tempo máximo de tratamento) x 3,39 (valor por comprimido) = 11.593,80 reais.

O Quadro 2 resume os valores de impacto orçamentário para um ano de tratamento com a incorporação das tecnologias avaliadas, baseado nos dados obtidos no ano de 2021.

Em 2021 tivemos uma alta aderência à vacinação devido à pandemia de COVID-19, no entanto não é possível garantir que tal aderência permaneça nas próximas doses vacinais nos anos posteriores. Existem evidências de que a incidência de eventos trombóticos reduz a partir da segunda dose ⁸, sendo assim, os cálculos não foram projetados para os anos seguintes. No entanto, espera-se que devido à alta aderência do início da vacinação em 2021, com aplicação de três doses no mesmo ano (1ª, 2ª e reforço) e a redução da estimativa de casos de STT após a primeira dose, os valores gastos nos próximos anos sejam inferiores ao calculado.

Quadro 3 - Avaliação do Impacto Orçamentário

Tecnologia	Custo
Imunoglobulina	876.629,6 reais
Rivaroxabana	11.593,80 reais
Total	888.223,4 reais

Fonte: Elaborado pelo GT-PIT, 2022.

Ressalta-se que se optou por utilizar a estimativa Europeia relatada na Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021 em detrimento de outros estudos epidemiológicos, pois a estimativa trata dos casos de STT de forma geral, enquanto a incidência relatada em demais estudos era específica para cada vacina^{3,7,8,9}.

8 REVISÃO DE LITERATURA

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.

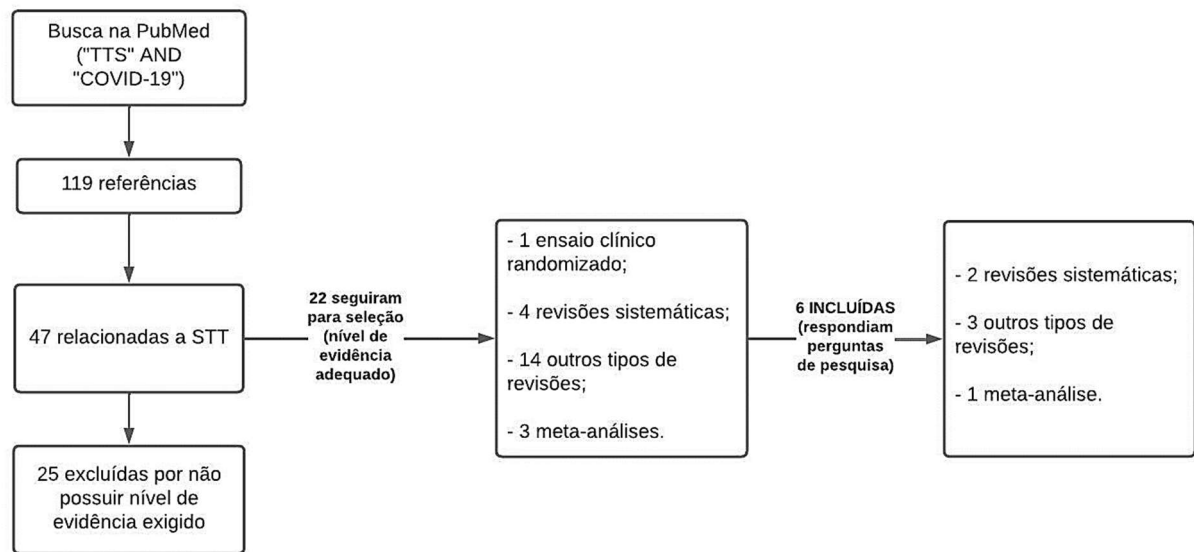
Perguntas da Pesquisa:

- Quais os dados mundiais sobre a epidemiologia de STT?
- Qual é a história 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.

9 RECOMENDAÇÃO FINAL DO GT-PIT E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse documento apresenta uma avaliação crítica realizada pelo GT-PIT a respeito da demanda apresentada pela DIVE/SES/SC, em função da Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021 emitida pelo Ministério da Saúde. Este 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.

Essas recomendações foram elaboradas a partir da análise dos documentos enviados pelo demandante para a solicitação de elaboração de um Protocolo Estadual para atendimento de STT.

A avaliação foi fundamentada com base na revisão de literatura sobre a temática e apresentamos as seguintes recomendações:

1. Recomendamos a incorporação de IGHIV para tratamento de casos suspeitos e confirmados de STT, conforme a posologia sugerida pela Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 933/2021, de 1g/kg/dia por 1 ou 2 dias;
2. Não recomendamos a incorporação de Rivaroxabana para tratamento de casos suspeitos e confirmados de STT, devido à não padronização do medicamento no estado de Santa Catarina. O processo de padronização deste medicamento seria muito moroso frente a urgência da implementação do Protocolo para atendimento aos pacientes com STT.

O Protocolo visará a disponibilização de terapia medicamentosa para tratamento de casos suspeitos ou confirmados de STT com o medicamento Imunoglobulina Humana Intravenosa (IGHIV).

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

Secretário de Estado da Saúde o publique por meio de Portaria no Diário Oficial do Estado de Santa Catarina.

As revisões do Protocolo Estadual serão realizadas no tempo máximo de 2 anos e sempre que se fizer necessário.

Todos os documentos estarão disponíveis no sítio eletrônico da DIAF/SES/SC.

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 thombocytopenia 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 thrombocitopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19). Interim guidance. *World Health Organization*. 2021. Some rights reserved. This work is available under the CC BY-NC-SA3.0 IGO licence.

13. Brasil. Ministério da Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. *NOTA TÉCNICA N° 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 Trombocytopenia 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. Brasil. Ministério da Saúde Vacinômetro COVID-19. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19_Vacina_v2/DEMAS_C19_Vacina_v2.html Acesso em: 01 de jun. de 2022.