

Orientação para manejo de caso clínico de síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) após vacinação para prevenir doença por coronavírus (COVID-19)

Orientação provisória
19 julho 2021



Organização
Mundial da Saúde

Américas

OPAS

A OMS continua monitorando a situação de perto para identificar quaisquer alterações que possam afetar esta orientação provisória. Se houver mudança em algum dos fatores, a OMS publicará uma atualização. Caso contrário, este documento de orientação provisório expirará dois anos após sua data de publicação.

© **Organização Pan-Americana da Saúde 2021.**

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0066

SUMARIO

Abreviações e acrônimos	iv
Pontos-chave	v
Retrospectiva, escopo e justificativa	1
Definições de casos	1
Incidência	3
Visão geral	3
Incidência de TSVC na população em geral e em pacientes com COVID-19	4
Incidência de TSVC após vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus não replicante contra COVID-19	4
Fatores de risco	5
Fisiopatologia	5
Quadro clínico	5
Diagnóstico laboratorial	7
Diagnóstico por imagem	8
Manejo de caso clínico	8
Recomendações de tratamento	10
Recomendações que abordam vacinação, prevenção e mudanças no estilo de vida em pacientes com TTS pós-recuperação e na população em geral	11
Referências	11
Agradecimentos	20
Anexos	22
Anexo 1: Fatores de risco de trombose	22
Anexo 2: PICO 1: formulação de evidência para decisão	23
Anexo 3: PICO 2: formulação de evidência para decisão	25
Anexo 4: Tabelas	29
Tabela 1. Incidência cumulativa de TTS após a vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus não replicante (27 de maio de 2021)	29
Tabela 2. Síndromes clínicas sugestivas de trombose ou tromboembolismo	30
Tabela 3. Testes laboratoriais para diagnóstico diferencial de TTS	32
Tabela 4. Outras doenças que devem ser incluídas no diagnóstico diferencial de trombose/trombose disseminada e trombocitopenia	33
Tabela 5. Métodos de diagnóstico específicos que fornecem resultados que podem ser condizentes ou sugestivos de trombose/tromboembolismo	34
Tabela 6. Testes investigacionais ideais e alternativos usados em investigações de TTS e achados diagnósticos típicos	35
Tabela 7. Exemplos de tratamentos anticoagulantes sem heparina para TTS [com base nas orientações disponíveis, nas evidências indiretas de trombocitopenia induzida por heparina autoimune e na primeira série de casos publicada até o momento. (103-150)]	36
Anexo 5: Resumo dos métodos de desenvolvimento de orientações	37
Sumário	37
Metodologia	37
Desenvolvimento de orientações	37
Orientações sobre tratamento	39
Formulação de recomendação	40
Revisão externa	40
Limitações	41
Anexo 6: Informações complementares sobre métodos e resultados de revisão de literatura	42
Perguntas PICO selecionadas que foram usadas na revisão rápida das evidências	43
Fluxograma dos estudos identificados, selecionados e incluídos	48
Esquema de tabelas de evidências para decisão	49
Resumo dos achados	50
Possíveis lacunas de pesquisa para manejo profilático futuro:	53
Tabelas de evidências	54

Abreviações e acrônimos

EAPV	Eventos adversos pós-vacinação
TIH-a	Trombocitopenia induzida por heparina autoimune
Vacina Ad26.COVID-19-S	Vacina Johnson & Johnson (J&J) Janssen COVID-19 Ad26.COVID-19-S
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
BC	Brighton Collaboration
Vacina ChAdOx-1	Vacina AstraZeneca COVID-19 ChAdOx-1
TC	Tomografia computadorizada
ATCP	Angiotomografia computadorizada pulmonar
TSVC	Trombose do seio venoso cerebral
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
TVP	Trombose venosa profunda
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EtD	Evidência para tomada de decisão
FEU	Unidades Equivalentes de Fibrinogênio
GACVS	Comitê Consultivo Global em Segurança de Vacinas
GDG	Grupo de desenvolvimento de orientações
GRADE	Classificação de avaliação, desenvolvimento e valoração das recomendações (método para avaliação da certeza das evidências)
TIH	Trombocitopenia induzida por heparina
PTI	Púrpura trombocitopênica idiopática
IVB	Departamento de Imunizações, Vacinas e Biológicos
IVIG	Imunoglobulina intravenosa
PBMR	Países de baixa e média renda
RNM	Exame de imagem de ressonância magnética
MSD	Departamento de Saúde Mental e Uso de Substâncias
NCD	Departamento de Doenças Não Transmissíveis
NHAC	Anticoagulantes não derivados da heparina
RCP	Reação em cadeia da polimerase
EP	Embolia pulmonar
PF4	Fator plaquetário 4
PICO	Paciente/intervenção/comparador/desfecho
QNS	Normas e padrões de qualidade
RPQ	Regulação e pré-qualificação
RMP	Razão de morbidade padronizada
TVE	Trombose venosa esplâncnica
PTT	Púrpura trombocitopênica trombótica
TTS	Síndrome de trombose com trombocitopenia
WHE	Programa de Emergências de Saúde da OMS

Pontos-chave

Retrospectiva	Foi relatada a ocorrência da síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) em indivíduos vacinados com vacinas de vetor de adenovírus não replicante contra COVID-19 (vacina AstraZeneca COVID-19 ChAdOx-1 e vacina Johnson & Johnson (J&J) Janssen COVID-19 Ad26.COV2-S).
Escopo	O presente documento tem como objetivo fornecer orientações provisórias sobre o reconhecimento e manejo da síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) após a vacinação contra COVID-19.
Definição de caso	A TTS é definida pela presença de trombose/tromboembolismo, geralmente em locais incomuns, como o seio venoso cerebral ou as veias esplâncnicas com trombocitopenia acentuada ($<50 \times 10^9/L$) após a vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus não replicante contra COVID-19. Também foram relatados casos de trombose/tromboembolismo em localização comum (ou seja, trombose venosa profunda pulmonar, artérias coronárias, artérias cerebrais) após vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus não replicante contra COVID-19.
Incidência	A incidência cumulativa de TTS, após a vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus não replicante, varia de 0,5 a 6,8 casos por 100.000 vacinados. As taxas de incidência variam dependendo da vacina, da idade, do sexo, da distribuição geográfica e da interpretação da definição de caso. A razão entre o observado e o esperado é maior após a vacinação com a vacina ChAdOx-1, em mulheres e em pacientes com idade < 60 anos. A maioria dos casos de TTS foi relatada dentro de 3 a 30 dias após a vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus não replicante contra COVID-19. As informações de países de baixa e média renda serão fundamentais para melhor entendimento da incidência de TTS, visto que as vacinas de vetores de adenovírus têm sido utilizadas de forma mais ampla nesses países.
Fatores de risco	Os principais fatores de risco para TTS após a vacinação com vacinas de vetores de adenovírus contra COVID-19 foram o uso de vacinas de vetores de adenovírus não replicantes e idade mais jovem. Atualmente, não há evidências de que os fatores de risco tradicionais para trombose/tromboembolismo aumentem o risco de TTS neste contexto.
Fisiopatologia	A TTS tem sido associada à presença de anticorpos antifator 4 plaquetário (anti-PF4). Existem semelhanças com a trombocitopenia induzida por heparina autoimune (TIH-a). A TTS pode ser causada pela ligação de anti-PF4 às plaquetas, causando ativação e agregação plaquetária, trombose, consumo de plaquetas e trombocitopenia. No entanto, os mecanismos exatos ainda não estão claros e devem ser investigados.
Quadro clínico	A TTS deve ser suspeitada em pacientes que apresentarem cefaleia intensa e incomum, dor abdominal com ou sem vômitos, início súbito de dificuldade respiratória, dor no peito ou nos membros, especialmente em pessoas com menos de 60 anos, nas quatro semanas após a vacinação. Os pacientes com sintomas clínicos sugestivos devem ser imediatamente submetidos a investigações para descartar eventos trombóticos e a presença de trombocitopenia.
Diagnóstico laboratorial	Os indivíduos que apresentam trombose nas quatro semanas após a vacinação devem ser avaliados quanto a trombocitopenia, dímero D aumentado e anticorpos anti-PF4 positivos. Um ensaio imunoenzimático (ELISA) deve ser usado para detectar anticorpos anti-PF4, pois os imunoenaios rápidos não são tão sensíveis. A presença de anticorpos anti-PF4 em um paciente com um evento trombótico e trombocitopenia, após a vacinação contra COVID-19, é altamente sugestiva de TTS. Outros biomarcadores podem ser úteis no diagnóstico laboratorial de TTS, incluindo dímero D, fibrinogênio e esfregaço de sangue para confirmar a redução das plaquetas e descartar agregado plaquetário. A definição de caso implica a ausência de uma explicação alternativa melhor para a condição.
Exame de imagem	Devem ser realizados exames de imagem adequados nos pacientes com suspeita de TTS o mais rápido possível, dependendo da localização anatômica, especialmente naqueles que apresentam trombocitopenia em até 30 dias após a vacinação.
Manejo de casos clínicos	Os indivíduos vacinados devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sintomas, incluindo cefaleia severa ou persistente, visão turva, falta de ar, dor no peito, inchaço nas pernas, dor abdominal persistente ou hematomas e/ou petéquias incomuns na pele (pontinhos vermelhos, roxos ou marrons na pele) que ocorram dentro de quatro semanas após a vacinação, embora tenham sido relatados alguns casos 30 dias após a vacinação. Esses pacientes devem ser investigados no tocante a trombose e trombocitopenia. A notificação desses sintomas deve ser facilitada para os vacinados, podendo incluir linhas de apoio e centros hospitalares de vacinas, sistemas de notificação online.

Tratamento

A OMS desaconselha o uso de heparina em indivíduos com TTS no contexto da vacinação contra COVID-19 (*recomendação condicional, certeza muito baixa*).

A OMS não recomenda o uso de infusão de plaquetas para indivíduos com TTS no contexto da vacinação contra COVID-19 em todos os casos, exceto em situações de emergência, em que a cirurgia seja fortemente indicada, a trombocitopenia seja grave (plaquetas $< 50.000/\mu\text{L}$) e a transfusão de plaquetas seja necessária para se prosseguir com uma cirurgia de emergência (*certeza forte, muito baixa*).

A OMS recomenda o uso de imunoglobulinas intravenosas (IVIG) e/ou anticoagulantes não derivados de heparina para indivíduos com TTS após vacinação contra COVID-19 (*certeza forte, muito baixa*).

A OMS não fornece nenhuma recomendação para o tratamento com esteroides, mas observa o uso geral de esteroides e a probabilidade de que eles sejam geralmente administrados em combinação com outros tratamentos.

Retrospectiva, escopo e justificativa

Desde março de 2021, foram relatados casos de tromboes associados a trombocitopenia em pacientes vacinados com as vacinas Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S e Johnson & Johnson (J&J) Janssen Ad26.COV2-S COVID-19. A avaliação dos casos por órgãos nacionais e internacionais concluiu que havia uma relação causal plausível entre essas duas vacinas de vetores de adenovírus e os eventos. (1-3)

A associação foi baseada na associação temporal com a vacinação, uma incidência aumentada quando comparada com as taxas basais esperadas, a trombose do seio venoso cerebral (TSVC), a presença de tromboes múltiplas simultâneas em alguns pacientes, a presença de trombocitopenia e de anticorpos antifator 4 plaquetário (anti-PF4) e a mortalidade superior à relatada na literatura (1-30).

O objetivo deste documento é fornecer orientações provisórias sobre o reconhecimento e o manejo clínico desse evento adverso raro, conhecido como síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS), após a vacinação. Essa síndrome recentemente relatada recebeu diferentes nomes, incluindo trombocitopenia trombótica imune induzida por vacina (VIITT), trombocitopenia imune protrombótica induzida por vacina (VIPIT) e trombocitopenia trombótica induzida por vacina (VITT). **No presente documento, o termo TTS será usado no contexto de vacinas de vetor de adenovírus contra COVID-19, a menos que especificado de outra forma.**

O conhecimento sobre a TTS após a vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus COVID-19 está evoluindo rapidamente. Este documento tem como objetivo aumentar a conscientização sobre a TTS no contexto da vacinação contra COVID-19 e, assim, ajudar os profissionais de saúde na avaliação e manejo de possíveis casos de TTS. As pessoas e os profissionais de saúde devem estar cientes dos sintomas de uma possível TTS para permitir o diagnóstico imediato e o tratamento precoce. Os profissionais de saúde devem estar cientes dos testes de diagnóstico relevantes e saber quais tratamentos devem ser administrados e quais devem ser evitados. Este documento analisa as informações existentes sobre a epidemiologia, os fatores de risco, a etiologia, o diagnóstico e o protocolo de manejo clínico para TTS com considerações específicas para países de baixa e média renda (PBMRs). Ele será revisado à medida que surgirem novas evidências. Dados detalhados sobre a metodologia usada no desenvolvimento da orientação estão disponíveis no Anexo 5: Métodos para desenvolvimento de orientações. A TTS é um evento adverso muito raro após a imunização (EAPV), e os benefícios da vacinação contra COVID-19 superam claramente os riscos em potencial.

Definição de caso

Foi desenvolvida uma definição de caso provisória que poderia ser prática para uso em ambientes clínicos com a contribuição de um representante do grupo Brighton Collaboration (BC), para garantir a harmonização com a definição de TTS do BC (*versão 10.16.3-May-23-2021*). A presente definição provisória de caso visa fornecer um equilíbrio ideal entre sensibilidade e especificidade, garantindo a aplicabilidade em todas as condições de recursos. É baseada nas evidências existentes e, conforme necessário, pode ser atualizada com a publicação de novos casos e dados. (32)

É importante observar que há uma diferença entre o manejo clínico de um caso em potencial e a definição de caso. Os algoritmos de manejo clínico (ver a seguir) visam identificar todos os casos possíveis com o intuito de oferecer os tratamentos mais adequados, continuando a confirmar ou descartar a TTS e evitar tratamentos potencialmente prejudiciais. Uma vez que a contagem de plaquetas pode evoluir com o tempo e os resultados de algumas investigações não estão disponíveis instantaneamente, a classificação dos casos deve ser idealmente finalizada depois que todos os dados disponíveis e existentes forem analisados. As investigações devem ser repetidas se os sintomas não desaparecerem.

A definição de TTS se baseia na presença conjunta de trombose e trombocitopenia de início recente (**Tabela 1**). Três níveis de certeza são propostos, com base na localização anatômica da trombose, na gravidade da trombocitopenia e no resultado das investigações laboratoriais (**Tabela 2**). As tromboes mais comuns na população em geral são trombose venosa de membros, trombose arterial/venosa pulmonar, trombose arterial cerebral ou trombose arterial miocárdica. Contudo, no caso da TTS foram observadas tromboes principalmente nas veias cerebrais e esplâncnicas. Também foram observadas tromboes de múltiplos órgãos, embora menos comumente. Em vista dessas observações, o termo trombose de “localização incomum” é usado para descrever as tromboes na TTS.

A classificação da OMS de TTS após a vacinação com uma vacina contra COVID-19 se baseia no grau de certeza (**Tabela 2**). Inclui três critérios obrigatórios (A, B e C), sendo que C define o grau de certeza com base na combinação dos critérios maiores e menores apresentados na **Tabela 1**:

- Vacinação contra COVID nos últimos 30 dias.
- Nenhuma explicação alternativa para a doença (ou seja, nenhuma exposição à heparina nos 100 dias anteriores).
- Combinação de trombose e trombocitopenia.

Tabela 1: Critérios maiores e menores para trombose, eventos trombóticos e exames laboratoriais

Classificação	Critérios maiores	Critérios menores
Trombose	<p>Diagnóstico CONFIRMADO de trombose por estudo de imagem, achados cirúrgicos ou patológicos condizentes com trombose/ tromboembolismo em localização incomum:</p> <ul style="list-style-type: none"> veias cerebrais OU veias esplâncnicas OU múltiplos órgãos 	<p>Diagnóstico CONFIRMADO de trombose por estudo de imagem, achados cirúrgicos ou patológicos condizentes com trombose/tromboembolismo em localização comum:</p> <ul style="list-style-type: none"> artérias/veias pulmonares OU veias de membro OU artérias coronárias OU artérias cerebrais OU outras artérias/veias OU <p>Quadro SUGESTIVO de trombose por meio de exames de imagem ou achados laboratoriais sugestivos, mas não definitivos, de trombose/ tromboembolismo em qualquer local OU</p> <p>Quadro SUGESTIVO por síndromes clínicas específicas condizentes com trombose ou evento tromboembólico em qualquer local</p>
Trombocitopenia	<p>Contagem de plaquetas <50 x 10⁹/L E</p> <p>Esfregaço periférico confirmatório mostrando número reduzido de plaquetas E</p> <p>Nenhuma evidência de agregado plaquetário</p>	<p>Contagem de plaquetas > 50 x 10⁹/L - <150 x 10⁹/L OU</p> <p>Redução de > 50% da contagem basal de plaquetas</p>
Achado laboratorial (exceto trombocitopenia)	<p>Resultado positivo para anticorpos antifator 4 plaquetários (com ELISA) ou ensaio funcional plaquetário (ou seja, ensaio de liberação de serotonina)</p>	<p>Dímero D > 4000 µg/L unidades equivalentes de fibrinogênio (FEU)</p>

Tabela 2. A classificação da OMS de TTS após a vacinação com uma vacina contra COVID-19 se baseia no grau de certeza

Classificação	Nível 1 (caso confirmado)		Nível 2 (caso provável)		Nível 3 (caso possível)
	Maior / Menor	Maior	Menor	Maior	
Trombose	Maior / Menor	Maior	Menor	Maior	Menor
Trombocitopenia	Maior / Menor	Maior	Maior	Menor	Menor
Achado laboratorial (Exceto trombocitopenia)	Maior	Menor	Menor	Menor	Menor / Sem laboratório

Os casos com investigação incompleta ou a presença de outras explicações possíveis devem ser classificados como casos possíveis de TTS até que melhores evidências estejam disponíveis. Informações detalhadas sobre esses crité-

rios de diagnóstico, incluindo modalidades de exame de imagem, achados cirúrgicos e patológicos e sintomas clínicos para TTS estão disponíveis em mais detalhes a seguir.

O diagnóstico clínico de TTS está resumido na Figura 1.

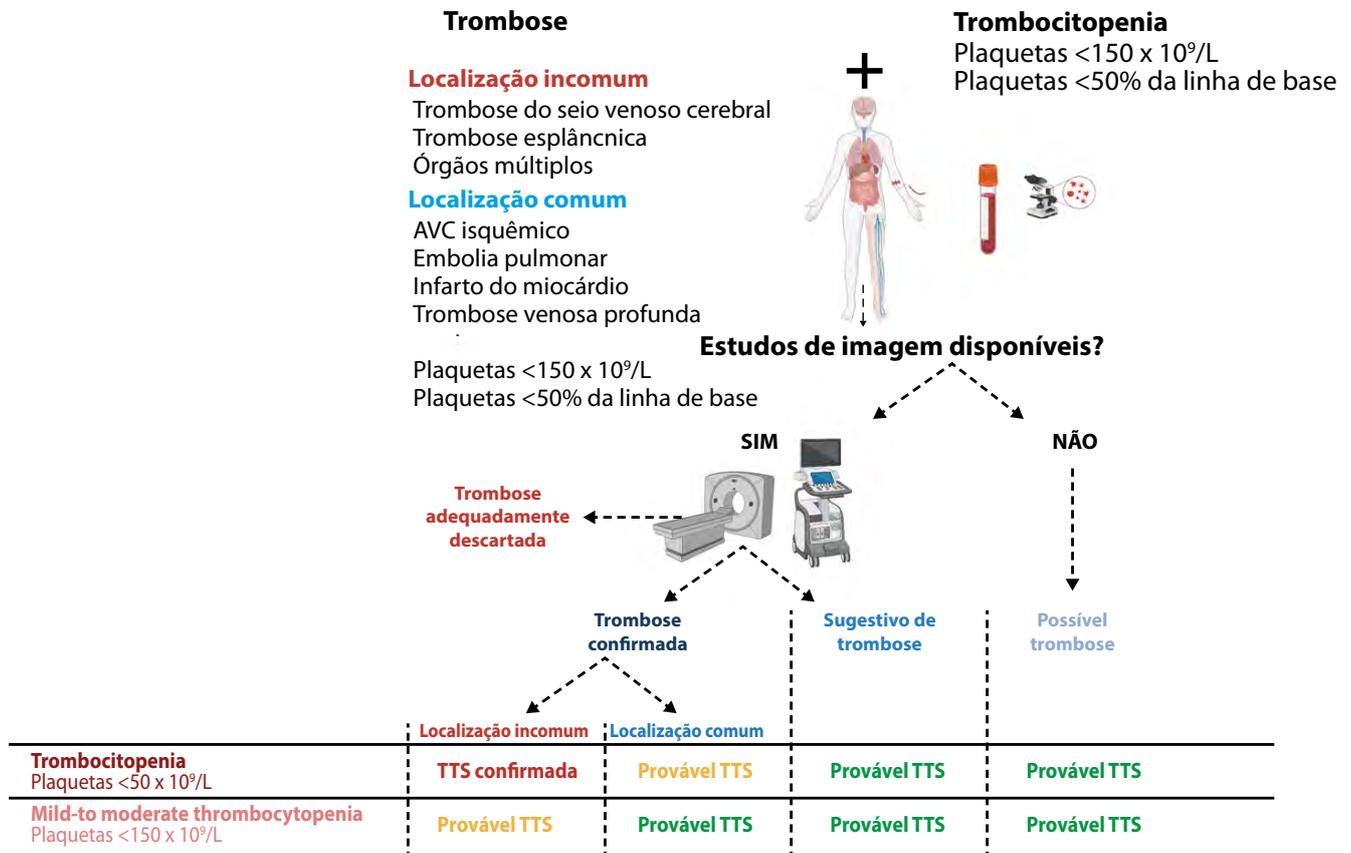


Figura 1. Algoritmo para diagnóstico clínico da síndrome de trombose com trombocitopenia

Figura criada com [BioRender.com](https://www.biorender.com)

Incidência

Visão geral

A epidemiologia da TTS é um campo em rápida evolução e sua interpretação requer considerações especiais. A incidência pode ser influenciada pelo perfil do paciente em cada país e pelas vacinas específicas utilizadas. O risco pode depender da idade, sexo ou outros fatores. A conscientização pública também pode influenciar o desfecho clínico, pois os pacientes que se apresentam mais cedo podem receber tratamento mais cedo, resultando em menor morbidade e mortalidade. Na maioria dos estudos e relatórios oficiais, as taxas de casos observados são de notificações espontâneas e, portanto, são as taxas de notificação e não as taxas de casos reais, que podem estar subestimadas devido à subnotificação. Além disso, a epidemiologia de eventos trombóticos incomuns, como a trombose esplâncnica, não está bem estabelecida na população em geral, portanto, o risco aumentado pode ser difícil de se estimar. Além disso, é necessário um denominador preciso, ou seja, o número de vacinados em diferentes faixas etárias e por gênero. Um estudo analisando as taxas basais de TTS de oito países relatou heterogeneidade significativa em nível de população nas taxas, sugerindo que as estimativas de um país ou região devem ser interpretadas com cautela, devido ao erro sistemático associado aos bancos de dados usados para estimar as taxas de controle. (33-35)

A incidência de TTS pode ser estimada usando a incidência cumulativa bruta por 100.000 pessoas ou a taxa de morbidade padronizada (SMR), também conhecida como análise observado/esperado, que analisa a razão entre o número

de casos observados na população e o número de casos que seriam esperados de acordo com a incidência basal, com intervalo de confiança (IC) de 95%. (1-3)

Incidência de TSVC na população em geral e em pacientes com COVID-19

A incidência de TSVC na população geral é estimada entre 1,2 e 2,0 casos/100.000 pessoas/ano. (36) Em um estudo nacional feito nos Estados Unidos da América, de 2006 a 2016, a incidência variou por sexo (mais frequente em mulheres), idade (mais frequente entre 18-44 anos) e raça (mais frequente em afro-americanos > caucasianos > asiáticos). A incidência de tromboembolismo venoso foi relatada como quase 70% menos frequente nas populações do sudeste asiático em comparação com as de descendência europeia. (36)

As complicações trombóticas são frequentes em pacientes com infecção aguda ou recente por síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2). (37) Foi relatada a ocorrência de trombocitopenia (< 150.000 plaquetas/ μ L) em cerca de 15% dos pacientes com COVID-19 com TSVC. Estima-se que o risco relativo de TSVC em pacientes com COVID-19, em comparação com aqueles sem COVID-19, seja pelo menos 14 vezes maior. A incidência de TSVC em pacientes com COVID-19 foi analisada em um estudo que coletou dados em tempo real de prontuários eletrônicos entre 24 de março de 2020 e 1º de março de 2021. Entre os 667.551 pacientes com COVID-19 em risco houve 42 casos de TSVC, e entre os 65.796.480 pacientes sem COVID, houve 1.022 casos (taxa de 0,0001 *versus* 0,000002, OU 41,0; IC 95%: 30,1-55,8), com taxa de mortalidade maior no grupo com COVID-19 (11,9% *versus* 2,8%, OU: 4,6; IC 95%: 1,3-13,0). (35) A trombocitopenia também pode estar presente em pacientes com infecção por COVID-19, incluindo pacientes com complicações trombóticas, no entanto, é geralmente mais leve do que a trombocitopenia relatada em pacientes com TTS. (37) A presença de infecção ativa por SARS-CoV-2 foi descartada na maioria dos casos de TTS relatados até o momento. (1-30)

Incidência de TSVC após vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus não replicante contra COVID-19

A [Tabela 1 do Anexo 4](#) resume a evidência existente de estudos que relatam a incidência de TTS após a vacinação com uma vacina contra COVID-19 de vetor de adenovírus não replicante, em 27 de maio de 2021. (18, 39, 41-48) Um relatório da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), publicado em 8 de abril de 2021, avaliou o número de casos notificados nos estados membros do Espaço Econômico Europeu e no Reino Unido até 22 de março de 2021, usando bancos de dados da Itália (Agenzia Regionale di Sanità, ARS) e Espanha (Fundação para a Promoção da Saúde e Investigação Biomédica da Região de Valência, FISABIO) como comparadores, relatou uma razão observado/esperado global de 7,73 (IC 95%: 5,3-10,8) por 100.000 pessoas em 14 dias. (7) Um estudo populacional realizado na Dinamarca e na Noruega em pacientes que receberam a primeira dose da vacina ChAdOx-1, de 9 de fevereiro de 2021 a 11 de março de 2021, relatou uma razão observado/esperado de 20,25 (IC de 95%: 8,14-41,73) casos dentro de 28 dias após a vacinação, e um excesso de 2,5 (IC 95%: 0,9-5,2) casos de TSVC por 100.000 vacinações durante 28 dias. A razão observado/esperado de eventos tromboembólicos venosos foi de 1,97 (IC de 95%: 1,5-2,54) com excesso de 11 (IC de 95%: 5,6-17,0) eventos por 100.000 doses. (38)

A incidência de TSVC após a vacinação com uma vacina contra COVID-19 de vetor de adenovírus não replicante também é proporcionalmente maior em mulheres (embora isso possa ser devido à vacinação de grupos prioritários que podem ter incluído mais mulheres) e pacientes com idade < 60 anos. (1, 2) A incidência de eventos cerebrovasculares por 100.000 pessoas/ano após a vacinação com ChAdOx1-S foi maior em mulheres (29,4; IC de 95%: 19,8-42,0) em comparação com os homens (6,2; IC 95%: 1,3-18,0) dentro de um mês em um estudo alemão. (18) A mediana de idade foi de 40 anos, com poucos casos que ocorreram em pacientes com idade > 60 anos. Este estudo relatou uma taxa de TSVC de 20,52 (IC de 95%: 5,59-52,5) por 100.000 pessoas/ano em mulheres com idade > 60 anos, mas não em homens com idade > 60 anos. (18) O relatório de avaliação de sinais da EMA, publicado em 8 de abril de 2021, relatou um SMR aumentado para TSVC ao longo de 14 dias, em pacientes vacinados com a vacina ChAdOx1-S COVID-19, em comparação com a taxa basal, particularmente em pacientes com idade entre 18-60, em pacientes com e sem trombocitopenia. A associação com a coagulação intravascular disseminada (CIVD) ou outros eventos embólicos e trombóticos foi inconclusiva naquele momento.

A maioria dos casos de TTS foi relatada após a primeira dose de ChAdOx-1, mas ainda não há dados suficientes para estabelecer se o risco de TTS difere entre a primeira e a segunda dose porque substancialmente menos segundas doses da vacina de ChAdOx-1 foram administradas. A vacina Ad26.COV2-S é administrada em dose única. Os dados sobre a Ad26.COV2-S foram inicialmente relatados nos Estados Unidos da América. O Centro para Controle e Prevenção de Doenças relatou 28 casos confirmados de TTS entre 8.739.657 pessoas vacinadas, em 12 de maio de 2021, o que parece menos frequente do que para a ChAdOx1-S, para a qual a taxa mais alta relatada foi de 12,4 casos por milhão de doses para mulheres com 30 anos-39 anos. (39) No momento da publicação desta orientação provisória, nenhum caso de TTS foi relatado após a vacinação com outras vacinas contra COVID-19 de vetores de adenovírus ou vacinas contra COVID-19 de mRNA. (40) Também é importante reconhecer que, embora os eventos de TTS tenham sido relatados após a vacinação com as duas vacinas de vetores de adenovírus, outras vacinas que usam adenovírus como vetor também devem estar sob vigilância cuidadosa, uma vez que a ausência de casos de TTS pode ser devido à subnotificação, dada a ausência de sistemas de farmacovigilância bem estabelecidos em alguns países. Pode-se cogitar a vigilância ativa em nível de país, além dos sistemas de vigilância passiva.

Fatores de risco

Os principais fatores de risco para TTS são a idade (41-48) e o tipo de vacina contra COVID-19 de vetor de adenovírus não replicante, com maior risco associado com a ChAdOx1-s do que com a Ad26.COV2-S. (1-30) Até o momento, não há evidência que apoie um risco aumentado de TTS relacionado à vacina ou um quadro clínico mais grave em pacientes com fatores de risco trombóticos preexistentes. A frequência de fatores de risco trombóticos na TTS (aproximadamente 30%) não parece diferir da frequência relatada de fatores de risco trombóticos (37%-84%) em pacientes com eventos trombóticos não relacionados à vacinação. (49-58) No entanto, a presença de causas adicionais para as trombozes deve ser avaliada de acordo com o padrão de cuidado local, para garantir que os pacientes sejam tratados adequadamente, sempre que necessário, particularmente em trombozes de localização comum, como trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP). A lista de fatores de risco de trombose está disponível no [Anexo 1](#).

Fisiopatologia

Acredita-se que a etiologia da TTS seja imunomediada. (59) A presença de anticorpos anti-PF4, a associação temporal com a imunização, o início clínico dos sintomas e a presença de trombozes múltiplas corroboram essa hipótese. Uma vez que existem várias semelhanças com a trombocitopenia induzida por heparina autoimune (TIH-a), pensa-se que a fisiopatologia da TTS seja semelhante à da TIH-a. Assim, como para a TIH-a, a TTS pode ser causada pela ligação de anticorpos PF4 a um poliânion desconhecido (ou ainda a ser descrito), o que então resulta em uma mudança conformacional nos anticorpos PF4 que revela um novo antígeno, resultando no desenvolvimento de anticorpos IgG contra esse novo complexo de anticorpos poli-ânion-PF4 (4-6, 10, 59-64). O poliânion-PF4 ligado aos anticorpos anti-PF4 subsequentemente se liga aos receptores Fc-gama das plaquetas, causando assim a reticulação das plaquetas, o que resulta em ativação e agregação plaquetária. Isso leva ao consumo de plaquetas e trombocitopenia, bem como à produção de micropartículas e geração de trombina que contribui para o desenvolvimento da trombose. (59-69) Existem semelhanças clínicas e laboratoriais a entre TTS e a TIH-a. No entanto, a explicação para as localizações incomuns nas veias intracranianas ou esplâncnicas é atualmente desconhecida. Alguns dos casos relatados tinham contagens de plaquetas normais, mas anticorpos anti-PF4/teste de função plaquetária anormal ou um quadro clínico altamente sugestivo, mas eram negativos para anticorpos anti-PF4. (1-30) Ainda não está claro se os casos sem trombocitopenia são variações da mesma síndrome ou são suscitados por outra causa. A técnica e o momento dos testes de laboratório podem explicar parcialmente os resultados negativos. (69-74)

Quadro clínico

Os elementos mais específicos da TTS são o início tardio após a vacinação e maior gravidade. (1-30) A maioria dos eventos adversos e sintomas após a imunização ocorre nas primeiras 72 horas e tende a se resolver espontaneamente, ao passo que a TTS relacionada à vacina geralmente se apresenta após a resolução. O tempo mediano desde a

vacinação até o início dos sintomas é de 8 a 9 dias, com variação de 1 a 37 dias. Em 27 de maio de 2021, apenas uma das 21 séries de casos relatou casos que ocorreram nas primeiras 72 horas. (18) O início nas primeiras 72 horas foi descrito para 4 dos 62 casos que haviam recebido a vacina ChAdOx-1 naquele estudo, (18) ao passo que os 165 casos restantes relatados até agora, ocorreram dentro de 3 a 25 dias, com base nos dados disponíveis, havendo 1 caso que ocorreu após o dia 30, relatado no dia 37. (1-30) Os casos podem ocorrer dentro de 30 dias, o tempo estimado de eliminação dos anticorpos. Portanto, qualquer caso de trombose e trombocitopenia concomitantes dentro de 30 dias após a vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus deve ser tratado como caso em potencial de TTS, com monitoramento da contagem de plaquetas. No entanto, os casos que ocorrem entre 30-100 dias também devem ser monitorados cuidadosamente.

A TTS está associada a um perfil de trombose mais grave, com maior extensão dos trombos e maior frequência de hemorragia intracraniana concomitante no caso de TSVC. As taxas de mortalidade (20%-25%) são duas a três vezes mais altas em comparação com eventos trombóticos não relacionados à vacina; no entanto, pode haver um viés de notificação significativo e as razões para esses achados ainda não foram esclarecidas. Além disso, o uso de anticoagulantes à base de heparina pode ter influenciado a evolução clínica dos casos iniciais relatados. É importante ressaltar que os sintomas clínicos de trombozes na TTS podem ser semelhantes aos de eventos trombóticos na população em geral. (75-82)

A [Tabela 2 do Anexo 4](#) resume o quadro clínico dos locais mais comuns de trombose na TTS. Os possíveis sinais e sintomas devem ser reconhecidos, porém a avaliação clínica não é sensível ou específica, portanto, um alto índice de suspeita se aplica em pacientes com risco de TTS. Como os sintomas clínicos da TTS são inespecíficos e podem estar associados a outras doenças, os médicos devem estar cientes da possibilidade de TTS em pacientes que receberam a vacina contra COVID-19.

1. Trombose do seio venoso cerebral

O local de TTS relacionado à vacina relatado com mais frequência é a TSVC. O sintoma mais frequente de TSVC é cefaleia (50%), na maioria dos casos grave, que geralmente se apresenta com outros sintomas ou sinais ([Tabela 2 do Anexo 4](#), Figura 2). A TSVC relacionada à vacina apresenta uma taxa elevada de hemorragia intracraniana (aproximadamente 40% dos pacientes) e uma taxa de mortalidade mais alta, em comparação com a TSVC não relacionada à vacina. A taxa de mortalidade de TSVC em pacientes com COVID-19 é semelhante à de pacientes com TTS relacionada à vacina, no entanto, a trombocitopenia é menos frequente na TSVC relacionada à COVID-19 e, quando presente, tende a ser menos acentuada (entre 100.000 e 150.000 plaquetas por μL).

2. Trombose venosa profunda

A segunda TTS mais comum envolve a trombose da veia esplâncnica (TVS), que inclui a veia portal, a mesentérica superior e/ou a esplênica, relatada em aproximadamente 30% dos casos. É esperado que os sintomas de TVS sejam semelhantes na TTS relacionada à vacina e na TTS relacionada a outra etiologia, sendo o sintoma mais frequente a dor abdominal.

3. Trombose venosa profunda e embolia pulmonar

A TVP e a EP foram descritas nos casos relatados de pacientes com TTS após a vacinação com uma vacina contra COVID-19 de vetor de adenovírus. Os sintomas clínicos de TVP e EP são inespecíficos, e esses sintomas são tão prováveis de TVP ou EP quanto de outros diagnósticos alternativos. Consequentemente, surgiram e foram validadas ferramentas de predição clínica, como o escore de Wells para EP e TVP, que leva em consideração os sintomas e sinais de TVP/EP, os fatores de risco e a possibilidade de um diagnóstico alternativo. Os pacientes que são considerados “prováveis” com base nesses escores de predição devem ser submetidos a uma investigação adicional com exames de imagem apropriados para confirmar ou excluir TVP ou EP.

4. Tromboses de múltiplos órgãos

Aproximadamente 20%-25% dos pacientes com TTS relacionada à vacina têm trombose de múltiplos órgãos, o que requer exame clínico completo e investigações apropriadas, conforme necessário.

Diagnóstico laboratorial

1. Contagem de plaquetas

Deve ser realizado um hemograma (hemograma completo) em todos os pacientes. A trombocitopenia é definida como uma contagem de plaquetas $< 150.000/\mu\text{L}$ ou uma redução de 50% em relação a uma contagem de plaquetas anterior recente, se disponível. Na maioria dos casos relatados, o nadir das plaquetas foi < 50.000 plaquetas/ μL , com um valor mediano em torno de 25.000 plaquetas/ μL . (83-88)

Alguns dos casos relatados tinham contagem de plaquetas normal, mas eram positivos para anticorpos anti-PF4, o que não foi explicado por outra causa de trombose. Se a contagem de plaquetas estiver normal, os hemogramas de acompanhamento devem ser repetidos diariamente, pois o paciente pode estar nos estágios iniciais da TTS. Em casos inconclusivos, valores aumentados de dímero D podem ser igualmente sugestivos e parâmetros laboratoriais adicionais podem ser úteis. (1-30)

2. Esfregaço/filme sanguíneo

Um esfregaço de sangue periférico deve ser feito para descartar uma pseudo trombocitopenia, causada por agregado plaquetário. A presença de esquistócitos (glóbulos vermelhos fragmentados) foi relatada em um caso de TTS. (6)

3. Dímero D

Um valor de dímero D de quatro vezes o limite superior da faixa normal [ou seja, geralmente $> 4.000 \mu\text{g/L}$ FEU (unidades equivalentes de fibrinogênio)] também é altamente sugestivo, e um valor entre 2.000 e 4.000 $\mu\text{g/L}$ FEU pode ser sugestivo. (3-6)

4. Anticorpos antifator 4 plaquetário

A presença de anticorpos anti-PF4, na ausência de terapia com heparina, é altamente específica para TTS. (4-6) No entanto, a sensibilidade do ensaio é influenciada pelo tipo de técnica usada (idealmente com base em ELISA, uma vez que os imunoenaios rápidos não são sensíveis nem específicos e não devem ser usados, se possível) e pelo momento da análise. O anti-PF4 ELISA deve ser feito em uma amostra colhida antes da administração do tratamento com imunoglobulina intravenosa (IVIG), pois a IVIG pode interferir nos resultados.

5. Fibrinogênio

As concentrações de fibrinogênio tendem a aumentar na TTS, mas quando as concentrações de fibrinogênio no sangue diminuem ou permanecem baixas ($< 1,5 \text{ g/L}$), isso deve ser considerado um sinal de piora da TTS.

6. Outros parâmetros de coagulação: tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada

O tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) devem ser avaliados sempre que possível, como parte do diagnóstico diferencial para outros distúrbios da coagulação, como a CIVD.

7. Testes de SARS-CoV-2

Deve ser realizado um teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real para SARS-CoV-2 em uma amostra de esfregaço orofaríngeo de todos os pacientes com suspeita de TTS e o resultado fornecido no momento da

notificação. Também deve ser cogitado um teste de anticorpos séricos para avaliar uma possível exposição anterior ao SARS-CoV2.

A [Tabela 3 do Anexo 4](#) resume o diagnóstico diferencial laboratorial entre TTS, púrpura trombocitopênica imune (PTI), púrpura trombocitopênica trombótica (TTP) e CIVD. Os pacientes com trombocitopenia isolada e ausência contínua de trombose podem ter PTI pós-vacinação e não TTS. Outras entidades que devem ser incluídas no diagnóstico diferencial de trombose/trombose disseminada e trombocitopenia estão listadas na [Tabela 4 do Anexo 4](#).

Diagnóstico por imagem

A avaliação clínica e por imagem para trombose deve ser baseada nos sintomas e na localização. A Tabela 5 do Anexo 4 resume as modalidades diagnósticas específicas condizentes com um diagnóstico confirmado de trombose ou tromboembolismo e as modalidades diagnósticas que podem ser de apoio, mas não definitivas. (89-98)

A Tabela 6 do Anexo 4 resume os sinais radiológicos típicos e específicos e as modalidades de exame de imagem ideais e/ou alternativas que podem ser úteis para o diagnóstico de TTS. O conceito de ótimo se baseia na sensibilidade, na especificidade e na disponibilidade. Em caso de suspeita de TSCV, os estudos de imagem devem ser realizados imediatamente, não apenas para confirmar/apoiar o diagnóstico, mas também para descartar a presença de achados intracranianos que possam aumentar o risco de complicações ou possam necessitar de tratamento neurocirúrgico urgente. Isso deve ser cogitado em pacientes com fundoscopia alterada, diminuição do nível de consciência, convulsões ou sintomas/sinais neurológicos focais.

Manejo de caso clínico

Os pacientes com suspeita de TTS ocorrida dentro de 30 dias após a vacinação devem ser encaminhados com urgência para o pronto-socorro/atendimento de urgência do hospital para avaliação. O manejo de pacientes com suspeita de TTS pode se beneficiar de avaliação multidisciplinar, sempre que disponível, incluindo hematologia, neurologia, neurocirurgia, radiologia, terapia intensiva, clínica médica e médicos do departamento de emergência. Os pacientes devem ser hospitalizados e, sempre que possível, transferidos para um hospital terciário equipado com todas as instalações listadas anteriormente. (83, 84, 99-102)

A avaliação clínica dos pacientes deve incluir a presença de sintomas e sinais de trombose. A TSVC pode se manifestar com cefaleia, distúrbios visuais, convulsões, estado mental alterado, diminuição do nível de consciência, sintomas neurológicos focais e/ou vômitos; a trombose esplâncnica pode se manifestar com dor abdominal, náusea, diarreia/constipação, febre, anorexia, dor nas costas ou sangramento gastrointestinal; trombose venosa profunda que se manifesta como inchaço, dor ou sensibilidade, vermelhidão e distensão das veias dos membros; a embolia pulmonar pode se manifestar como dispneia, dor torácica, dificuldade para realizar exercícios físicos, hemoptise, síncope ou palpitações; o infarto do miocárdio pode se manifestar com dor no peito ou no braço esquerdo, falta de ar ou cianose; e o AVC isquêmico pode se apresentar com sintomas neurológicos focais de início súbito (para obter mais informações, consulte a [Tabela 2 do Anexo 4](#)). Em locais de alta incidência e transmissão de COVID-19, os pacientes devem ser testados para COVID-19 e, sempre que possível, realizar fundoscopia para avaliação de papiledema. Os estudos de imagem devem ser solicitados com base no índice clínico de suspeita e não devem ser postergados enquanto se espera o resultado da PCR ou da fundoscopia. As diferentes opções de diagnóstico, incluindo os testes ideais e alternativos, são descritas na [Tabela 6 do Anexo 4](#). Os pacientes devem ser monitorados de perto, uma vez que pode ocorrer trombose de início recente, e tromboses múltiplas foram relatadas em 20%-25% dos pacientes.

Se houver suspeita ou diagnóstico de trombose venosa ou arterial, havendo relação temporal com a vacinação com uma vacina contra COVID-19 de vetor de adenovírus, devem ser solicitados exames laboratoriais conforme já descrito, com pelo menos um hemograma (hemograma completo) e, sempre que possível, um teste de dímero D. Se o índice de suspeita de TTS permanecer alto em um paciente que apresenta contagem de plaquetas normal, a contagem de plaquetas deve ser novamente verificada pelo menos uma vez por dia. Os testes laboratoriais adicionais que podem ser feitos incluem esfregaço de sangue periférico, teste de dímero D, concentração de fibrinogênio, parâmetros

adicionais de coagulação e anticorpos anti-PF4. O diagnóstico diferencial de trombose, com base nos resultados laboratoriais, está descrito na Tabela 3 do Anexo 4.

É importante levar em conta que os pacientes com dímero D alto e contagem de plaquetas persistentemente baixa ou anormalidades laboratoriais específicas de órgãos (como aumento das enzimas hepáticas) podem ter trombose assintomática ou paucissintomática.

O relato desses sintomas deve ser facilitado para os vacinados e pode incluir linhas telefônicas de apoio, centros de vacinas de hospitais e sistemas de notificação on-line.

As Figuras 2 e 3 resumem a investigação clínica dos pacientes.

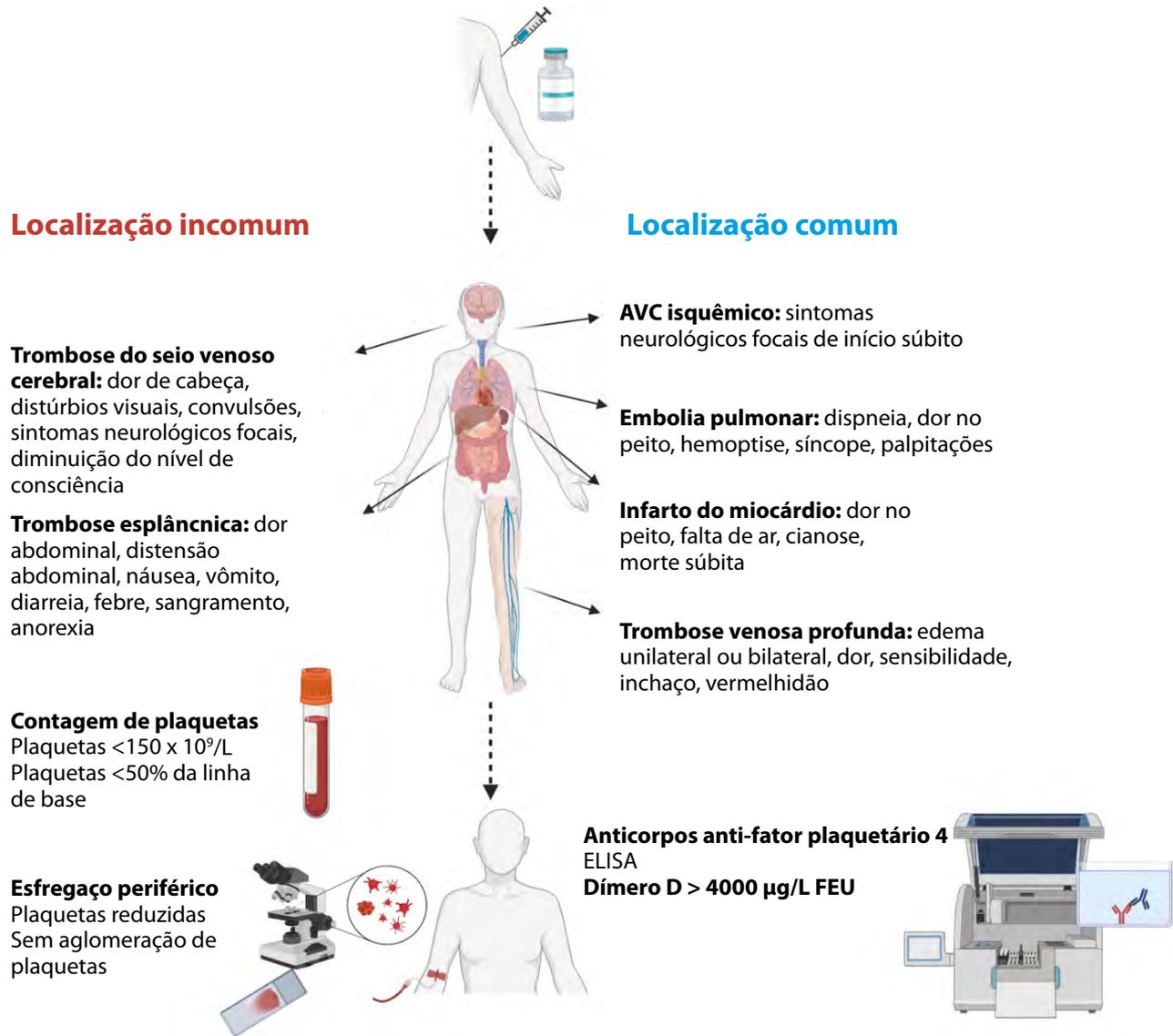


Figura 2. Avaliação clínica de pacientes com sintomas e sinais clínicos sugestivos de trombose com 30 dias de vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus contra COVID-19

Figura criada com [BioRender.com](https://www.biorender.com)

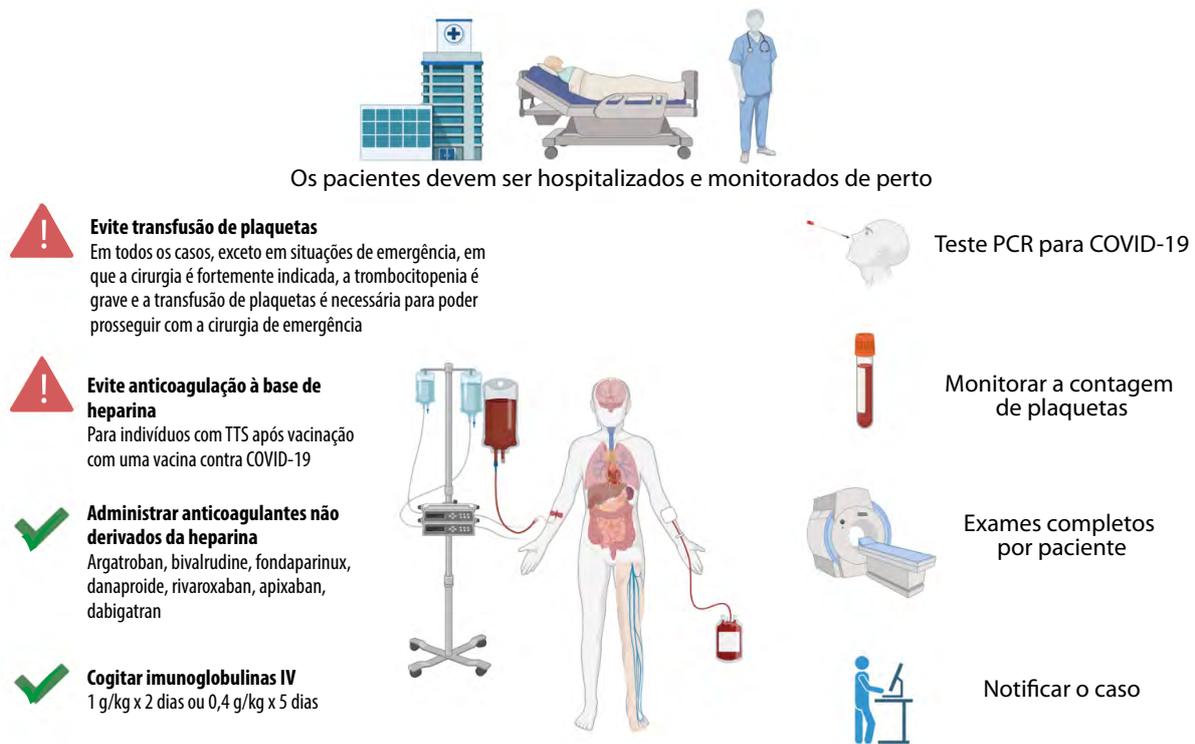


Figura 3. Manejo clínico de pacientes com TTS confirmado, provável ou possível relacionado à vacina

Figura criada com BioRender.com

Recomendações de tratamento

Detalhes mais completos sobre os métodos usados para avaliação de evidências e formulação dessas recomendações podem ser encontrados no Anexo 2 e no Anexo 3. Consulte o resumo dos achados e as tabelas de evidências para obter os detalhes completos dos dados usados para formular essas recomendações.

Recomendação 1: A OMS desaconselha o uso de heparina em indivíduos com TTS após a vacinação com uma vacina contra COVID-19 (recomendação condicional, evidência de certeza muito baixa).

Recomendação 2: A OMS recomenda contra a infusão de plaquetas em indivíduos com TTS após a vacinação com uma vacina contra COVID-19 em todos os casos, exceto em situações de emergência, em que a cirurgia seja fortemente indicada, a trombocitopenia seja grave e a transfusão de plaquetas seja necessária para poder prosseguir com a cirurgia de emergência (*certeza forte, muito baixa*).

A OMS recomenda o uso de IVIG e anticoagulantes não derivados da heparina (NHAC) para indivíduos com TTS após a vacinação com uma vacina contra COVID-19 (*certeza muito baixa, forte*).

Detalhes completos sobre o processo de evidência para decisão estão disponíveis no Anexo 6.

A Tabela 7 do Anexo 4 fornece exemplos de anticoagulantes não derivados da heparina com base nas orientações e recomendações nacionais para o tratamento de TTS disponíveis atualmente. (103-150) Uma avaliação GRADE dos casos existentes foi realizada com base nas informações disponíveis com essas opções. Uma avaliação GRADE das opções de tratamento individuais não pôde ser realizada no momento devido ao número insuficiente de casos para cada opção. A avaliação GRADE das opções de tratamento será possível em versões futuras desta orientação à medida que a experiência global no manejo de casos de TTS aumentar.

O GDG não forneceu qualquer julgamento sobre o tratamento com esteroides, mas observou o uso geral de esteroides e a probabilidade de que os esteroides sejam geralmente administrados em combinação com outros tratamentos.

Recomendações que abordam vacinação, prevenção e mudanças no estilo de vida em pacientes com TTS pós-recuperação e na população em geral

Não foram identificados estudos que forneçam informações sobre TTS, profilaxia e estilo de vida pós-vacina. As considerações importantes incluem:

1. Vacinação futura

Os pacientes com TTS após vacina de vetor de adenovírus não replicante não devem receber a segunda dose dessa vacina para evitar a exposição repetida ao antígeno que causou a síndrome.

2. Possível medicação profilática para prevenir eventos trombóticos/trombocitopênicos ou outras medidas profiláticas

Embora nenhum estudo tenha avaliado o uso de medicação profilática em pacientes com TTS pós-vacinal, existem alguns estudos sobre o uso prolongado de drogas antitrombóticas para prevenir a TTS em pacientes em recuperação da doença da COVID-19. Atualmente, não há indicação ou orientação para tratamento profilático, incluindo anticoagulação profilática ou antiagregação em pacientes com outros fatores de risco para trombose.

3. Medicamentos contraindicados

O uso de anticoagulantes à base de heparina não é recomendado em pacientes com suspeita de TTS. Não há evidências suficientes para contraindicar outros medicamentos que têm sido associados à síndrome de trombocitopenia imune.

4. Contraindicação de vacinas contra COVID-19 de vetor de adenovírus

As vacinas COVID-19 de vetores de adenovírus e outras vacinas de vetores de adenovírus devem ser evitadas em pacientes com história prévia de TIH ou trombozes venosas e arteriais graves que ocorreram com trombocitopenia.

Referências

1. European Medicines Agency. 29 March 2021 update. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021_en.pdf, acessado em 22 de abril de 2021.
2. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 20 April 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>, acessado em 30 de abril de 2021.
3. European Medicines Agency. 14 April 2021 update. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021_en.pdf, acessado em 22 de abril de 2021.
4. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2202-2211.
5. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
6. Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
7. European Medicines Agency. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/>

[signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf](#), acessado em 30 de maio de 2021.

8. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
9. D'Agostino V, Caranci F, Negro A, Piscitelli V, Tuccillo B, Fasano F, et al. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Pers Med.* 2021;11(4):285
10. 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):2124-2130.
11. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after “COVID-19 Vaccine AstraZeneca” exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.
12. Castelli GP, Pognani C, Sozzi C, Franchini M, Vivona L. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Crit Care.* 2021;25(1):137.
13. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964-1965.
14. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514- 517.
15. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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- 56.
16. Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COV2-S vaccination. *Am J Emerg Med.* 2021:S0735-6757(21)00376-4. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.001.
17. Jamme M, Mosnino E, Hayon J, Franchineau G. Fatal cerebral venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccination. *Intensive Care Med.* 2021;1-2. doi: 10.1007/s00134-021-06425-y.
18. Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; versão publicada em 13 de maio de 2021.
19. Bjørnstad-Tuveng TH, Rudjord A, Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2021;141. 10.4045/tidsskr.21.0312.
20. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsens SL, Kristensen CCH, Simonsen CZ, Hvas AM. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1771-1775.
21. Porres-Aguilar M, Lazo-Langner A, Panduro A, Uribe M. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: An emerging cause of splanchnic vein thrombosis. *Ann Hepatol.* 2021;23:100356. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100356.
22. Hocking J, Chunilal SD, Chen V, Brighton T, Nguyen J, Tan J, et al. The first known ChAdOx1 nCoV-19 vaccine- induced thrombotic thrombocytopenia in Australia. Preprint. *Med J Austral* Available at: <https://www.mja.com.au/journal/2021/first-known-chadox1-ncov-19-vaccine-induced-thrombotic-thrombocytopenia-australia>, acessado em 17 de maio de 2021.
23. Chatterjee S, Ojha UK, Vardhan B, Tiwari A. Myocardial infarction after COVID-19 vaccination-casual or causal? *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):1055–1056.
24. McCrae KR. Thrombotic thrombocytopenia due to SARS-CoV-2 vaccination. *Cleve Clin J Med.* 2021. doi: 10.3949/ccjm.88a.ccc078.
25. Colarossi G, Schnöring H, Trivellas A, Betsch M, Hatam N, Eschweiler J, et al. Prognostic factors for patients with heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Int J Clin Pharm.* 2020;43(3):449-460.

26. Borhani Haghghi A, Edgell RC, Cruz-Flores S, Feen E, Piriyaawat P, Vora N, et al. Mortality of cerebral venous- sinus thrombosis in a large national sample. *Stroke*. 2012 Jan;43(1):262-264.
27. Ferro JM, Canhã P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004 Mar;35(3):664-670.
28. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first- in-human trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1845-1854.
29. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al.; 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;396(10249):467-478.
30. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double- blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396(10249):479-488.
31. GRADE Handbook Available at: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.ged5uqebmir9>, acessado em 30 de maio de 2021.
32. Brighton Collaboration. Interim case definition of thrombosis with thrombocytopenia syndrome. Available at: <https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition/>, acessado em 22 de abril de 2021.
33. Burn E, Li X, Kotska K, Stewart HM, Reich C, Seager S, et al. Background rates of five thrombosis with thrombocytopenia syndromes of special interest for COVID-19 vaccine safety surveillance: incidence between 2017 and 2019 and patient profiles from 20.6 million people in six European countries. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.21257083>. Version May 14, 2021.
34. Li X, Ostropolets A, Makadia R, Shaoibi A, Rao G, Sena AG, et al. Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.21254315>; versão publicada em 17 de abril de 2021
35. Smadja DM, Yue QY, Chocron R, Sanchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from Vigibase. *Eur Respir J*. 2021:2100956. doi: 10.1183/13993003.00956-2021.
36. Otite FO, Patel S, Sharma R, Khandwala P, Desai D, Latorre JG, et al. Trends in incidence and epidemiologic characteristics of cerebral venous thrombosis in the United States. *Neurology*. 2020 Oct 20;95(16):e2200-e2213.
37. Thakur KT, Tamborska A, Wood GK, McNeill E, Roh D, Akpan IJ, et al. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: Evaluation, management, and scientific questions. *J Neurol Sci*. 2021;427:117532.
38. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1114.
39. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.
40. Pawlowski C, Rincon-Hekking J, Awasthi S, Pandey V, Lenehan P, Venkatakrishnan AJ, et al. Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is not significantly linked to COVID-19 vaccines or non-COVID vaccines in a large multi- state US health system. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255806>. Version April 23, 2021.

41. Spanish Agency of Medicine and Healthcare products. Pharmacovigilance report, published on 9 April 2021. Available at: <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-farmacovigilancia/>, acessado em 22 de abril de 2021.
42. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Updated 27 May 2021. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#contents>, acessado em 30 de maio de 2021.
43. Chan BTB, Bobos P, Odutayo A, Pai M. Meta-analysis of risk of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following ChAdOx1-S recombinant vaccine. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.21256613>. version posted May 8, 2021.
44. Shay DK, Gee J, Su JR, Myers TR, Marquez P, Liu R, et al. Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine - United States, March-April 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(18):680-684.
45. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, Guh AY, Gargano JW, Wallace M, et al. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine after reports of thrombosis with thrombocytopenia syndrome among vaccine recipients - United States, April 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(17):651-656.
46. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers) emergency use authorization (EUA) of the JANSSEN COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.fda.gov/media/146304/download>, acessado em 15 de maio de 2021.
47. Australian Government, Department of Health. ATAGI update following weekly COVID-19 meeting – 23 June 2021. Available at: <https://www.health.gov.au/news/atagi-update-following-weekly-covid-19-meeting-23-june-2021>, acessado em 2 de julho de 2021.
48. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine – summary of yellow card reporting. First published on 5 February 2021, Updated on 10 June 2021. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992984/20210610_Coronavirus_vaccine_-_summary_of_Yellow_Card_reporting.pdf, acessado em 16 de junho de 2021).
49. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic vein thrombosis: current perspectives. Vasc Health Risk Manag. 2019;15:449-461.
50. Qi X, De Stefano V, Senzolo M, Xu H, Mancuso A. Splanchnic vein thrombosis: etiology, diagnosis, and treatment. Gastroenterol Res Pract. 2015;2015:506136.
51. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med. 2001;344(17):1286-1292.
52. De Stefano V, Qi X, Betti S, Rossi E. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: molecular- driven diagnosis and long-term treatment. Thromb Haemost. 2016;115(2):240-249.
53. Ramrakhiani N, Sharma DK, Dubey R, Gupta P, Sharma A, Sharma KK. Clinical profile, risk factors and outcomes in patients with cerebral venous sinus thrombosis: a study from Western India. J Assoc Physicians India. 2019;67(9):49-53.
54. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35(3):664-670.
55. Kalita J, Misra UK, Singh RK. Do the risk factors determine the severity and outcome of cerebral venous sinus thrombosis? Transl Stroke Res. 2018;9(6):575-581.
56. Pan L, Ding J, Ya J, Zhou D, Hu Y, Fan C, et al. Risk factors and predictors of outcomes in 243 Chinese patients with cerebral venous sinus thrombosis: A retrospective analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2019;183:105384.

57. McBane RD 2nd, Tafur A, Wysokinski WE. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Thromb Res.* 2010;126(2):81-87.
58. Saadatnia M, Fatehi F, Basiri K, Mousavi SA, Mehr GK. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. *Int J Stroke.* 2009;4(2):111-123.
59. Greinacher A, Selleng K, Wesche J, Handtke S, Palankar R, Aurich K, et al. Towards understanding ChAdOx1 nCov-19 vaccine immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Preprint. Research Square. 10.21203/rs.3.rs-440461/v1. Posted 20 April 2021.
60. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1883-1884.
61. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099-2114.
62. Hofherr SE, Mok H, Gushiken FC, Lopez JA, Barry MA. Polyethylene glycol modification of adenovirus reduces platelet activation, endothelial cell activation, and thrombocytopenia. *Hum Gene Ther.* 2007;18(9):837-838.
63. Cichon G, Schmidt HH, Benhidjeb T, Löser P, Ziemer S, Haas R, et al. Intravenous administration of recombinant adenoviruses causes thrombocytopenia, anemia and erythroblastosis in rabbits. *J Gene Med.* 1999;1(5):360-371.
64. Schnell MA, Zhang Y, Tazelaar J, Gao GP, Yu QC, Qian R, et al. Activation of innate immunity in nonhuman primates following intraportal administration of adenoviral vectors. *Mol Ther.* 2001;3(5 Pt 1):708-722.
65. Wolins N, Lozier J, Eggerman TL, Jones E, Aguilar-Córdova E, Vostal JG. Intravenous administration of replication-incompetent adenovirus to rhesus monkeys induces thrombocytopenia by increasing in vivo platelet clearance. *Br J Haematol.* 2003;123(5):903-905.
66. Varnavski AN, Calcedo R, Bove M, Gao G, Wilson JM. Evaluation of toxicity from high-dose systemic administration of recombinant adenovirus vector in vector-naive and pre-immunized mice. *Gene Ther.* 2005;12(5):427-436.
67. AbdelMassih A, Hozaien R, El Shershaby M, Kamel A, Ismail HA, Fouda R. Is the heparin-induced thrombocytopenia-like syndrome associated with ChAdOx vaccine related to the vaccine itself or to an autoimmune reaction to severe acute respiratory syndrome 2 coronavirus: insights and implications from previous reports in infected cases? *New Microbes New Infect.* 2021;41:100884.
68. Smith CW, Kardeby C, Di Y, Lowe GC, Lester WA, Watson SP. Platelet activation by vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) patient serum is blocked by COX, P2Y12 and kinase inhibitors. medRxiv. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.24.21255655>. Version posted April 27, 2021.
69. Kadkhoda K. Post-adenoviral-based COVID-19 vaccines thrombosis: A proposed mechanism. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1831-1832.
70. Parums DV. Editorial: SARS-CoV-2 mRNA Vaccines and the possible mechanism of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Med Sci Monit.* 2021;27:e932899.
71. von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): targeting pathomechanisms with bruton tyrosine kinase inhibitors. *Thromb Haemost.* 2021. doi: 10.1055/a-1481-3039.
72. Xie C, Vincent L, Chadwick A, Peschl H. COVID-19 vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia. *Eur Heart J.* 2021;ehab237. doi: 10.1093/eurheartj/ehab237.
73. Elalamy I, Gerotziafas G, Alamowitch S, Laroche JP, van Dreden P, Ageno W, et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2021. doi: 10.1055/a-1499-0119.
74. Mattioli AV, Bonetti L, Zennaro M, Ambrosio G, Mattioli G. Heparin/PF4 antibodies formation after heparin treatment: temporal aspects and long-term follow-up. *Am Heart J.* 2009;157(3):589-595.
75. Kiliç T, Akakin A. Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Front Neurol Neurosci.* 2008;23:4-15.

76. Singh RJ, Saini J, Varadharajan S, Kulkarni GB, Veerendrakumar M. Headache in cerebral venous sinus thrombosis revisited: Exploring the role of vascular congestion and cortical vein thrombosis. *Cephalalgia*. 2018;38(3):503-510.
77. Wasay M, Kojan S, Dai AI, Bobustuc G, Sheikh Z. Headache in cerebral venous thrombosis: incidence, pattern and location in 200 consecutive patients. *J Headache Pain* 2010;11(2):137-139.
78. García-Azorín D, Monje MHG, González-García N, Guerrero ÁL, Porta-Etessam J. Presence of red flags in patients with cerebral venous sinus thrombosis admitted to the emergency department because of headache: A STROBE compliant cohort-study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(29):e20900.
79. Mehta A, Danesh J, Kuruvilla D. Cerebral venous thrombosis headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(7):47.
80. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(9):555- 565.
81. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet*. 2021;397(10285):e11. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00872-2.
82. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005;94(1):132-5.
83. Avendaño-Solá C, Cámara R, Castellanos M, Ezpeleta D, García-Azorín D, Martínez CI, et al. Diagnostic and treatment recommendations from the FACME ad-hoc expert working group on the management of cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19 vaccination. *Neurologia*. 2021 doi: 10.1016/j.nrl.2021.05.001.
84. Thakur KT, Tamborska A, Wood GK, McNeill E, Roh D, Akpan IJ. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: Evaluation, management, and scientific questions. *J Neurol Sci*. 2021;427:117532. doi: 10.1016/j.jns.2021.117532.
85. Sørvoll IH, Horvei KD, Ernstsén SL, Laegreid IJ, Lund S, Grønli RH, et al. An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1813-1818.
86. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, Choi P, Althaus K, et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost*. 2021;19(6):1585-1588.
87. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021;41(3):184-189.
88. Platton S, Bartlett A, MacCallum P, Makris M, McDonald V, Singh D, et al. Evaluation of laboratory assays for anti-Platelet Factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021. doi: 10.1111/jth.15362.
89. Linn J, Pfefferkorn T, Ivanicova K, Müller-Schunk S, Hartz S, Wiesmann M, et al. Noncontrast CT in deep cerebral venous thrombosis and sinus thrombosis: comparison of its diagnostic value for both entities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(4):728-735.
90. Buyck PJ, Zuurbier SM, Garcia-Esperon C, Barboza MA, Costa P, Escudero I, et al. Diagnostic accuracy of noncontrast CT imaging markers in cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 2019;92(8):e841-e851.
91. Bonatti M, Valletta R, Lombardo F, Zamboni GA, Turri E, Avesani G, et al. Accuracy of unenhanced CT in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *Radiol Med*. 2021;126(3):399-404.
92. Tayyebi S, Akhavan R, Shams M, Salehi M, Farrokh D, Yousefi F, et al. Diagnostic value of non-contrast brain computed tomography in the evaluation of acute cerebral venous thrombosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):883.
93. Xu W, Gao L, Li T, Ramdoyal ND, Zhang J, Shao A. The performance of CT versus MRI in the differential diagnosis of cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2018;118(6):1067-1077.

94. Gao L, Xu W, Li T, Yu X, Cao S, Xu H, et al. Accuracy of magnetic resonance venography in diagnosing cerebral venous sinus thrombosis. *Thromb Res.* 2018;167:64-73.
95. Sato T, Terasawa Y, Mitsumura H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, et al. Venous stasis and cerebrovascular complications in cerebral venous sinus thrombosis. *Eur Neurol.* 2017;78(3-4):154-160.
96. Weimar C. Diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(1):417.
97. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(10):74.
98. Ciccone A, Zanotti B; working group on cerebral venous thrombosis after COVID-19 vaccination. The importance of recognizing cerebral venous thrombosis following anti-COVID-19 vaccination. *Eur J Intern Med.* 2021;89:115- 117.
99. British Society of Haematology. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focused on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus vaccination. Updated guidance on management. Version 1.7. Available at: <https://b-s-h.org.uk/media/19590/guidance-version-17-on-mngmt-of-vitt-20210420.pdf>, acessado em 23 de abril de 2021.
100. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de I. Orientações para identificação investigação e manejo da síndrome de trombose e trombocitopenia (TTS) no contexto da vacinação contra o COVID-19 no Brasil. 2021. Available at: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/j33vc>, acessado em 30 de maio de 2021.
101. Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol.* 2021. doi: 10.1111/ejh.13665.
102. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360-3392.
103. George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol.* 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
104. Thaler J, Ay C, Gleixner KV, Hauswirth AW, Cacioppo F, Grafeneder J, et al. Successful treatment of vaccine- induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). *J Thromb Haemost* 2021. doi: 10.1111/jth.15346.
105. Einhäupl K, Stam J, Bousser MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol.* 2010;17(10):1229-1235.
106. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(4):1158-1192.
107. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J.* 2017;2(3):195-221.
108. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet.* 1991;338(8767):597-600.
109. Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM, Masuhr F. Heparin treatment in cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(1-2):17-21.
110. *Eur J Neurol.* 2016;23(9):1387- 1392.
111. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Bousser MG, Stam J, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2010;41(11):2575-2580.

112. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Kumar B, Bansal V. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2012;19(7):1030-1036.
113. Afshari D, Moradian N, Nasiri F, Razazian N, Bostani A, Sariaslani P. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(4):357-361.
114. Qureshi A, Perera A. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the management of cerebral venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;17:22-26.
115. Furie KL, Cushman M, Elkind MSV, Lyden PD, Saposnik G; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Stroke*. 2021;52(7):2478-2482.
116. Matthai WH Jr, Hursting MJ, Lewis BE, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2005;116(2):121-126.
117. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M, et al. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2021 doi: 10.1007/s11096-021-01260-z.
118. Gleichgerrcht E, Lim MY, Turan TN. Cerebral venous sinus thrombosis due to low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Neurologist*. 2017;22(6):241-244.
119. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J, Martin-Schild S, Shen L, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study. *Stroke*. 2012;43(3):770-775.
120. Barreto AD, Ford GA, Shen L, Pedroza C, Tyson J, Cai C, et al.; ARTSS-2 Investigators. Randomized, multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke*. 2017;48(6):1608-1616.
121. Berekashvili K, Soomro J, Shen L, Misra V, Chen PR, Blackburn S, et al. Safety and feasibility of argatroban, recombinant tissue plasminogen activator, and intra-arterial therapy in stroke (ARTSS-IA Study). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(12):3647-3651.
122. Hwang SR, Wang Y, Weil EL, Padmanabhan A, Warkentin TE, Pruthi RK. Cerebral venous sinus thrombosis associated with spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome after total knee arthroplasty. *Platelets*. 2020;1-5. doi: 10.1080/09537104.2020.1828574.
123. Sun Z, Lan X, Li S, Zhao H, Tang Z, Xi Y. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. 2017;106(4):476-483.
124. Thorsteinsson GS, Magnusson M, Hallberg LM, Wahlgren NG, Lindgren F, Malmberg P, et al. Cerebral venous thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia in an 18-year old male with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(28):4576-4579.
125. Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: a potential new therapy for HIT. *Hematology*. 2005;10(4):271-275.
126. Shankar Iyer R, Tcr R, Akhtar S, Muthukalathi K, Kumar P, Muthukumar K. Is it safe to treat cerebral venous thrombosis with oral rivaroxaban without heparin? A preliminary study from 20 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;175:108-111.
127. Fayyaz M, Abbas F, Kashif T. The role of warfarin and rivaroxaban in the treatment of cerebral venous thrombosis. *Cureus*. 2019;11(5):e4589.
128. Maqsood M, Imran Hasan Khan M, Yameen M, Aziz Ahmed K, Hussain N, Hussain S. Use of oral rivaroxaban in cerebral venous thrombosis. *J Drug Assess*. 2020;10(1):1-6.
129. Connor P, Sánchez van Kammen M, Lensing AWA, Chalmers E, Kállay K, Hege K, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). *Blood Adv*. 2020;4(24):6250-6258.
130. Fatima M, Asghar MS, Abbas S, Iltaf S, Ali A. An observational study to evaluate the effectiveness of rivaroxaban in the management of cerebral venous sinus thrombosis. *Cureus* 2021;13(3):e13663.

131. Esmaeili S, Abolmaali M, Aarabi S, Motamed MR, Chaibakhsh S, Joghataei MT, et al. Rivaroxaban for the treatment of cerebral venous thrombosis. *BMC Neurol.* 2021;21(1):73.
132. Covut F, Kewan T, Perez O, Flores M, Haddad A, Daw H. Apixaban and rivaroxaban in patients with cerebral venous thrombosis. *Thromb Res.* 2019;173:77-78.
133. Rao SK, Ibrahim M, Hanni CM, Suchdev K, Parker D, Rajamani K, et al. Apixaban for the treatment of cerebral venous thrombosis: A case series. *J Neurol Sci.* 2017;381:318-320.
134. Li H, Yao M, Liao S, Chen J, Yu J. Comparison of novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with cerebral venous sinus thrombosis on efficacy and safety: A systematic review. *Front Neurol.* 2020;11:597623.
135. Bose G, Graveline J, Yogendrakumar V, Shorr R, Fergusson DA, Le Gal G, et al. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review. *BMJ Open.* 2021;11(2):e040212.
136. Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(2):265-277.
137. Riva N, Carrier M, Gatt A, Ageno W. Anticoagulation in splanchnic and cerebral vein thrombosis: An international vignette-based survey. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(7):1192-1202.
138. Stam J, Majoie CB, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke.* 2008;39(5):1487-1490.
139. Salottolo K, Wagner J, Frei DF, Loy D, Bellon RJ, McCarthy K, et al. Epidemiology, endovascular treatment, and prognosis of cerebral venous thrombosis: US center study of 152 patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e005480.
140. Liao CH, Liao NC, Chen WH, Chen HC, Shen CC, Yang SF, et al. Endovascular mechanical thrombectomy and on-site chemical thrombolysis for severe cerebral venous sinus thrombosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):4937.
141. Keller E, Pangalu A, Fandino J, Könü D, Yonekawa Y. Decompressive craniectomy in severe cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;94:177-183.
142. Riva N, Ageno W. Cerebral and splanchnic vein thrombosis: advances, challenges, and unanswered questions. *J Clin Med.* 2020;9(3):743.
143. Karnam A, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Bayry J. Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT): Consider IVIG batch in the treatment. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1838-1839.
144. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Katel A, Chakradhar R, Dhital R, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin use in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020;31(5):287-292.
145. Dougherty JA, Yarsley RL. Intravenous immune globulin (IVIG) for treatment of autoimmune heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2021;55(2):198-215.
146. Onuoha C, Barton KD, Wong ECC, Raval JS, Rollins-Raval MA, Ipe TS, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immune globulin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review. *Transfusion.* 2020;60(11):2714-2736.
147. Guetl K, Gary T, Raggam RB, Schmid J, Wölfler A, Brodmann M. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia treated with immunoglobulin and argatroban. *Lancet.* 2021;397(10293):e19.
148. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood.* 2000;96(3):846-851.
149. Treschan TA, Schaefer MS, Geib J, Bahlmann A, Brezina T, Werner P, et al. Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2014;18(5):588.
150. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, Smith JW, Pannu T, Shrum JM, et al. Adjunct immune globulin for vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107051.

Agradecimentos

Membros do Grupo de Desenvolvimento de Orientações (GDG)

1. Ayeesha Kamal – Professora Associada de Neurologia, Programa de AVC Aga Khan University, Karachi, Paquistão
2. Claudia Patricia Vaca Gonzalez – Professora de Farmacologia, Universidade Nacional de Columbia Carrera, Colômbia
3. Dale Nordenberg, Brighton Collaboration* – Médico com foco em HIT, Bronx, Nova York, Estados Unidos da América
4. Doris Oberle – Pesquisadora Associada, Instituto Paul Ehrlich, Langen, Alemanha
5. Dure Samin Akram – Pediatra, Programa de Educação em Saúde e Alfabetização (HELP), Karachi, Vice-presidente do GACVS do Paquistão
6. Georgy Genov – Chefe do Escritório de Farmacovigilância, Agência Europeia de Medicamentos, Holanda
7. Huyen Tran – Professor e Diretor, Centro de Tratamento de Hemofilia Ronald Sawers e Serviço de Trombose Clínica, Melbourne, Austrália
8. Imo J. Akpan – Hematologista/Professor Assistente de Medicina, Columbia University Irving Medical Center, Nova York, Estados Unidos da América
9. Julio Resendiz – Neurocirurgião Consultor, Departamento de Neurocirurgia HUS Neurocenter, Universidade de Helsinque, Helsinque, Finlândia
10. Kameshwar Prasad** – Ex-Encarregado de Neurologia e Diretor, Epidemiologia Clínica, Instituto de Ciências Médicas de All India, Nova Delhi, Índia
11. Kim Mulholland – Professora de Saúde Infantil, Instituto de Pesquisa Infantil Murdoch, Melbourne, Austrália
12. Kiran Thakur – Neurologista, Centro Médico Irving da Universidade de Columbia/Hospital Presbiteriano de Nova York, Nova York, EUA
13. N.K Arora – Diretor Executivo, The INCLEN Trust International, Nova Delhi, Índia
14. Prasanna Kumar – Professor de Patologia, Instituto PSG de Ciências Médicas e Pesquisa, Coimbatore, Índia
15. Riitta Lassila, Diretora da Unidade de Distúrbios da Coagulação, Professora de Medicina da Coagulação, Hospital da Universidade de Helsinque, Helsinque, Finlândia
16. Tom Solomon – Presidente de Neurologia e Diretor do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde, Unidade de Pesquisa em Proteção à Saúde em Infecções Emergentes e Zoonóticas Instituto de Infecção, Ciências Veterinárias e Ecológicas, Liverpool, Reino Unido
17. Ushma Mehta – Pesquisadora Sênior, Centro de Epidemiologia e Pesquisa de Doenças Infecciosas, Escola de Saúde Pública e Medicina Familiar, Universidade da Cidade do Cabo, Cabo Ocidental, África do Sul
18. Viola Macolic Sarinic – Chefe do Comitê Científico do PRAC na Agência Europeia de Medicamentos, Amsterdã, Holanda.

* A OMS agradece as excelentes contribuições de Dale Nordenberg (Brighton Collaboration) para o desenvolvimento desta classificação.

** O Dr. Kameshwar Prasad foi o pioneiro no desenvolvimento da classificação da OMS para TTS com base no grau de certeza.

Membros do secretariado da OMS, sede (Genebra, Suíça)

1. Adwoa Bentsi Enchill – Imunizações, vacinas e produtos biológicos (IVB)
2. Annick Janin – Regulamentação e Pré-qualificação (RPQ)
3. Janet Victoria Diaz – Fortalecimento da Prontidão do País (CRS)
4. Jesus Lopez Alcalde – Divisão de Ciência (SCI)
5. Kavita Kothari – Garantia de Qualidade de Normas e Padrões (QNS)
6. Lisa Askie – Garantia de Qualidade de Normas e Padrões (QNS)
7. Lucy Turner – Garantia de Qualidade de Normas e Padrões (QNS)
8. Madhava Ram Balakrishnan – Regulamentação e Pré-qualificação (RPQ)
9. Monica Ballesteros Silva – Garantia da Qualidade de Normas e Padrões (QNS)
10. Nicoline Schiess – Saúde Mental e Uso de Substâncias (MSD)
11. Penny Ward – Regulamentação e Pré-qualificação (RPQ)
12. Shanthi Pal – Regulamentação e Pré-qualificação (RPQ)
13. Tarun Dua – Saúde Mental e Uso de Substâncias (MSD)
14. Taskeen Khan – Doenças Não Transmissíveis (NCD)

Especialistas no assunto: David Garcia Azorin – Neurologista, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Espanha

Metodologista de orientações: Nandi Siegfried – Cientista Especialista Chefe, Professora Associada do Conselho de Pesquisa Médica da África do Sul, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Cidade do Cabo, Cidade do Cabo, África do Sul

Agradecemos a Charway-Felli, (Hospital Militar, Acra, Gana), Houda Sefiani (Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc), Alla Guekht (Universidade Estadual de Medicina Russa, Moscou), Ricardo Allegri [Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Argentina], Fan Ke Hoo (Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde, Universidade Putra Malaysia, Serdang, Malásia), por atuarem como revisores externos da versão pré-final da orientação sobre TTS.

Anexos

Anexo 1: Fatores de risco de trombose

Os principais fatores de risco para trombozes venosas na população em geral incluem:

- distúrbios pró-trombóticos hereditários (fator V Leiden, mutação da protrombina G2021A, deficiência de antitrombina, deficiência de proteína S, deficiência de proteína C);
- gravidez/puerpério;
- terapia hormonal ou tratamento anticoncepcional;
- obesidade;
- câncer;
- neoplasias mieloproliferativas;
- imobilidade;
- desidratação;
- tabagismo;
- infecção;
- doenças inflamatórias ou imunomediadas (doença inflamatória do intestino, doença de Behçet, doença da tireoide, lúpus sistêmicos, síndrome antifosfolípido, síndrome nefrótica, sarcoidose, hemoglobinúria paroxística noturna);
- cateterização da veia jugular;
- trauma;
- anemia grave;
- procedimento neurocirúrgico recente;
- estado pós-cirúrgico.

A doença hepática crônica é o principal fator de risco para trombose da veia esplâncnica, mas neoplasias mieloproliferativas, câncer, quimioterapia, esteatose hepática, diabetes e doença celíaca também são fatores de risco conhecidos. Os pacientes com COVID-19 também têm um risco significativamente aumentado de eventos trombóticos, incluindo TSVC, no entanto, não houve marcadores de uma infecção COVID-19 ativa ou recente na maioria dos casos relatados.

Anexo 2: PICO 1: formulação de evidência para decisão

Resultados da revisão rápida da literatura

A revisão identificou oito estudos que fornecem dados válidos para o desfecho da recuperação (sete séries de casos e um relato de caso) em 127 pacientes, 45 dos quais foram tratados com heparina. (5, 6, 10, 11, 14, 15, 18, 39) No momento da publicação dos estudos individuais, 68/127 (53,5%) dois pacientes haviam se recuperado. A taxa de recuperação de pacientes tratados com heparina foi de 7/14 (50%) com base em dados de 4 estudos, incluindo 14 pacientes. (5, 6, 10, 11)

Nove estudos forneceram dados válidos para as taxas de mortalidade (sete séries de casos e dois relatos de casos) em 128 pacientes, 46 dos quais foram tratados com heparina. (5, 6, 10, 11, 13, 14, 18, 39) A taxa de mortalidade geral foi de 30/128 (23,4%). A taxa de mortalidade de pacientes tratados com heparina foi de 6/32 (18,7%) com base em dados de 5 estudos que incluíram 32 pacientes. (5, 10, 11, 14, 15)

Há oito estudos que fornecem dados válidos para hemorragia (seis séries de casos e dois relatos de casos), incluindo 67 pacientes, 34 deles tratados com heparina. (5, 6, 10, 11, 13-15, 39) A taxa geral de hemorragia intracraniana foi de 27/67 (40,3%). Foi 7/21 (33,3%) em pacientes tratados com heparina, com base nos dados disponíveis em seis estudos. (5, 6, 10, 11, 13, 14)

A certeza da evidência foi muito baixa para recuperação, mortalidade e hemorragia.

Certeza da evidência

Todos os estudos foram observacionais, sejam séries de casos ou relatos de casos. Havia nove estudos válidos para o resultado de mortalidade e oito para hemorragia e recuperação. Havia 127 pacientes para o resultado de recuperação, 128 para o resultado de mortalidade e 67 para o resultado de hemorragia. O número total de pacientes tratados foi de 14 para o desfecho de recuperação, 32 para o desfecho de mortalidade e 21 para o desfecho de hemorragia. O risco de viés foi considerado muito grave, com possível viés de seleção, pois os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (dentro de um intervalo de cinco a oito dias). Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), e o acompanhamento foi incompleto na maioria dos casos. O grau de inconsistência foi considerado grave, uma vez que a dose não foi descrita em muitos estudos, a duração e os protocolos de acompanhamento variaram nos diferentes estudos. A imprecisão foi considerada muito grave, uma vez que o número de pacientes incluídos era menor do que o número de pacientes que seriam necessários para um único ensaio com potência adequada, de acordo com um cálculo de tamanho de amostra. Também havia uma forte suspeita de viés de publicação.

Equilíbrio entre benefícios e danos

As evidências eram limitadas e o [Grupo de Desenvolvimento de Orientações \(GDG\)](#) concordou com a classificação de certeza muito baixa. Ao julgar o equilíbrio entre benefícios e danos, os membros do GDG também discutiram que na trombocitopenia induzida por heparina (HIT), que tem um quadro semelhante ao da TTS, os anticoagulantes à base de heparina podem ser mais prejudiciais do que benéficos e que, com base no que é conhecido sobre a fisiopatologia da TTS, a heparina também pode ser prejudicial na TTS. Os especialistas do GDG concordaram com a necessidade de mais e melhores dados, e alguns afirmaram que a heparina pode ser prejudicial e que nenhum benefício foi demonstrado na TTS.

Valores e preferências

Não houve dados disponíveis para informar como os pacientes avaliam o valor ou o benefício da heparina. A heparina é o principal tratamento na maioria das tromboses e tromboembolias. É também o tratamento anticoagulante mais utilizado. Os membros do GDG observaram que, se os pacientes estivessem cientes da incerteza dos dados e dos

possíveis danos, alguns podem preferir não recebê-los. No entanto, em geral, o GDG concordou que provavelmente haveria grande incerteza e variabilidade em como os pacientes avaliam a heparina para o tratamento de TTS.

Uso de recursos

O GDG discutiu que nem todos os anticoagulantes à base de heparina requerem os mesmos recursos. A heparina não fracionada requer administração intravenosa contínua e monitoração laboratorial frequente para ajuste da dose, ao passo que a heparina de baixo peso molecular não requer monitoração regular, mas sua administração requer treinamento específico.

O GDG também observou que nem todos os tratamentos de anticoagulação à base de heparina são igualmente custo-efetivos, e o custo está associado não apenas ao custo direto do produto, mas também a exames laboratoriais e consultas de monitoramento.

Dada a falta de dados específicos disponíveis para orientar esse julgamento, o GDG julgou que os custos do tratamento com heparina provavelmente seriam variáveis e alguns membros do GDG relataram que os custos seriam elevados.

Equidade e direitos humanos

O GDG discutiu que a equidade provavelmente seria reduzida se outros tratamentos sem heparina fossem recomendados, em vez da heparina, visto que muitos não estão amplamente disponíveis e, portanto, a escolha seria limitada. A heparina está disponível em muitos PBMR, ao passo que as outras opções de tratamento sem heparina podem não estar.

Aceitabilidade e viabilidade.

Os membros do GDG acreditaram que nem todos os anticoagulantes não derivados da heparina seriam igualmente aceitáveis para todas as partes interessadas, e que nem todas as terapias não baseadas em heparina são equivalentes, e, também, algumas delas não estão amplamente disponíveis em todos os locais. Os membros do GDG observaram que a heparina é o anticoagulante parenteral mais amplamente usado, e que muitos médicos podem não estar treinados ou estar cientes de outros tratamentos não derivados da heparina.

Justificativa de recomendação

O GDG formulou uma recomendação condicional *contra* o uso de heparina em pacientes com diagnóstico de TTS após a vacinação contra COVID-19 devido ao seguinte:

1. incerteza dos dados atualmente disponíveis sobre os benefícios e malefícios da heparina em pacientes com TTS;
2. as recomendações presentes são aplicáveis exclusivamente para uso provisório de emergência e podem ser modificadas ou completamente alteradas quando as evidências se tornarem disponíveis;
3. a heparina pode ser o único medicamento terapêutico disponível em alguns países que podem não ter recursos para o tratamento com IVIG e anticoagulantes não derivados da heparina.

Detalhes completos sobre a evidência para decisão, tabelas GRADE e a revisão da literatura estão disponíveis em [Informações complementares: métodos para o desenvolvimento de orientações](#).

Anexo 3: PICO 2: formulação de evidência para decisão

Resultados da revisão rápida da literatura

Recuperação

Seis séries de casos, incluindo 110 pacientes com TTS, forneceram dados válidos para as taxas de recuperação, 77 que haviam sido tratados com NHAC. A taxa de recuperação global foi de 65/110 (59,1%). (6, 11, 15, 18, 39, 103) As informações sobre a recuperação de pacientes tratados com anticoagulantes não derivados da heparina estavam disponíveis em 5 estudos, incluindo 44 pacientes. A taxa de recuperação desses pacientes foi de 28/44 (63,6%). (11, 6, 15, 39, 103)

Sete estudos relataram o uso de IVIG (dois relatos de casos e cinco séries de casos) em 113 pacientes, 55 deles haviam sido tratados com IVIG. (6, 10, 14, 15, 18, 39, 103) A taxa de recuperação global foi de 64/113 (56,6%). A taxa de recuperação de pacientes tratados com IVIG foi de 6/9 (66,7%) em 4 estudos, incluindo 9 pacientes. (6, 10, 14, 103)

Cinco estudos forneceram dados válidos sobre transfusões de plaquetas, (dois relatos de casos e três séries de casos), incluindo 48 pacientes, 16 deles haviam recebido transfusão de plaquetas. (8, 10, 14, 15, 39) O índice de recuperação global foi de 25/48 (52,1%). A taxa de recuperação de pacientes que receberam transfusão de plaquetas foi de 0/6 (0%) em três estudos, incluindo seis pacientes. (8, 10, 14)

Quatro relatos de caso, incluindo nove pacientes, relataram dados sobre o tratamento com esteroides, sete deles haviam sido tratados com esteroides. (10, 14, 16, 103) O índice de recuperação global foi de 4/9 (44,4%). Em pacientes tratados com esteroides, foi de 4/7 (57,1%) em quatro relatos de casos, incluindo sete pacientes. (10, 14, 16, 103)

O GDG observou que os dados de recuperação indicavam algum benefício, embora observasse que os estudos eram pequenos e heterogêneos e muitos estudos provavelmente incluíam combinações de medicamentos em vez de medicamentos isolados. O GDG julgou os benefícios como moderados, mas incertos. O GDG observou que os dados sugeriam que não havia benefício com a transfusão de plaquetas, embora houvesse dados disponíveis apenas para seis pacientes.

Mortalidade

Seis séries de casos forneceram dados sobre mortalidade em 110 pacientes; 77 foram tratados com NHAC. (6, 11, 15, 18, 39, 103) A taxa de mortalidade global foi de 17/110 (15,4%). A taxa de mortalidade foi de 1/15 (6,7%) em 4 estudos, incluindo 15 pacientes tratados com NHAC. (6, 11, 15, 103)

Oito estudos (três relatos de casos e cinco séries de casos) relataram o uso de IVIG em 114 pacientes, 55 foram tratados com IVIG. (6, 10, 13-15, 18, 39, 103) A taxa de mortalidade global foi de 22/55 (40,0%). A taxa de mortalidade de pacientes tratado com IVIG foi de 4/16 (25,0%) em 5 estudos, incluindo 16 pacientes. (6, 10, 14, 15, 103)

Cinco estudos forneceram dados válidos sobre transfusões de plaquetas (dois relatos de casos e três séries de casos) em 48 pacientes; 16 receberam transfusão de plaquetas. (8, 10, 14, 15, 39) A taxa de mortalidade global foi de 12/48 (25,0%). A taxa de mortalidade de pacientes que receberam transfusão de plaquetas foi de 5/6 (83,3%) em três estudos, incluindo seis pacientes. (8, 10, 14)

Seis estudos forneceram dados sobre esteroides (quatro relatos de casos e duas séries de casos) em 82 pacientes; 14 deles haviam sido tratados com esteroides. (10, 14-16, 18, 103) A taxa de mortalidade global foi de 19/82 (23,2%). A taxa de mortalidade de pacientes tratados com esteroides foi de 3/7 (42,9%) em quatro estudos, incluindo sete pacientes. (10, 14, 16, 103)

Hemorragia intracraniana

Cinco séries de casos forneceram dados válidos sobre hemorragia intracraniana em 49 pacientes; 44 foram tratados com NHAC. (6, 11, 15, 39, 103) A taxa de hemorragia intracraniana global foi de 20/49 (40,8%). A taxa de hemorragia intracraniana foi de 7/18 (38,9%) em 18 pacientes tratados com NHAC em 4 estudos. (6, 11, 15, 103)

Sete estudos (três relatos de casos e quatro séries de casos) descreveram o uso de IVIG em 54 pacientes; 35 foram tratados com IVIG. (6, 10, 13-15, 39, 103) A taxa de hemorragia intracraniana global foi de 25/54 (46,3%). A taxa de hemorragia intracraniana de pacientes tratados com IVIG foi de 5/10 (50,0%) em 5 estudos, incluindo 10 pacientes. (6, 10, 13, 14, 103)

Cinco estudos (dois relatos de casos e três séries de casos) forneceram dados válidos sobre transfusões de plaquetas em 48 pacientes, 16 haviam recebido transfusão de plaquetas. (8, 10, 14, 15, 39) A taxa de hemorragia intracraniana global foi de 23/48 (47,9%). A taxa de hemorragia intracraniana de pacientes que receberam transfusão de plaquetas foi de 4/6 (66,7%) em 3 estudos, incluindo 6 pacientes. (8, 10, 14)

Houve cinco estudos (quatro relatos de casos e uma série de caso) que fornecem dados válidos para o tratamento com esteroides em 21 pacientes; 10 foram tratados com esteroides. (10, 14-16, 103) A taxa de hemorragia intracraniana global foi de 12/21 (57,1%). A taxa de hemorragia intracraniana de pacientes tratados com esteroides foi de 3/7 (42,9%) em quatro estudos, incluindo sete pacientes. (10, 14, 16, 103)

O GDG observou que a morte foi reduzida em pacientes tratados com NHAC ou IVIG em comparação com as taxas globais, e as taxas de hemorragia intracraniana foram semelhantes. Alguns membros do GDG observaram que os danos eram pequenos e incertos. O GDG observou um sinal de que a mortalidade e a hemorragia aumentaram acentuadamente em pacientes que receberam transfusão de plaquetas. O GDG observou que os eventos foram relatados para um pequeno número de pacientes e reconheceu que a transfusão de plaquetas geralmente só é cogitada quando há alternativas limitadas para salvar o paciente ou antes da cirurgia, o que pode introduzir viés nos eventos observados. A incerteza também foi observada nesses resultados. O GDG julgou os danos do tratamento com esteroides como incertos.

A certeza da evidência foi muito baixa para recuperação, morte e hemorragia intracraniana.

Certeza da evidência

O GDG concordou com a classificação de certeza muito baixa. Todos os estudos foram observacionais, sejam séries de casos ou relatos de casos. O número de estudos válidos variou de quatro a oito, o número total de pacientes incluídos variou de 9 a 113 para o desfecho de recuperação, de 48 a 110 pacientes para o desfecho de mortalidade e de 21 a 54 pacientes para o desfecho de hemorragia intracraniana. O número total de pacientes tratados variou de 6 a 44 para o desfecho de recuperação, de 6 a 16 para o desfecho de mortalidade e de 6 a 18 para o desfecho de hemorragia intracraniana. O risco de viés foi considerado muito grave, com possível viés de seleção, pois os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (dentro de um intervalo de 5 a 8 dias). Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), e o acompanhamento foi incompleto na maioria dos casos. O grau de inconsistência foi considerado grave, uma vez que a dose não foi descrita em muitos estudos, a duração e os protocolos de seguimento variaram nos diferentes estudos. A imprecisão foi considerada muito grave, uma vez que o número total de pacientes incluídos era menor do que o número de pacientes que seriam necessários para um único ensaio com potência adequada, de acordo com um cálculo de tamanho de amostra. Além disso, havia forte suspeita de viés de publicação.

Equilíbrio entre benefícios e danos

O GDG julgou os benefícios como provavelmente maiores do que os danos para os tratamentos NHAC e IVIG. Isso foi orientado pelos dados, mas também pela experiência clínica anterior e pela opinião de especialistas, bem como por mecanismos fisiopatológicos. O GDG julgou que os danos são maiores do que os benefícios em relação à trans-

fusão de plaquetas. No entanto, o GDG observou que, quando é cogitada cirurgia para trombose, há um papel para a transfusão de plaquetas. O GDG não forneceu nenhum julgamento para o tratamento com esteroides, mas observou o uso geral de esteroides e a probabilidade de que os esteroides sejam normalmente administrados em combinação com outros tratamentos.

Valores e preferências

O GDG observou que, da perspectiva do paciente, devido à falta de evidências claras de uma única modalidade de tratamento benéfica, os pacientes provavelmente apresentariam variabilidade e incerteza importantes na escolha da intervenção a receber e no valor que atribuiriam a desfechos específicos.

No entanto, alguns membros do GDG notaram que provavelmente não havia nenhuma incerteza ou variabilidade importante, particularmente com relação a não querer receber transfusão de plaquetas. A mortalidade foi apontada como o desfecho mais valorizado pelos pacientes.

Uso de recursos

A maioria dos membros do GDG descreveu os tratamentos atuais, como NHAC e IVIG, como caros, e as instalações e os recursos humanos necessários para administrá-los como caros. No entanto, foi reconhecido que os governos podem ser capazes de reduzir os custos dos tratamentos, especialmente à medida que a vacinação for implementada, a fim de garantir o tratamento adequado para TTS após a vacinação contra COVID-19. Eles observaram que isso pode variar de local para local.

Equidade e direitos humanos

A equidade provavelmente seria reduzida se fossem recomendadas intervenções caras, como NHAC e IVIG, que não estão amplamente disponíveis, e isso limitaria, portanto, a escolha. No entanto, observou-se que o uso de esteroides provavelmente não teria impacto sobre a equidade, uma vez que estão amplamente disponíveis na lista de medicamentos essenciais.

O GDG observou que, se as transfusões de plaquetas não fossem recomendadas, isso não teria impacto na equidade.

Aceitabilidade e viabilidade

Os membros do GDG disseram acreditar que todos os tratamentos são amplamente aceitos pelos médicos. O GDG declarou que, apesar do alto custo e da necessidade de instalações especializadas, os tratamentos são viáveis e devem ser cogitados à medida que o lançamento de vacinas de vetores de adenovírus é acelerado nos PBMRs. É essencial que haja bons sistemas de encaminhamento e acesso (considerações de implementação).

Justificativa de recomendação

O GDG formulou uma forte recomendação *em favor* do uso de IVIG e NHAC para indivíduos com TTS após a vacinação contra COVID-19 porque:

1. o equilíbrio entre benefícios e danos foi considerado favorável ao seu uso, apesar da certeza muito baixa das evidências;
2. tanto a IVIG quanto a NHAC provavelmente seriam amplamente aceitas pelas partes interessadas e seriam viáveis, embora os custos e a disponibilidade possam continuar a ser uma barreira para uso em alguns locais.

O GDG formulou uma forte recomendação *contra* o uso da transfusão de plaquetas em indivíduos com TTS após a vacinação contra COVID-19 devido ao seguinte:

1. a taxa extremamente alta de dano (morte e hemorragia intracraniana) relatada nos estudos com transfusão de plaquetas. Apesar da certeza muito baixa dessa evidência, a natureza da situação com risco de vida justificou uma recomendação forte, pois os danos em potencial são considerados catastróficos;
2. era provável que houvesse uma variabilidade mínima em como os pacientes valorizariam a transfusão de plaquetas, e a maioria não gostaria de receber a transfusão de plaquetas, com base nas evidências atuais;
3. a recomendação é forte, com a ressalva de que será permissível se a cirurgia for fortemente indicada e a trombocitopenia for grave.

O GDG não fez uma recomendação específica sobre o uso de esteroides, observando que estes eram frequentemente usados em combinação com outros tratamentos e que o uso era variável e não indicado para todos os pacientes.

Detalhes completos sobre a evidência para decisão, as tabelas GRADE e a revisão da literatura estão disponíveis em Informações complementares: métodos para desenvolvimento de orientações.

Anexo 4: Tabelas

Tabela 1. Incidência cumulativa de TTS após a vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus não replicante (27 de maio de 2021)

Primeiro autor/fonte	Data da publicação	Período de estudos	País	Vacina	Dose	Incidência cumulativa (IC de 95%) [casos por 100.000 vacinados]
Schultz (10)	9/4/21	Desconhecido - 20/3/2021	Noruega	ChAdOx-1	Primeira	3,8 (IC 95% 1,4-9,3)
Agência Espanhola de Medicamentos (41)	11/5/21	1º/2/2021-25/04/2021	Espanha	ChAdOx-1	Primeira	0,5 [1,3 pacientes com 30-39 anos]
Centros de Controle e Prevenção de Doenças (39)	12/5/21	Desconhecido-7/5/2021	Estados Unidos	BNT162b2, Ad26. COV2S	Primeira	Global: 0,32 [1,2 em pacientes do sexo feminino com 30-39 anos.]
Schulz (18)	13/5/21	Desconhecido-14/4/2021	Alemanha	ChAdOx-1 e BNT162b2	Primeira	6,5 (IC 95% 4,4-9,2) em geral; 17,9 (IC 95% 11,8-26,1) para ChAdOx1
Agência reguladora de medicamentos e produtos de saúde (48)	27/5/21	9/12/2020-26/5/2021	Reino Unido	ChAdOx-1	Primeira e segunda	1,4 primeira dose, 0,13 segunda dose
Chan (43)	Preprint	Desconhecido - 15/4/2021	Noruega, Dinamarca, Holanda, Itália, Canadá, Reino Unido, Alemanha, Austrália, França, Espanha	ChAdOx-1	Primeira	0,73 (IC 95% 0,43-1,23). Idade <65 anos: 1,60 (IC 95% 0,71-3,62), Idade 55-64 anos: 0,41 (IC 95% 0,1-1,65)

Tabela 2. Síndromes clínicas sugestivas de trombose ou tromboembolismo

Localização da trombose	Sintomas	Sinais
Seio venoso cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Novo início/dor de cabeça inexplicada: <ul style="list-style-type: none"> – Em alguns casos, pode haver sinais de alerta específicos para dor de cabeça, incluindo resistência ao tratamento sintomático e piora progressiva, início súbito, unilateralidade estrita em alguns casos – A cefaleia pode se manifestar com ou sem sintomas de aumento da pressão intracraniana, como piora com decúbito, início súbito, unilateralidade estrita, piora com manobras de Valsalva. – Dores de cabeça leves imediatamente após a vacinação são comuns. As dores de cabeça associadas à TTS normalmente começam ou pioram 3-4 dias após a vacinação e progressivamente se tornam muito graves • Perturbações visuais: visão turva, diplopia, oftalmodinia • Convulsões • Estado mental alterado/encefalopatia • Diminuição do nível de consciência/coma • Sintomas neurológicos focais: fraqueza, anormalidades sensoriais, instabilidade da marcha, distúrbios da fala, disartria • Vômito com ou sem náusea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sinais de irritação meníngea (sinal de Kernig, sinal de Brudzinski, sinal de acentuação de Jolt) • Papiledema • Sinais neurológicos focais (disfasia, disartria, hemiparesia, hemi-hipoestesia, hemianopia, afasia, disartria, paralisia de nervos cranianos, oftalmoplegia, ataxia) • A tríade de Cushing pode sugerir aumento da pressão intracraniana: bradicardia, bradipneia (baixa frequência respiratória) e hipertensão arterial
Veias abdominais (portal, mesentérica superior, esplênica, hepática)	<ul style="list-style-type: none"> • Dor abdominal • Inchaço, náusea, vômito • Diarreia/aumento da frequência de evacuações • Constipação • Febre, anorexia • Dor nas costas • Sangramento gastrointestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Sinais de hipertensão portal • Distensão abdominal/ascite • Hepatomegalia • Icterícia
Veias profundas	<ul style="list-style-type: none"> • Edema unilateral ou bilateral • Dolorosas e sensíveis • Inchaço de membros • Vermelhidão, veias distendidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Sinal de Homan (desconforto ou dor na panturrilha, ou atrás do joelho, ou flexão involuntária do joelho com dorsiflexão forçada do pé) • Assimetria na circunferência dos membros
Veias ou artérias pulmonares	<ul style="list-style-type: none"> • Dispneia, de início súbito, falta de ar, tosse • Dor no peito, com características pleuríticas • Dificuldade para realizar quaisquer exercícios físicos • Hemoptise • Síncope, palpitações 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da frequência respiratória • Taquicardia • Hipotensão arterial
Artérias miocárdicas	<ul style="list-style-type: none"> • Dor no peito, geralmente de natureza cruzada • Dor no braço esquerdo • Falta de ar, cianose • Morte súbita 	<ul style="list-style-type: none"> • Arritmias, incluindo assistolia

Localização da trombose	Sintomas	Sinais
AVC isquêmico/artérias cerebrais	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas neurológicos focais de início súbito Fraqueza, anormalidades sensoriais, instabilidade da marcha, disartria Marcha anormal 	<ul style="list-style-type: none"> Sinais neurológicos focais (disfasia, disartria, distúrbios da fala, hemiparesia, hemi-hipoestesia, hemianopia, afasia, disartria, paralisia dos nervos cranianos, oftalmoplegia, ataxia)
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> Hematomas fáceis 	<ul style="list-style-type: none"> Petéquias (pequenas manchas roxas, vermelhas ou marrons na pele)

Tabela 3. Testes laboratoriais para diagnóstico diferencial de TTS

Testes laboratoriais	TTS	PTI	PTT	CIVD
Contagem de plaquetas	Geralmente 20–50 × 10 ⁹ /L	Trombocitopenia variável	Trombocitopenia variável	Trombocitopenia moderada a grave
Hemoglobina	Normal	Reduzida se houver sangramento	Normal	Reduzida
Esfregaço de sangue periférico	Normal/esquistócitos	Plaquetas normais/grandes	Esquistócitos	Normal/Esquistócitos
Marcadores microangiopáticos de anemia hemolítica/hemólise	Não	Não	Sim	Sim (depende da causa da CIVD, geralmente não diagnóstico)
Anticorpos anti-PF4	Sim	Não	Não	Não
TP	Normal ou ligeiramente prolongado	Normal	Normal	Prolongado
TTPA	Normal ou ligeiramente prolongado	Normal	Normal	Prolongado
Fibrinogênio (método Clauss, se disponível)	Aumentou inicialmente, depois diminuiu	Normal	Normal	Diminuiu
Dímero D	Aumentado (> 4 vezes ULN)	Normal	Normal para aumentado	Aumentado
Outros			ADAMST13 <10%	

TTS: síndrome de trombose com trombocitopenia; IPT: púrpura trombocitopênica imune; TTP: púrpura trombocitopênica trombótica; CIVD: coagulação intravascular disseminada; TP: tempo de protrombina; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada; LSN: limite superior da normalidade; ADAMST13: uma desintegrina e metaloproteinase com um motivo de trombospondina tipo 1, membro 13, também conhecido como protease de clivagem do fator de von Willebrand.

Tabela 4. Outras doenças que devem ser incluídas no diagnóstico diferencial de trombose/trombose disseminada e trombocitopenia

Condições	Elementos chave
Trombocitopenia autoimune induzida por heparina)	Uso de heparina durante os últimos 4-30 dias
Síndrome hemolítica urêmica atípica	Diminuição do fator H do complemento e diminuição dos fatores do complemento 3 e 4 (C3, C4)
Síndrome catastrófica de anticorpos fosfolípidos	Anticorpos antifosfolípidos positivos, incluindo anticorpos contra cardiolipina, beta 2-glicoproteína I ou anticoagulante lúpico
Síndrome hemofagocítica	Fibrinogênio diminuído, concentração extremamente alta de ferritinas (> 10.000 µg/L) e alta concentração de lipídios
Microangiopatia trombótica induzida por drogas	Tratamento prévio com quinino , ticlopidina (atualmente usado com pouca frequência), clopidogrel, trimetoprima-sulfametoxazol, alendronato, vancomicina, pentostatina, quimioterapia (mitomicina, ciclosporina, tacrolimo, gencitabina, carmustina, citarabina, Taxotere), drogas ilícitas (cocaína, ecstasy)

Tabela 5. Métodos de diagnóstico específicos que fornecem resultados que podem ser condizentes ou sugestivos de trombose/tromboembolismo

Métodos de diagnóstico específicos condizentes com trombose/tromboembolismo confirmado	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrassonografia – Doppler • Tomografia computadorizada – contraste/angiografia • Venografia ou arteriografia por ressonância magnética • Ecocardiograma • Varredura de perfusão V/Q • Angiografia convencional/angiografia de subtração digital
Procedimentos condizentes com a presença de trombo	<ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia • Trombectomia
Exame patológico que confirma a presença de um trombo	<ul style="list-style-type: none"> • Biópsia • Autópsia
Modalidades diagnósticas específicas de apoio da presença de trombose/tromboembolismo	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografia de tórax • Ecocardiograma • Tomografia computadorizada sem contraste • Dímero D (elevado acima do limite superior normal para a idade)

Tabela 6. Testes investigacionais ideais e alternativos usados em investigações de TTS e achados diagnósticos típicos

Suspeita de trombose	Testes ideais	Testes alternativos	Achados investigativos
Trombose do seio venoso cerebral	TC do cérebro com contraste com tomovenografia computadorizada IRM cérebro com RM com contraste/venografia por RM	TC sem contraste RM do cérebro com T1, T2, SWI, GRE, venografia de time-of-flight para aqueles que não podem realizar RM com contraste de gadolínio Fundoscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Venografia por TC/RM: defeito de enchimento no seio (sinal delta vazio) • TC sem contraste: <ul style="list-style-type: none"> – Veia ou seio hiperdenso (sinal do cordão) – Infartos venosos: hipodensidade parenquimatosa em território não arterial, tipicamente em distribuição parassagital – Sinais de edema cerebral: compressão, obliteração das cisternas basais, apagamento dos sulcos cerebrais, desvio da linha média, tortuosidade do nervo óptico, achatamento da esclera posterior, protrusão intraocular do nervo óptico – Hemorragia intracraniana com edema precoce em localizações parassagitais • Fundoscopia: papiledema
Trombose esplâncnica	Angiotomografia	Ultrassonografia Doppler	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrassonografia Doppler: material ecogênico intraluminal, sinal ausente no doppler colorido condizente com trombose • Ultrassonografia: aumento hepático, hipoecogenicidade hepática • TC com contraste: defeitos de enchimento • TC sem contraste: hipoatenuação não intensificada sugerindo infarto
Trombose venosa profunda	Ultrassonografia Doppler	IRM	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrassonografia Doppler: material ecogênico intraluminal, sinal ausente no doppler colorido condizente com trombose. Aumento de fluxo nas veias superficiais • Ultrassonografia: aumento do diâmetro venoso, segmento venoso não compressível com material intraluminal, perda do fluxo fásico na manobra de Valsalva ou com compressão da panturrilha.
Trombose pulmonar	ATCP	Ecocardiograma Radiografia simples de tórax ECG Varredura V/Q	<ul style="list-style-type: none"> • ATCP: falhas de enchimento, trombo circundado por borda de contraste • Ecocardiograma: sinais de disfunção ventricular direita, trombo em trânsito, achatamento ou discinesia do septo interventricular • Radiografia de tórax: artéria pulmonar aumentada, opacidade periférica do espaço aéreo, oligemia regional, derrames pleurais, artéria pulmonar direita aumentada, artéria pulmonar descendente direita dilatada com <i>cut-off</i> súbito • ECG: taquicardia, padrão S1Q3T3 • Varredura V/Q: distribuição uniforme de radionuclídeo em ambos os pulmões (ventilação normal) com defeitos de perfusão
Infarto do miocárdio	ECG, ecocardiograma, coronarioangiografia		<ul style="list-style-type: none"> • ECG: elevação ou depressão do segmento ST, onda Q anormal, anormalidades da onda T • Ecocardiograma: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, anormalidades de movimento da parede
AVC isquêmico	TC craniano sem contraste	IRM, TC de perfusão, angiotomografia computadorizada, ultrassonografia doppler	<ul style="list-style-type: none"> • TC: perda de diferenciação da substância branca/cinzenta, hipoatenuação de núcleos profundos, hipodensidade cortical, apagamento de giros

TC: tomografia computadorizada; ATCP: angiotomografia computadorizada pulmonar; GRE: sequências de gradiente eco; RM: ressonância magnética; IRM: exame de imagem ressonância magnética; SWI: imagem ponderada em suscetibilidade; Varredura V/Q: varredura de ventilação-perfusão.

Tabela 7. Exemplos de tratamentos anticoagulantes sem heparina para TTS [com base nas orientações disponíveis, nas evidências indiretas de trombocitopenia induzida por heparina autoimune e na primeira série de casos publicada até o momento. (103-150)]

Medicamento	Dose e modo de administração	Monitoramento	Duração do tratamento
Argatroban IV	0,5-2 µg/kg/min (infusão IV contínua)	Monitoramento TTPA (faixa terapêutica: 1,5-3) Idealmente, o argatroban deve ser monitorado por um ensaio de inibidor direto da trombina, se disponível, por exemplo, HEMOCLOT™, pois o TTPA se correlaciona mal com o efeito do argatroban devido às altas concentrações de fator VIII	≤14 dias
Bivalirudina IV	Bolo de 0,75 mg/kg e infusão IV contínua de 1,75 mg/kg/h	Monitoramento TTPA (faixa terapêutica: 1,5-3)	Até 3 meses ou até a mudança para anticoagulação oral
Fondaparinux SC	5 mg/24 h (<50 kg) 7,5 mg/24 h (51-99 kg) 10 mg/24 h (SC) > 100 kg	Dose de 50% em caso de contagem de plaquetas < 30.000/µL Reduza a dosagem com insuficiência renal grave	Até 3 meses ou até a mudança para anticoagulação oral
Danaparóide SC ou IV	500 UI/kg/12h 1x2 (< 50 kg) ou 750 UI/kg/12h (SC) Bolo IV < 60 kg 1.500 UI 60-75 kg 2250 UI 75-90 kg 3.000 UI > 90 kg 3.750 UI. Infundir: 400 UI/h por 4h-> 300 UI/h por 4h- dose de manutenção 200 UI/h, se TFG (< 50 ml/min) 150 UI/h e alvo de atividade anti-FXa (0,3-0,5 UI/ml, ou nível mínimo com dosagem SC), SC: 750-1250 UI/8-12 h Dose profilática: 750 UI/12h (SC)	Meça a atividade anti-FXa, se disponível.	Até 3 meses ou até a mudança para anticoagulação oral
Rivaroxaban VO	15 mg/12h	Para ser cogitado em pacientes menos graves, sem sangramento ativo e contagem de plaquetas > 50.000/µL	A partir do dia 22: 20 mg/24h uma vez ao dia Ajustar a dose em caso de insuficiência renal
Apixaban VO	10 mg/12h	Para ser cogitado em pacientes menos graves, sem sangramento ativo e contagem de plaquetas > 50.000/µL	A partir do dia 8: 5 mg/12h Ajuste a dose em caso de insuficiência renal
Dabigatran VO	110 mg/12h ou 150 mg/12h	TSVC ou DVT ou PE	De acordo com a TFG e o peso do paciente

TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada; TFG: taxa de filtração glomerular; IV: intravenoso; VO: via oral; SC: subcutâneo

Anexo 5: Resumo dos métodos de desenvolvimento de orientações

Sumário

A presente orientação foi desenvolvida por um grupo de especialistas multidisciplinares e membros do secretariado da OMS que representam diferentes departamentos. A abordagem científica foi baseada em questões PICO e a literatura existente foi sistematicamente pesquisada, revisada e resumida. As recomendações de tratamento foram derivadas da metodologia GRADE.

Metodologia

Em 13 de abril de 2021, o subcomitê sobre COVID-19 do Comitê Consultivo Global sobre Segurança de Vacinas (GACVS) da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou a criação de um grupo de especialistas para aconselhamento e orientação sobre o diagnóstico clínico e manejo de casos de síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) após a vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus não replicante contra COVID-19. Foi criado um Grupo de Desenvolvimento de Orientações (GDG) composto por 18 especialistas em clínica médica, epidemiologia, hematologia, imunologia, neurologia, neurocirurgia e farmacologia, garantindo equilíbrio de gênero, etário e geográfico e representatividade dos PBMR. Os especialistas e um especialista no assunto contratado pela OMS tiveram que assinar um acordo de confidencialidade, bem como passar por uma avaliação de conflito de interesses. Os especialistas com conflitos foram excluídos do GDG. O secretariado da OMS incluía funcionários de diferentes departamentos: imunizações, vacinas e produtos biológicos (IVB), normas e padrões de qualidade (QNS), regulamentação e pré-qualificação (RPQ), saúde mental e uso de substâncias (MSD), doenças não transmissíveis (DCNT) e programa de emergências de saúde da OMS (WHE). As principais questões foram formuladas, uma pesquisa bibliográfica foi realizada e os estudos identificados foram revisados e distribuídos aos membros do GDG para o fornecimento de comentários e feedback. Foram compilados em um rascunho zero pelo especialista no assunto. O trabalho do grupo foi coordenado pelo vice-presidente do GACVS. A seção de orientações de tratamento foi supervisionada por um metodologista de orientações. A orientação foi desenvolvida entre o dia 27 de abril, terça-feira, e o dia 4 de junho, sexta-feira, de 2021.

Desenvolvimento de orientações

Com base na experiência dos membros, foram estabelecidos quatro subgrupos (coordenados por uma pessoa focal do secretariado) para desenvolvimento das quatro seções principais do documento que foram fundidas e entregues ao especialista no assunto (SME) (David Garcia Azorin – Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Espanha) para harmonização das diferentes seções e apresentadas ao GDG como um único documento. Os subgrupos foram:

- Subgrupo 1: Epidemiologia, fatores de risco e fisiopatologia [Kim Mulholland (GDG), Huyun Tran (GDG), David Garcia Azorin (SME), Adwoa Bentsi-Enchill (ponto focal da Secretaria)]
- Subgrupo 2: Manifestação da TTS após vacinação contra COVID19 [Georgy Genov (GDG), Prasanna Kumar (GDG), Viola Macolic Sarinic (GDG), Huyun Tran (GDG), Noline Schiess, (ponto focal do Secretariado)]
- Subgrupo 3: Definição de caso, características clínicas e diagnóstico laboratorial. [Dale Nordenberg (GDG), Doris Oberle (GDG), Prasanna Kumar (GDG), Riitta Lissala (GDG), Tom Solomon (GDG), Kameshwar Prasad (GDG), Annick Janin (ponto focal do Secretariado)]
- Subgrupo 4: Manejo de casos clínicos, incluindo revisão do tratamento medicamentoso e outras terapêuticas [Kameshwar Prasad (GDG), DS Akram (GDG), Imo J. Akpan (GDG), Kiran Thakur (GDG), Ayesha Kamal (GDG), Ushma Mehta (GDG), Julio Resendiz (GDG), NK Arora (GDG), Claudia Patricia Vaca Gonzalez (GDG), Madhava Rao Balakrishnan (ponto focal do Secretariado)]

As afiliações completas de todos os membros são fornecidas na seção Agradecimentos.

Um cronograma para o trabalho e o processo foram discutidos e desenvolvidos conforme descrito a seguir. Em seguida, cada subseção foi desenvolvida de forma independente pelos respectivos subgrupos, coordenada por uma pessoa

focal da secretaria e, em seguida, fundida. O documento mesclado foi harmonizado pelo especialista no assunto (SME) antes de ser publicado em um SharePoint dedicado para revisão por todos os membros do GDG.

Estágio	Marco histórico
Semana 0	Identificação de especialistas, contato e liberação
Semana 0	Definição dos subgrupos
Semana 1	<p>Revisão da literatura para identificação de estudos publicados realizada pelos membros da equipe do grupo de revisão rápida da OMS* no banco de dados sobre COVID-19 da OMS, no PubMed e no Global Index Medicus (GIM) (os termos de pesquisa e o fluxograma dos estudos identificados, selecionados e incluídos estão disponíveis em Estratégia de pesquisa nos bancos de dados bibliográficos: PubMed, Banco de dados sobre COVID-19 da OMS e Global Index Medicus).</p> <p>Os estudos selecionados foram categorizados como:</p> <p>A. Estudos em pacientes vacinados com uma vacina contra COVID-19 (40 citações)</p> <ul style="list-style-type: none"> estudos que descrevem características clínicas; estudos que descrevem os serviços de saúde; estudos que descrevem a fisiopatologia da TTS; estudos que descrevem outros aspectos da TTS, e.g., diagnóstico, prognóstico; estudos que descrevem a epidemiologia da TTS. <p>B. Estudos em pacientes com COVID-19 sem vacinação (107 citações)</p>
Semana 2	Questões de pesquisa desenvolvidas e áreas de foco claramente definidas por cada subgrupo
Semana 3	Desenvolvido o primeiro rascunho zero de cada uma das quatro subseções
Semana 4	<p>Revisão da literatura atualizada pelos membros da equipe do Grupo de revisão rápida da OMS usando uma nova estratégia de pesquisa com base nos comentários/recomendações dos especialistas clínicos. Apenas estudos que incluíram pacientes que receberam ≥ 1 dose de uma vacina contra COVID-19 e que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos.</p> <ul style="list-style-type: none"> estudos que descrevem características clínicas (12 registros) estudos que descrevem o tratamento (3 registros) estudos que descrevem o diagnóstico da TTS (4 registros) estudos que descrevem a epidemiologia da TTS (5 registros) estudos que descrevem o prognóstico de pacientes com TTS (2 registros) estudos que descrevem a fisiopatologia da TTS (1 registro) estudos que descrevem os serviços de saúde (1 registro)
Semana 4	Todos os subgrupos enviam um rascunho zero com feedback da reunião de 17 de maio
Semana 5	Rascunho zero harmonizado e publicado no SharePoint para feedback de todos os membros do GDG
Semana 6	Discussão de especialista

*Divisão de Ciência da OMS

Uma rápida revisão da literatura, com base nas questões principais, foi realizada em 6 de maio de 2021 e atualizada em 22 de maio de 2021 para identificar publicações existentes sobre TTS em pacientes com COVID-19 e aqueles que foram vacinados com uma vacina contra COVID-19. As estratégias de pesquisa foram desenvolvidas por membros do secretariado da OMS. (Os termos da pesquisa estão disponíveis em Estratégias de pesquisa nos bancos de dados bibliográficos: PubMed, Banco de Dados sobre COVID-19 da OMS e Global Index Medicus). Três bancos de dados eletrônicos foram pesquisados, o banco de dados sobre COVID-19 da OMS, o PubMed e o banco de dados Global Index Medicus (GIM). A triagem desses resultados para selecionar estudos em potencial foi realizada por dois revisores, membros do secretariado da OMS.

A primeira estratégia, que incluiu populações com COVID-19, com e sem vacinação, obteve 404 citações. Um total de 257 foram excluídos por meio da triagem dos títulos e resumos. Após a segunda triagem do texto completo, 40 estudos realizados em populações vacinadas contra COVID-19 e 107 estudos em populações não vacinadas contra COVID-19.

A segunda estratégia de pesquisa, que incluiu apenas populações vacinadas contra COVID-19, obteve 381 citações. Um total de 353 foram excluídos após a triagem dos títulos e resumos. Após a segunda triagem do texto completo, 28 foram incluídos.

No total, 785 citações foram recuperadas. As referências dos estudos incluídos também foram revisadas e a função “similar articles” [artigos semelhantes] do PubMed foi usada para identificar registros adicionais, levando a um total de 804 citações recuperadas que foram selecionadas pelo especialista no assunto, que revisou e extraiu as informações e resumiu as evidências. Os documentos criados pelos especialistas foram agrupados e todos os comentários e alterações foram rastreados.

Orientações sobre tratamento

Revisão rápida para tratamento

Para as orientações sobre tratamento, duas perguntas PICO foram formuladas:

1. Anticoagulantes à base de heparina (I) *versus* sem heparina ou outros anticoagulantes (C) devem ser administrados a indivíduos com diagnóstico de TTS após a vacinação contra COVID-19 (P)?
2. Medicamentos ou procedimentos específicos [imunoglobulina intravenosa (IVIG), esteroides, anticoagulantes, exceto anticoagulantes derivados da heparina, transfusão de produtos sanguíneos] (I) *versus* nenhum ou outros medicamentos ou procedimentos (C) devem ser administrados a indivíduos que apresentam TTS após vacinação contra COVID-19 (P)?

Os desfechos de interesses foram: recuperação, morte e hemorragia intracraniana.

O risco de viés nas orientações sobre tratamento foi avaliado para cada estudo incluído usando o manual GRADE¹. Foram observados vieses específicos de estudos observacionais, incluindo falha em desenvolver e aplicar critérios de elegibilidade apropriados, presença de populações de controle, medição incorreta de exposição e desfecho, falha em controlar adequadamente a confusão e acompanhamento incompleto. Os dados dos estudos incluídos foram analisados descritivamente e a certeza das evidências, que incluiu avaliação das limitações do desenho ou execução do estudo, inconsistência dos resultados, indiretividade das evidências, imprecisão e viés de publicação, foi avaliada por meio do GRADEPro².

Três resultados foram considerados críticos; de acordo com a abordagem GRADE (ou seja, mais importante para o paciente que será afetado pelas recomendações):

1. recuperação, definida como a menção explícita à alta do paciente em estado de recuperação;
2. mortalidade, incluindo mortalidade por todas as causas e não apenas mortalidade específica do tratamento; e
3. hemorragia intracraniana.

Os pacientes com desfechos incertos não foram classificados como recuperação ou morte. Foram analisados estudos e pacientes dos estudos com informações válidas para cada um dos diferentes desfechos. Foram calculadas as taxas dos desfechos de todos os pacientes dos estudos individuais, independentemente do tratamento recebido e apenas para os pacientes que receberam o tratamento de interesse. As taxas de desfecho de todos os pacientes foram calculadas dividindo-se o número total de pacientes com o desfecho pelo número total de pacientes incluídos em cada estudo. As taxas de desfecho de cada tratamento específico foram calculadas dividindo o total de pacientes que receberam o tratamento com o desfecho de interesse pelo número total de pacientes nos estudos que forneceram dados válidos sobre o tratamento. Foram analisados apenas os dados disponíveis nas publicações, não havendo tentativa de localização das informações faltantes. O resumo dos achados (RA) é apresentado nas Tabelas de Perfil de Evidência GRADE (Tabelas de evidências)

¹ GRADE Handbook, available from <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html#h.ged5uqebmir9>. Acessado em 30 de maio de 2021.

² GRADEpro GDT, disponível em <https://grade.org/>. Acessado em 28 de junho de 2021.

Formulação de recomendação

Duas reuniões virtuais foram realizadas via Zoom em 7 e 8 de junho de 2021. As reuniões foram presididas por um membro do GDG aprovado pelo grupo antes da primeira reunião. Um metodologista experiente em orientações facilitou o processo de tomada de decisão (EtD), conforme descrito no Manual da OMS para Desenvolvimento de Orientações³. Embora o objetivo original fosse basear todas as decisões em um consenso, no início da reunião os membros do GDG concordaram que, se qualquer decisão exigisse uma votação, esta deveria ser realizada com uma maioria de 60%.

O GDG revisou as evidências contidas nas revisões sistemáticas e nas tabelas GRADE EtD, e discutiu os tópicos levados em consideração, com a facilitação do metodologista de orientações. O GRADE EtD comunica os julgamentos do GDG sobre vários fatores, bem como seus julgamentos sobre os benefícios e danos e sua certeza. Esses fatores incluem:

- os valores e as preferências dos usuários finais;
- uso de recursos, incluindo custos e relação custo-efetividade;
- impacto em potencial sobre direitos humanos e equidade;
- aceitabilidade e viabilidade.

Durante os encontros virtuais, tomou-se cuidado para garantir que todos os membros do GDG dessem suas respostas por meio de votos comuns não oficiais e pelo uso da função *chat* para obtenção de uma dica inicial sobre as opiniões dos membros do GDG sobre a direção de cada recomendação (ou seja, a favor ou contra uma intervenção), e sobre a força de cada recomendação (forte ou condicional). O metodologista também pediu aos participantes que levantassem a mão para mostrar apoio a cada opção separada. Embora não houvesse um sistema de votação formal, essa abordagem permitiu ao metodologista e ao presidente avaliarem a distribuição das opiniões e suscitarem discussões posteriores com o objetivo de se chegar a um consenso.

A força da recomendação foi estabelecida levando-se em consideração tanto a certeza das evidências quanto a disponibilidade e viabilidade das intervenções. Uma recomendação **a favor** de uma intervenção indicaria que ela deveria ser implementada, e uma recomendação **contra** uma intervenção indicaria que ela não deveria ser implementada. A força de uma recomendação, que podia ser “forte” ou “condicional”, refletiria o grau de confiança que o GDG teria de que os efeitos desejáveis da recomendação superavam os efeitos indesejáveis para uma recomendação positiva, ou o contrário (que os efeitos indesejáveis superavam os efeitos desejáveis) para uma recomendação negativa.

A redação final de cada recomendação, incluindo uma indicação de sua direção e força, foi confirmada por consenso entre todos os membros do GDG, tendo sido solicitado a cada membro do GDG que expressasse sua decisão verbalmente. Os julgamentos feitos pelo GDG relacionados a cada recomendação estão resumidos na seção Esquema de tabelas de evidências para decisão.

À medida que novos dados continuam a surgir, essas observações e recomendações podem ser alteradas. Portanto, essas orientações têm vida útil de 3-6 meses e os médicos devem estar cientes disso.

Revisão externa

Sete revisores externos (da Argentina, China, Gana, Iraque, Marrocos, Mianmar e Rússia) foram convidados a revisar a versão pré-final das orientações para garantir a legibilidade e a relevância geográfica. Todos os especialistas assinaram um termo de confidencialidade e foram avaliados quanto a um possível conflito de interesses.

³ Organização Mundial da Saúde. Manual de desenvolvimento de orientações da OMS – 2.a ed, disponível em <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>. Acessado em 28 de junho de 2021.

Limitações

As principais limitações das presentes orientações estão relacionadas à qualidade e quantidade das evidências existentes, muitas vezes baseadas em casos únicos ou em séries de casos. O grau de certeza foi afetado pela presença de vieses que devem ser melhor administrados em estudos futuros. Além disso, o número de pacientes representados na análise das diferentes modalidades de tratamento não foi equilibrado e, em alguns casos, foi significativamente baixo. As evidências sobre algumas opções de tratamento para PBMRs também foram limitadas e devem ser avaliadas adequadamente, de preferência com estudos observacionais bem desenhados ou com ensaios clínicos randomizados.

O GDG não incluiu representantes dos pacientes, o que deve ser abordado em futuras atualizações.

Anexo 6: Informações complementares sobre métodos e resultados de revisão de literatura

Trombose com síndrome de trombocitopenia (TTS) no contexto da vacinação pós-COVID-19

Membros da equipe do grupo de revisão rápida: Mónica Ballesteros, Jesús López Alcalde, Kavita Kothari.

Última data de pesquisa: 22 maio 2021

Data do relatório: 23 maio 2021

1. Objetivo:

Atualizar as evidências disponíveis sobre TTS no contexto da vacinação pós-COVID-19.

2. PICO:

O único componente da estrutura PICO incluído foi a população, porque as questões clínicas requerem uma estratégia abrangente de pesquisa na literatura.

População (no contexto da vacinação pós-COVID-19): população adulta que recebeu a vacina contra COVID-19 com sinais e sintomas clínicos de trombose e trombocitopenia recente associada dentro de 4 a 28 dias após a vacinação. Nesta versão atualizada, incluímos os seguintes termos sem estar associados a um novo episódio de trombocitopenia: trombose do seio venoso cerebral (TSVC), trombose da veia esplâncnica (intra-abdominal), trombose venosa profunda (TVP), coagulação intravascular disseminada (CIVD), embolia pulmonar (EP), acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio.

3. Métodos

3.1 Métodos de pesquisa para identificação de estudos

Esta estratégia de pesquisa atualizada foi desenvolvida por um bibliotecário da OMS levando em consideração os comentários e recomendações de especialistas clínicos. Mais detalhes podem ser encontrados na seção Estratégias de pesquisa nos bancos de dados bibliográficos: PubMed, Banco de dados sobre COVID-19 da OMS e Global Index Medicus.

3.2 Bancos de dados eletrônicos:

- Banco de dados sobre COVID-19 da OMS
- PubMed
- Global Index Medicus

3.3 Métodos de triagem dos resultados da pesquisa

A triagem foi realizada por dois revisores (MB, JLA), que classificaram os resultados de acordo com o tipo de dados presentes na publicação (Tabela S1).

Tabela S1. Classificação dos estudos por tipo de dados

Tipo de dados	Definição
Epidemiologia	O estudo descreve a carga da doença ou descreve a distribuição da doença
Mecanismo	O estudo descreve as possíveis causas subjacentes da TTS ou sua fisiopatologia
Características clínicas	O estudo descreve as características clínicas dos pacientes internados ou ambulatoriais
Diagnóstico	O estudo descreve os sinais e sintomas clínicos, exames laboratoriais, exames de imagem ou qualquer outro exame para estabelecer o diagnóstico de TTS
Prognóstico	O estudo fornece dados sobre o prognóstico previsto de um desfecho de interesse
Tratamento	O estudo descreve a avaliação de um tratamento ou intervenção de manejo de TTS (por exemplo, tratamento, maximizar o conforto, aliviar os sintomas ou efeitos colaterais).
Serviços de saúde	O estudo descreve a avaliação da provisão, dos processos, da gestão, da organização ou do financiamento do atendimento de saúde.

Perguntas PICO selecionadas que foram usadas na revisão rápida das evidências

Perguntas PICO selecionadas que foram usadas na revisão rápida das evidências sobre as indicações e o tratamento de TTS no contexto da vacinação pós-COVID-19: revisão rápida das evidências. Desenvolvimento de estratégia de pesquisa.

5 maio 2021

- Qual é a etiologia global, epidemiologia de base da TTS em adultos após a vacinação contra COVID-19?
- Qual é o quadro clínico da TTS em pacientes após a vacinação contra COVID-19?
- Está surgindo na literatura uma definição de caso acordada internacionalmente para pacientes que apresentam TTS pós-vacinação? Quais definições estão disponíveis atualmente, incluindo características clínicas e diagnóstico laboratorial?
- **Qual algoritmo é mais adequado para a triagem e manejo de caso de pacientes com TTS relacionada à vacina contra COVID-19 e trombose/tromboembolismo após vacinação com uma vacina contra COVID-19 de vetor de adenovírus?**
- O principal componente da pergunta PICO foi a população, porque as questões clínicas exigiam uma estratégia abrangente de pesquisa na literatura.
- A segunda estratégia de pesquisa incluiu os seguintes termos: trombose do seio venoso cerebral (TSVC), trombose da veia esplâncnica (intra-abdominal), trombose venosa profunda (TVP), coagulação intravascular disseminada (CIVD), embolia pulmonar (PE), acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio.

Estratégias de pesquisa nos bancos de dados bibliográficos: PubMed, Banco de Dados sobre COVID-19 da OMS e Global Index Medicus

População	Pacientes com TTS relacionada à vacina. Fisiopatologia semelhante à da trombocitopenia induzida por heparina
Intervenção	Anticoagulante não derivado da heparina (NHAC), imunoglobulina intravenosa de alta dose (IVIG) e prednisona, trombotoprofilaxia, esteroides, folato, transfusão de plaquetas, esplenectomia Contagem de plaquetas < 50.000/μL
Estratégia de pesquisa completa PubMed	<p>((“Heparin induced thrombocytopenia”[tiab] OR ((prothrombotic OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab]) AND (“thrombocytopenia”[tiab] OR thrombocytopenic[tiab]))) AND systematic[sb]) (157)</p> <p>((prothrombotic OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab]) AND (“thrombocytopenia”[tiab] OR thrombocytopenic[tiab])) AND (2020:2021[pdat]) AND (Coronavirus*[TIAB] OR corona?virus[Tiab] OR “Coronavirus”[Mesh] OR coronavirinae[tiab] OR coronaviridae[tiab] OR betacoronavirus[tiab] OR “corona pandemic”[tiab] OR COVID OR Covid19[TW] OR NCov[Tiab] OR 2019ncov[TW] OR (SARS AND COV) OR SARS2 OR “CoV 2”[tiab] OR CoV2[tiab] OR “Coronavirus Infections”[Mesh] OR NCOV19[tiab] OR “solidarity trial”[tiab]) (142)</p> <p>OR “Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome”[tiab] OR “vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia”[tiab] OR “Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia”[tiab] OR “inflammatory and thrombotic response to vaccination”[tiab] OR “Rare thromboembolic syndrome”[tiab] OR VIPIT[tiab] OR ((“Cerebral venous sinus thrombosis”[tiab] OR “Cerebral venous thrombosis”[tiab] OR “Sinus Thrombosis, Intracranial”[tiab] OR “cerebral sinovenous thrombosis”[tiab] OR “cerebral vein thrombosis”[tiab] OR “cerebral venous and sinus thrombosis”[tiab] OR “cerebral vein and dural sinus thrombosis”[tiab] OR “cavernous sinus thrombosis”[tiab] OR CVST[tiab] OR “Anti PF4 antibodies”) AND (“thrombocytopenia”[tiab] OR thrombocytopenic[tiab]))</p>
Full String WHO COVID-19 Bancos de dados	<p>“Heparin induced thrombocytopenia” OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism) AND (“thrombocytopenia” OR thrombocytopenic)) OR “Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome” OR “vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia” OR “Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia” OR “inflammatory and thrombotic response to vaccination” OR “Rare thromboembolic syndrome” OR VIPIT OR ((“Cerebral venous sinus thrombosis” OR “Cerebral venous thrombosis” OR “Sinus Thrombosis, Intracranial” OR “cerebral sinovenous thrombosis” OR “cerebral vein thrombosis” OR “cerebral venous and sinus thrombosis” OR “cerebral vein and dural sinus thrombosis” OR “cavernous sinus thrombosis” OR CVST OR “Anti PF4 antibodies”) AND (“thrombocytopenia” OR thrombocytopenic))</p>
WHO Database Link	https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/?output=site&lang=en&from=0&sort=&format=summary&count=20&fb=&page=1&skfp=&index=tw&q=%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic+OR+thromboembolism%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+VIPIT+OR+++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+veinous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+CVST%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29&search_form_submit=

Global Index Medicus	tw:(“Heparin induced thrombocytopenia” OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic) AND (“thrombocytopenia” OR thrombocytopenic)) OR “Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome” OR “vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia” OR “Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia” OR “ inflammatory and thrombotic response to vaccination” OR “Rare thromboembolic syndrome” OR vipit OR (“Cerebral venous sinus thrombosis” OR “ Cerebral venous thrombosis” OR “ Sinus Thrombosis, Intracranial” OR “cerebral sinovenous thrombosis” OR “cerebral vein thrombosis” OR “cerebral venous and sinus thrombosis” OR “cerebral vein and dural sinus thrombosis” OR “ cavernous sinus thrombosis” OR cvst) AND (“thrombocytopenia” OR thrombocytopenic))) AND (type_of_study:(“guideline” OR “policy_brief” OR “systematic_reviews”))
GIM LINK	https://pesquisa.bvsalud.org/gim/?output=site&lang=en&from=0&sort=&format=summary&count=20&fb=&page=1&filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=guideline&filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=policy_brief&filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=systematic_reviews&index=t-w&q=tw%3A%28%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+vipit+OR+++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+cvst%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29%29+AND+%28+type_of_study%3A%28%22guideline%22+OR+%22policy_brief%22+OR+%22systematic_reviews%22%29%29&search_form_submit=

Grupo de revisão rápida

Tópico de pesquisa
Síndrome de Trombose com Trombocitopenia

WHO COVID-19 Database

<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>

Conceito	String de pesquisa	Resultados 22.5.2021
#1- TTS in COVID-19	((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism OR embolism OR thrombus OR D-dimer OR “Splanchnic vein” OR SVT OR CVST OR DVT OR “Disseminated Intravascular coagulation” OR “consumptive coagulopathy” OR “disseminated intravascular coagulopathy” OR “defibrination syndrome” OR “defibrinogenation syndrome” OR “acquired afibrinogenemia” OR Stroke OR “cerebrovascular accident” OR “CVA” OR “cerebral infarct” OR “ischemic infarctions” OR “CNS infarction” OR “Myocardial Infarction” OR “coronary infarction”) AND (“thrombocytopenia” OR thrombocytopenic OR “Anti PF4 antibodies” OR “platelet factor 4” OR “low platelet”)) OR “Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome” OR “vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia” OR “Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia” OR “ inflammatory and thrombotic response to vaccination” OR “Rare thromboembolic syndrome” OR VIPIT OR “Heparin induced thrombocytopenia”	353
# 2 – Thrombosis after COVID-19 vacinação	(“Cerebral venous sinus thrombosis” OR “ Cerebral venous thrombosis” OR “Sinus Thrombosis, Intracranial” OR “cerebral sinovenous thrombosis” OR “cerebral vein thrombosis” OR “cerebral venous and sinus thrombosis” OR “cerebral vein and dural sinus thrombosis” OR “ cavernous sinus thrombosis” OR “deep venous thrombosis” OR “deep vein thrombosis” OR “diffuse intravascular thrombosis” OR “arterial thrombosis” OR CVST OR DVT OR “Disseminated Intravascular coagulation” OR “consumptive coagulopathy” OR “disseminated intravascular coagulopathy” OR “defibrination syndrome” OR “defibrinogenation syndrome” OR “acquired afibrinogenemia” OR “splanchnic vein” OR SVT OR “intra-abdominal thrombosis” OR “intra-abdominal venous thrombosis” OR “intra-abdominal vein thrombosis” OR “abdominal thrombosis” OR “venous thromboembolism” OR “pulmonary embolism” OR “pulmonary thromboembolism” OR Stroke OR “cerebrovascular accident” OR “CVA” OR “cerebral infarct” OR “ischemic infarctions” OR “CNS infarction” OR “myocardial infarction” OR “coronary infarction”) AND (Innoculation* OR Immuniz* OR Vaccin* OR BNT162b2 OR “comirnaty” OR “mRNA-1273” OR CoviShield OR AZD1222 OR “Sputnik V” OR CoronaVac OR “BBIBP-CorV” OR “Ad26.CoV2.S” OR “JNJ-78436735” OR Ad26COVS1 OR VAC31518 OR EpiVacCorona OR Convidicea OR Ad5-nCoV OR Covaxin OR CoviVac OR ZF2001 OR “NVX-CoV2373” OR “ZyCoV-D” OR CIGB 66 OR “CVnCoV” OR “INO-4800” OR “VIR-7831” OR “UB-612” OR BNT162 OR “Soberana 1” OR “Soberana 2” OR Pzifer OR Moderna OR “Pzifer/bioNtech” OR AstraZeneca OR Gamaleya OR Sinovac OR Sinopharm OR “johnson & Johnson” OR Janssen OR “CanSino Biologics” OR “Bharat Biotech” OR “wuhan institute” OR Chumakov OR “Longcom Biopharmaceutical” OR “Finlay Institute of Vaccines” OR Novavax OR “Zydus Cadila” OR “Center for Genetic Engineering and Biotechnology” OR CureVac OR “University of Melbourne” OR “Murdoch Children’s Research Institute” OR “Radboud University Medical Center” OR “Faustman Lab” OR “Inovio Pharmaceuticals” OR Dynavax OR ImmunityBio OR NantKwest OR COVAXX OR “adenovirus vector”)	256

Pubmed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

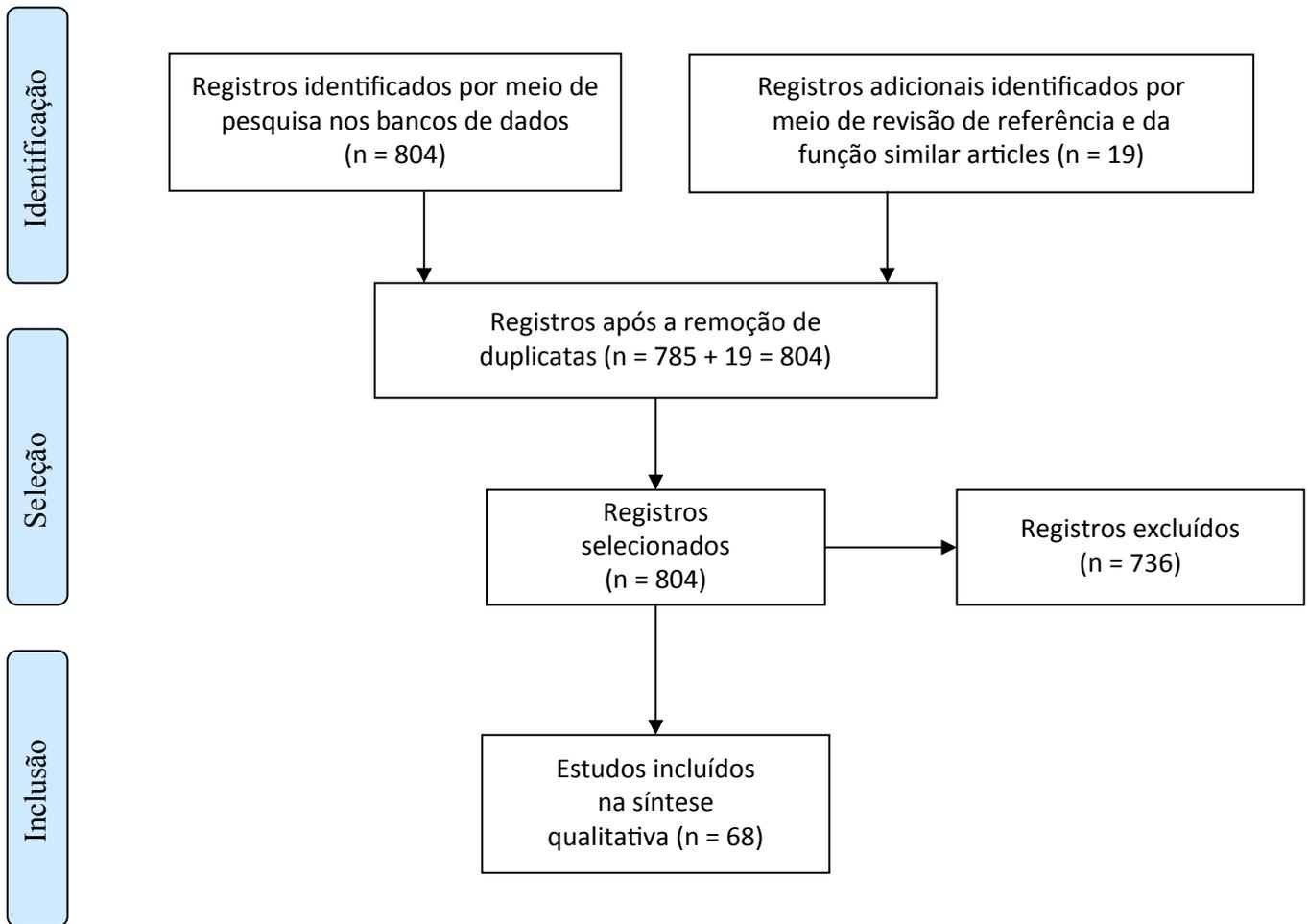
Conceito	String de pesquisa	Resultados
#3 - SR on TTS-like syndromes	“Heparin induced thrombocytopenia”[tiab] OR “Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome”[tiab] OR “vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia”[tiab] OR “Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia”[tiab] OR “ inflammatory and thrombotic response to vaccination”[tiab] OR “Rare thromboembolic syndrome”[tiab] OR VIPIT[tiab] OR ((prothrombotic[tiab] OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab] OR embolism[tiab] OR thrombus[tiab] OR D- dimer[tiab] OR “Splanchnic vein”[tiab] OR SVT[tiab] OR CVST[tiab] OR DVT[tiab] OR “Disseminated Intravascular coagulation”[tiab] OR “consumptive coagulopathy”[tiab] OR “disseminated intravascular coagulopathy”[tiab] OR “defibrination syndrome”[tiab] OR “defibrinogenation syndrome”[tiab] OR “acquired afibrinogenemia”[tiab] OR Stroke[tiab] OR “cerebrovascular accident”[tiab] OR “CVA”[tiab] OR “cerebral infarct”[tiab] OR “ischemic infarctions”[tiab] OR “CNS infarction”[tiab] OR “Myocardial Infarction”[tiab] OR “coronary infarction”[tiab]) AND (“thrombocytopenia”[tiab] OR thrombocytopenic[tiab] OR “Anti PF4 antibodies”[tiab] OR “platelet factor 4”[tiab] OR “low platelet”[tiab])) AND systematic[sb]	181

Global Index Medicus

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Conceito	String de pesquisa	Resultados
#4 - SR on TTS-like syndromes	“Heparin induced thrombocytopenia” OR “Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome” OR “vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia” OR “Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia” OR “ inflammatory and thrombotic response to vaccination” OR “Rare thromboembolic syndrome” OR VIPIT OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism OR embolism OR thrombus OR D-dimer OR “Splanchnic vein” OR SVT OR CVST OR DVT OR “Disseminated Intravascular coagulation” OR “consumptive coagulopathy” OR “disseminated intravascular coagulopathy” OR “defibrination syndrome” OR “defibrinogenation syndrome” OR “acquired afibrinogenemia” OR Stroke OR “cerebrovascular accident” OR “CVA” OR “cerebral infarct” OR “ischemic infarctions” OR “CNS infarction” OR “Myocardial Infarction” OR “coronary infarction”) AND (“thrombocytopenia” OR thrombocytopenic OR “Anti PF4 antibodies” OR “platelet factor 4” OR “low platelet”)) AND (type_of_ study:(“guideline” OR “policy_brief” OR “systematic_reviews”))	14

Fluxograma dos estudos identificados, selecionados e incluídos.

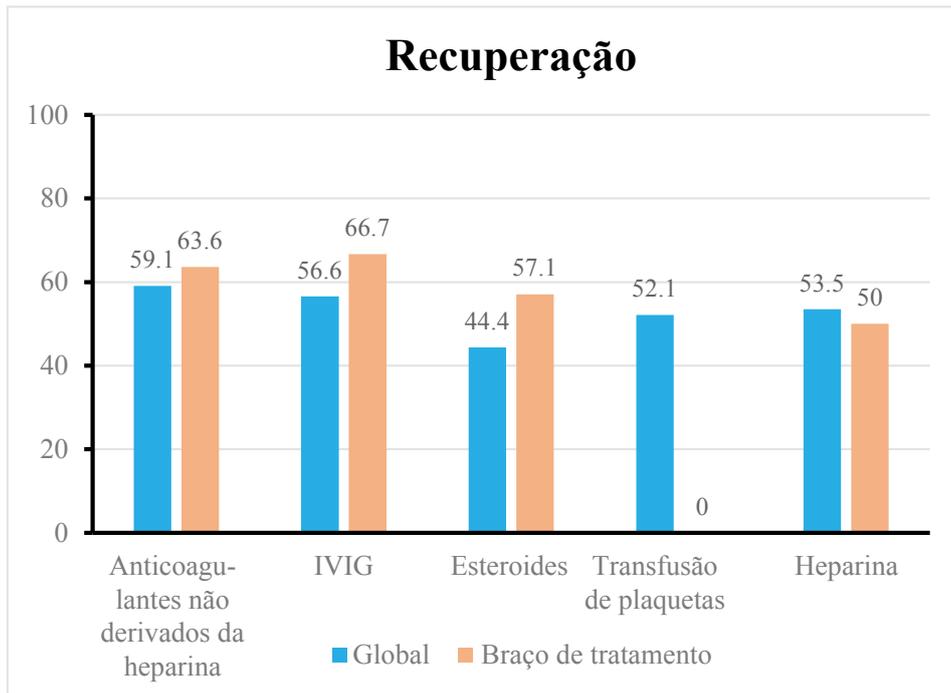


Esquema de tabelas de evidências para decisão⁴

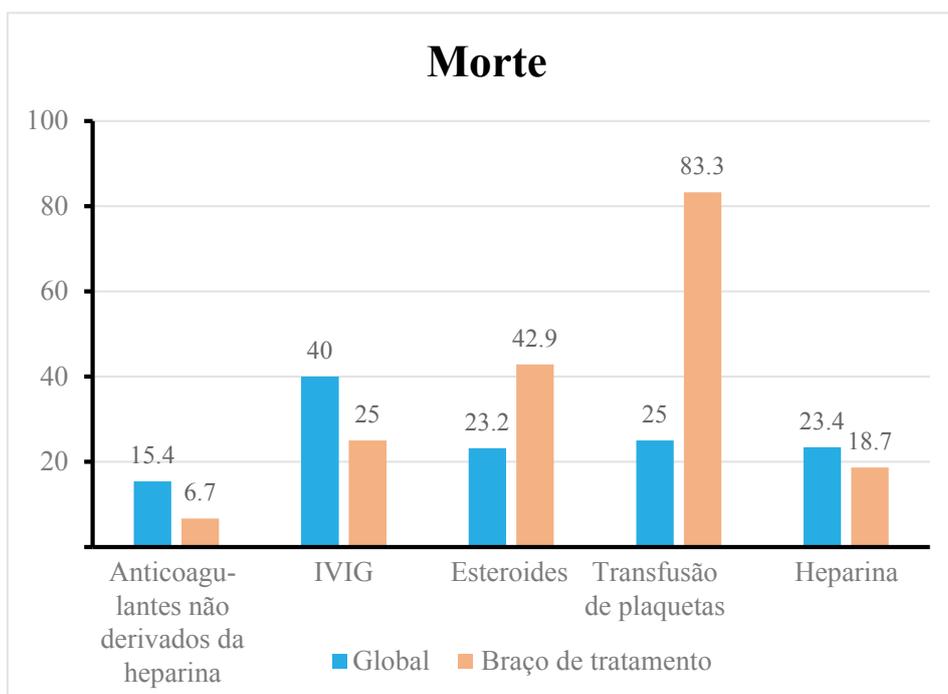
Pergunta	Decisões
1. O problema é uma prioridade?	Não, Sim, Variável, Incerto
2. Quão substanciais são os benefícios?	Grandes, Moderados, Pequenos, Insignificantes, Variável, Incerto
3. Quão substanciais são os danos?	Grandes, Moderados, Pequenos, Insignificantes, Variável, Incerto
4. Qual é a certeza geral da evidência dos efeitos?	Alta, Moderada, Baixa, Muito Baixa
5. Qual é o equilíbrio entre benefícios e danos?	Favorece a intervenção, Contra a intervenção
6. Como as pessoas valorizam o tratamento para TTS?	Grau de Variabilidade ou Incerteza
7. Quão grandes são os recursos necessários (custos)?	Custo ou Economia Grande, Moderada, Insignificante
8. Qual é a certeza da evidência dos custos?	Alta, Moderada, Baixa, Muito Baixa
9. Os tratamentos para TTS são custo-efetivos?	Favorece a intervenção, Contra a intervenção
10. Qual seria o impacto na equidade em saúde?	Reduzido, Aumentado, Variável, Incerto
11. Os tratamentos para TTS são aceitáveis para todas as partes interessadas?	Não, Sim, Variável, Incerto
12. Os tratamentos para TTS são viáveis de implementar?	Não, Sim, Variável, Incerto

⁴ Manual GRADE. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>. Acessado em 1º de julho de 2021.

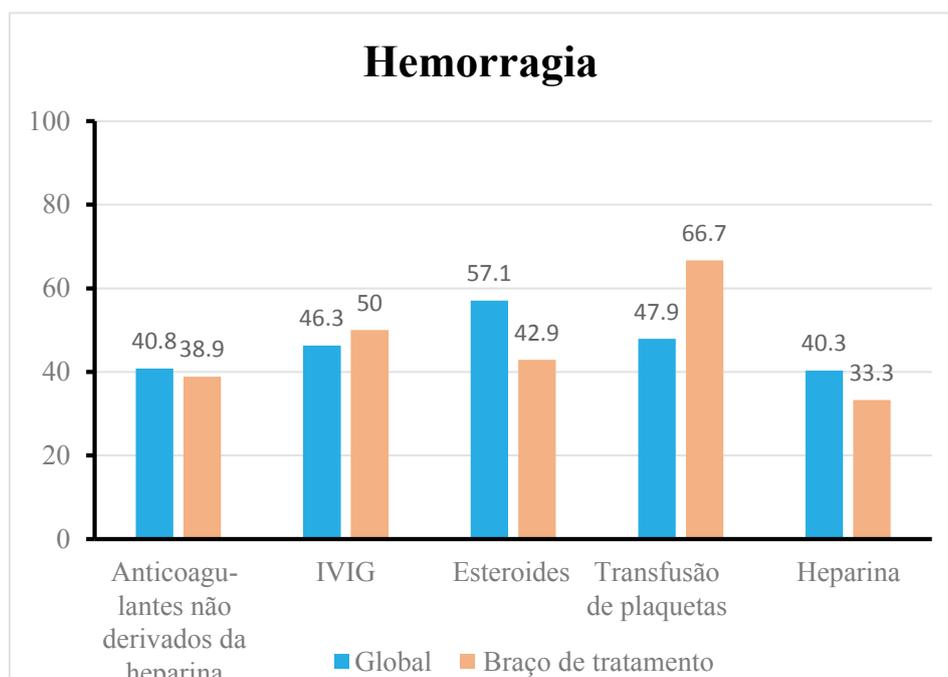
Resumo dos achados



Medicamento	Número de estudos	Taxa global	Número de estudos com dados válidos	Taxa de tratados
Anticoagulantes não derivados da heparina	6	65/110	5	28/44
IVIG	7	64/113	4	6/9
Esteroides	4	4/9	4	4/7
Transfusão de plaquetas	5	25/48	3	0/6
Heparina	8	68/127	4	7/14



Medicamento	Número de estudos	Taxa global	Número de estudos com dados válidos	Taxa de tratados
Anticoagulantes não derivados da heparina	6	17/110	4	1/15
IVIG	8	22/55	5	4/16
Esteroides	6	19/82	4	3/7
Transfusão de plaquetas	5	12/48	3	5/6
Heparina	9	30/128	5	6/32



Medicamento	Número de estudos	Taxa global	Número de estudos com dados válidos	Taxa de tratados
Anticoagulantes não derivados da heparina	5	20/49	4	7/18
IVIG	7	25/54	5	5/10
Esteroides	5	12/21	4	3/7
Transfusão de plaquetas	5	23/48	3	4/6
Heparina	8	27/67	6	7/21

Possíveis lacunas de pesquisa para manejo profilático futuro:

- A hidroxicloroquina deve ser usada em pacientes com TTS?
- Marcadores genéticos para pacientes “em risco”.
- Fatores de risco para TTS e o papel de outros fatores de risco trombóticos.
- A função de dispositivos de ponto de atendimento e diagnósticos como a tromboelastografia (TEG), que dá uma indicação dos níveis de fibrinogênio, ou ultrassonografia no ponto de atendimento (POCUS) que permitiria testes frequentes de perfil de coagulação/sangramento.
- Duração e persistência de anticorpos anti-PF4 na TTS relacionada à vacina contra COVID-19. Em pacientes com HIT, o tempo mediano para a eliminação dos anticorpos é de 50 dias nos ensaios de ativação plaquetária e 85 a 90 dias nos imunoensaios. Os imunoensaios podem permanecer positivos em ~35% dos pacientes por até 1 ano, com níveis diminuindo ao longo do tempo. Portanto, os pacientes podem estar em risco de trombose por causa dos anticorpos circulantes anti-PF4/heparina.
- Duração dos tratamentos imunossupressores.
- Manejo de casos resistentes ao tratamento.
- Possibilidade de doação de órgãos em pacientes falecidos por TTS.
- Cogitar uma pesquisa rápida na literatura para identificar a causa mais comum de hipercoagulabilidade.
- Pesquisa sobre o aumento da hipercoagulopatia em pacientes com infecção prévia por COVID-19, que receberam qualquer vacina contra COVID-19.
- Ensaios clínicos randomizados (ECR) para determinar a segurança da anticoagulação proposta, os anticoagulantes alternativos e o papel de medicamentos antiplaquetários, como o Ticagrelor, no tratamento do paciente.
- ECRs para avaliar a eficácia do uso de novos anticoagulantes orais (NOACS) como profilaxia em pacientes em recuperação de TTS após a vacina contra COVID-19? (Se houver anticorpos anti-PF 4).

Tabelas de evidências

Pergunta: Heparina em comparação com sem heparina ou outros anticoagulantes para pacientes com diagnóstico de TTS após a vacinação contra COVID-19 – Desfecho: morte (todas as causas)

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Morte (Todas as causas)									
9	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 9 estudos que forneceram dados válidos (7 séries de casos e 2 relatos de casos), incluindo 128 pacientes, 46 deles tratados com heparina. A taxa global de mortalidade foi 30/128 (23,4%). Informações sobre morte em pacientes tratados com heparina estavam disponíveis em 5 estudos, incluindo 32 pacientes. A taxa de mortalidade em pacientes tratados com heparina foi de 6/32 (18,7%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964-1965.
- 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):2124-2130.
- Schultz JB, Berlitz P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; versão publicada em 13 de maio de 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after “COVID-19 Vaccine AstraZeneca” exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.

Explicações

- ^a Viés de seleção: os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada..
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: Heparina em comparação com sem heparina ou outros anticoagulantes para pacientes com diagnóstico de TTS após a vacinação contra COVID-19 – Desfecho: hemorragia intracraniana

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Hemorragia intracraniana									
8	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 8 estudos que forneceram dados válidos (6 séries de casos e 2 relatos de casos), incluindo 67 pacientes, 34 deles tratados com heparina. A taxa global de hemorragia intracraniana foi de 27/67 (40,3%). As informações sobre a taxa de hemorragia intracraniana em pacientes tratados com heparina estavam disponíveis em 6 estudos e ela foi de 7/21 (33,3%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964-1965.
- 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):2124-2130.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021:blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after “COVID-19 Vaccine AstraZeneca” exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.

Explicações

- ^a Viés de seleção: os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: Heparina em comparação com sem heparina ou outros anticoagulantes para pacientes com diagnóstico de TTS após a vacinação contra COVID-19 – Desfecho: recuperação

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Recuperação									
8	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 8 estudos que forneceram dados válidos (7 séries de casos e 1 relato de caso), incluindo 127 pacientes, 45 deles tratados com heparina. 68/127 (53,5%) pacientes estavam recuperados no momento da publicação do estudo. Informações sobre a recuperação em pacientes tratados com heparina estavam disponíveis em 4 estudos, incluindo 14 pacientes. A taxa de recuperação foi de 7/14 (50%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
- 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):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; versão publicada em 13 de maio de 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021:blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after “COVID-19 Vaccine AstraZeneca” exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.

Explicações

- ^a Viés de seleção: os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada.
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: Anticoagulantes não derivados da heparina em comparação com heparina ou sem anticoagulação para pacientes com diagnóstico de TTS após vacinação contra COVID-19 – Desfecho: morte (todas as causas)

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Morte (morte por todas as causas)									
6	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 6 estudos que forneceram dados válidos, todos com séries de casos, incluindo 110 pacientes, 77 deles tratados com anticoagulantes não derivados da heparina. A taxa global de mortalidade foi 17/110 (15,4%). Informações sobre morte em pacientes tratados com anticoagulantes não derivados da heparina estavam disponíveis em 4 estudos, incluindo 15 pacientes. A taxa de mortalidade dos pacientes tratados com anticoagulantes não derivados da heparina foi de 1/15 (6,7%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol.* 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; versão publicada em 13 de maio de 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwilinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after “COVID-19 Vaccine AstraZeneca” exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.

Explicações

- ^a Viés de seleção: os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada..
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: Anticoagulantes não derivados da heparina em comparação com heparina ou sem anticoagulação para pacientes com diagnóstico de TTS após vacinação contra COVID-19 – Desfecho: hemorragia intracraniana

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Hemorragia intracraniana									
5	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 5 estudos que forneceram dados válidos, todos com séries de casos, incluindo 49 pacientes, 44 deles tratados com anticoagulantes não derivados da heparina. A taxa de hemorragia global foi de 20/49 (40,8%). Informações sobre hemorragia em pacientes tratados com anticoagulantes não derivados da heparina estavam disponíveis em 4 estudos, incluindo 18 pacientes. A taxa de mortalidade em pacientes tratados com anticoagulantes não derivados da heparina foi de 7/18 (38,9%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

1. George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.2 vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
2. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2 vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.
4. Tiede A, Sachs UJ, Czwilinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021:blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
5. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after “COVID-19 Vaccine AstraZeneca” exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

Explicações

- ^a Viés de seleção: os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada.
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: Anticoagulantes não derivados da heparina em comparação com heparina ou sem anticoagulação para pacientes com diagnóstico de TTS após a vacinação contra COVID-19 – Desfecho: recuperação

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Recuperação									
6	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 6 estudos que forneceram dados válidos, todos com séries de casos, incluindo 110 pacientes, 77 deles tratados com anticoagulantes não derivados da heparina. A taxa de recuperação foi de 65/110 (59,1%). Informações sobre a recuperação em pacientes tratados com anticoagulantes não derivados da heparina estavam disponíveis em 5 estudos, incluindo 44 pacientes. A taxa de recuperação em pacientes tratados com anticoagulantes não derivados da heparina foi de 28/44 (63,6%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

1. George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.2 vaccination. *Am J Hematol.* 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
2. Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; versão publicada em 13 de maio de 2021.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2 vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.
5. Tiede A, Sachs UJ, Czwilinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
6. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after “COVID-19 Vaccine AstraZeneca” exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.

Explicações

- ^a Viés de seleção: Os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada.
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: IVIG em comparação com nenhum tratamento ou outros medicamentos ou procedimentos para pacientes com diagnóstico de TTS após a vacinação contra COVID-19 – Desfecho: morte (todas as causas)

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Morte (todas as causas)									
8	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 8 estudos que relataram o uso de IVIG, (3 relatos de casos e 5 séries de casos), incluindo 114 pacientes, 55 deles tratados com IVIG. A taxa global de mortalidade foi 22/55 (40,0%). Informações sobre morte em pacientes tratados com IVIG estavam disponíveis em 5 estudos, incluindo 16 pacientes. A taxa de mortalidade em pacientes tratados com IVIG foi de 4/16 (25,0%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol.* 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964-1965.
- 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):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; versão publicada em 13 de maio de 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwilinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

Explicações

- ^a Viés de seleção: os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada.
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: IVIG em comparação com nenhum tratamento ou outros medicamentos ou procedimentos para pacientes com diagnóstico de TTS após a vacinação contra COVID-19 – Desfecho: hemorragia intracraniana

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Hemorragia intracraniana									
7	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 7 estudos que relataram o uso de IVIG, (3 relatos de casos e 4 séries de casos), incluindo 54 pacientes, 35 deles tratados com IVIG. A taxa de hemorragia global foi de 25/54 (46,3%). Informações sobre hemorragia em pacientes tratados com IVIG estavam disponíveis em 5 estudos, incluindo 10 pacientes. A taxa de hemorragias em pacientes tratados com IVIG foi de 5/10 (50,0%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol*. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1964-1965.
- 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):2124-2130.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021:blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

Explicações

- ^a Viés de seleção: os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada.
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: IVIG em comparação com nenhum tratamento ou outros medicamentos ou procedimentos para pacientes com diagnóstico de TTS após a vacinação contra COVID-19 – Desfecho: Recuperação

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Recuperação									
7	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 7 estudos que relataram o uso de IVIG, (2 relatos de casos e 5 séries de casos), incluindo 113 pacientes, 55 deles tratados com IVIG. A taxa de recuperação foi de 64/113 (56,6%). Informações sobre a recuperação em pacientes tratados com IVIG estavam disponíveis em 4 estudos, incluindo 9 pacientes. A taxa de recuperação em pacientes tratados com IVIG foi de 6/9 (66,7%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol*. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1964-1965.
- 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):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; versão publicada em 13 de maio de 2021.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

Explicações

- ^a Viés de seleção: Os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada.
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: Transfusão de plaquetas em comparação com nenhuma transfusão de plaquetas para pacientes com diagnóstico de TTS após COVID-19 – Desfecho: morte (todas as causas)

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Mortalidade (todas as causas)									
5	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 5 estudos que forneceram dados válidos, 2 relatos de caso e 3 séries de casos, incluindo 48 pacientes, 16 deles tratados com transfusão de plaquetas. A taxa de mortalidade global foi de 12/48 (25,0%). Informações sobre mortalidade em pacientes tratados com transfusão de plaquetas estavam disponíveis em 3 estudos, incluindo 6 pacientes. A taxa de recuperação em pacientes tratados com transfusão de plaquetas foi de 5/6 (83,3%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
4. 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):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.

Explicações

- ^a Viés de seleção: os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada.
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: Transfusão de plaquetas em comparação com nenhuma transfusão de plaquetas para pacientes com diagnóstico de TTS após COVID-19 – Desfecho: hemorragia intracraniana

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Hemorragia intracraniana									
5	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 5 estudos que forneceram dados válidos, 2 relatos de caso e 3 séries de casos, incluindo 48 pacientes, 16 deles tratados com transfusão de plaquetas. A taxa de hemorragia intracraniana global foi de 23/48 (47,9%). Informações sobre hemorragia intracraniana em pacientes tratados com transfusão de plaquetas estavam disponíveis em 3 estudos, incluindo 6 pacientes. A taxa de recuperação em pacientes tratados com transfusão de plaquetas foi de 4/6 (66,7%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
4. 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):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.

Explicações

- ^a Viés de seleção: os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada.
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: Transfusão de plaquetas em comparação com nenhuma transfusão de plaquetas para pacientes com diagnóstico de TTS após COVID-19 – Desfecho: recuperação

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Recuperação									
5	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 5 estudos que forneceram dados válidos, 2 relatos de caso e 3 séries de casos, incluindo 48 pacientes, 16 deles tratados com transfusão de plaquetas. A taxa de recuperação foi de 25/48 (52,1%). Informações sobre a recuperação em pacientes tratados com transfusão de plaquetas estavam disponíveis em 3 estudos, incluindo 6 pacientes. A taxa de recuperação em pacientes tratados com transfusão de plaquetas foi de 0/6 (0%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
4. 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):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.

Explicações

- ^a Viés de seleção: Os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada.
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: Esteroides em comparação com nenhum esteroide ou outros tratamentos para pacientes com diagnóstico de TTS após a vacinação contra COVID-19 – Desfecho: morte (todas as causas)

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Morte (todas as causas)									
6	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 6 estudos que forneceram dados válidos, 4 relatos de caso e 2 séries de casos, incluindo 82 pacientes, 14 deles tratados com esteroides. A taxa global de mortalidade foi 19/82 (23,2%). Informações sobre morte em pacientes tratados com esteroides estavam disponíveis em 4 estudos, incluindo 7 pacientes. A taxa de mortalidade em pacientes tratados com esteroides foi de 3/7 (42,9%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol*. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021;95:514-517.
- 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):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; versão publicada em 13 de maio de 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
- Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COV2-S vaccination. *Am J Emerg Med*. 2021:S0735-6757(21)00376-4. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.001.

Explicações

- ^a Viés de seleção: os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada.
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: Esteroides em comparação com nenhum esteroide ou outros tratamentos para o diagnóstico de TTS após a vacinação contra COVID-19 – Desfecho: hemorragia intracraniana

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Hemorragia intracraniana									
5	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 5 estudos que forneceram dados válidos, 4 relatos de caso e 1 séries de casos, incluindo 21 pacientes, 10 deles tratados com esteroides. A taxa de hemorragia global foi de 12/21 (57,1%). As informações sobre a taxa de hemorragia em pacientes tratados com esteroides estavam disponíveis em 4 estudos, incluindo 7 pacientes. A taxa de recuperação em pacientes tratados com esteroides foi de 3/7 (42,9%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
4. 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):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.

Explicações

- ^a Viés de seleção: os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das tromboses) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada.
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.

Pergunta: Esteroides em comparação com a ausência de esteroides ou outros tratamentos para pacientes com diagnóstico de TTS após a vacinação contra COVID-19 –
Desfecho: recuperação

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância
			Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações			
Recuperação									
4	estudos observacionais	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	forte suspeita de viés de publicação ^d	Houve 4 estudos que forneceram dados válidos, todos relatos de caso, incluindo 9 pacientes, 7 deles tratados com esteroides. A taxa de recuperação foi de 4/9 (44,4%). Informações sobre a recuperação em pacientes tratados com esteroides estavam disponíveis em 4 estudos, incluindo 7 pacientes. A taxa de recuperação em pacientes tratados com esteroides foi de 4/7 (57,1%).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Referências:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
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):2124-2130.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, acessado em 30 de maio de 2021.

Explicações

- ^a Viés de seleção: Os casos fatais eram mais propensos a serem publicados rapidamente como relatos de caso (intervalo de 5-8 dias) do que grandes séries de casos. Nem todos os fatores de confusão que influenciam o prognóstico foram analisados (idade, tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, outros tratamentos, presença de trombose de múltiplos órgãos), acompanhamento incompleto na maioria dos casos
- ^b A dose não foi descrita nos estudos. A duração do acompanhamento diferiu. Houve heterogeneidade clínica (diferentes paradigmas de tratamento, localização e gravidade das trombozes) e metodológica entre os estudos, sendo limitada a certeza de que as diferenças explicam as diferenças nos efeitos observados.
- ^c O número total de pacientes incluídos foi menor do que o número de pacientes que devem ser incluídos de acordo com um cálculo de tamanho de amostra para um único ensaio com potência adequada
- ^d O resultado não estava disponível no momento da publicação em muitos casos.