

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SOBRE TROMBOCITOPENIA TROMBÓTICA IMUNE INDUZIDA POR VACINA NA PREVENÇÃO DE SARS-COV-2

SCIENTIFIC EVIDENCE ON VACCINE-INDUCED IMMUNE TROMBOCYTHETIC THROMBOCYTOPENIA IN THE PREVENTION OF SARS-COV-2

MARCO ANTÔNIO RUELA **VIEIRA**¹, LUCAS ANTONIO DO **COUTO**¹, MARIANA ROTTILI DA **SILVA**², LAURA CAROLINE **DAGA**³, PATRICK SANGLARD DA **SILVA**³, PABLO MUNHOZ LEITE **ALVES**³, CLAUDETE LÚCIA CARVALHO **OLIVEIRA**⁴, BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA **GUIMARÃES**^{5*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade UNIPAC Juíz de Fora; 2. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Franciscana (UFN); 3. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); 4. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC); 5. Médico, formado na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

* Rua Líbano, 66. Itapoã, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31710-030. drbernardocsg@gmail.com

Recebido em 25/05/2021. Aceito para publicação em 28/06/2021

RESUMO

A vacinação é uma abordagem eficaz e segura para prevenir a COVID-19, uma síndrome protrombótica foi observada em um pequeno número de indivíduos que receberam a vacina ChAdOx1 CoV-19, uma vacina baseada em vetor adenoviral. Esta síndrome foi designada trombocitopenia trombótica imunológica induzida por vacina, também foi chamada de trombose com síndrome de trombocitopenia e trombocitopenia imune protrombótica induzida por vacina. A incidência exata de VITT é desconhecida, mas parece ser rara, apesar da incidência muito baixa, a vacinação em massa de muitos milhões de indivíduos resultou em várias centenas de pacientes desenvolvendo esta condição. A síndrome protrombótica é causada por anticorpos que reconhecem o fator plaquetário 4 ligado às plaquetas, esses anticorpos são imunoglobulinas que ativam as plaquetas por meio dos receptores FcγIIa de baixa afinidade das plaquetas, a ativação plaquetária resulta em estimulação marcada do sistema de coagulação e complicações tromboembólicas clinicamente significativas.

PALAVRAS-CHAVE: Vacinas, Coronavírus, Trombose, Imunidade.

ABSTRACT

Vaccination is an effective and safe approach to preventing COVID-19, a prothrombotic syndrome that has been observed in a small number of individuals who received the ChAdOx1 CoV-19 vaccine, an adenoviral vector-based vaccine. This syndrome has been termed vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, also called thrombosis with vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia and thrombocytopenia syndrome. The exact incidence of VITT is unknown, but appears to be rare, despite the very low incidence; mass vaccination of many millions of individuals has resulted in several hundred patients developing this condition. Antibodies that recognize platelet factor 4

bound to platelets cause Prothrombotic syndrome, these antibodies are immunoglobulins that activate platelets through low affinity platelet FcγIIa receptors, platelet activation results in marked stimulation of the coagulation system and thromboembolic complications clinically significant.

KEYWORDS: Vaccines, Coronavirus, Thrombosis, Immunity.

1. INTRODUÇÃO

A vacinação é considerada a abordagem mais promissora para encerrar ou conter a pandemia da doença coronavírus 2019 (COVID-19), as vacinas disponíveis provaram ser altamente seguras e eficazes. No final de fevereiro de 2021, uma síndrome protrombótica foi observada em um pequeno número de indivíduos que receberam a vacina ChAdOx1 CoV-19, uma vacina baseada em vetor adenoviral. Posteriormente, achados semelhantes foram observados em um pequeno número de indivíduos que receberam a vacina Ad26.COVS.2.S (Janssen; Johnson & Johnson), também baseada em um vetor adenoviral. Esta síndrome foi designada trombocitopenia trombótica imunológica induzida por vacina (VITT). Também foi chamada de trombose com síndrome de trombocitopenia (TTS) e trombocitopenia imune protrombótica induzida por vacina (VIPIT)¹.

A incidência exata de VITT é desconhecida, mas parece ser rara. Apesar da incidência muito baixa, a vacinação em massa de muitos milhões de indivíduos resultou em centenas de pacientes desenvolvendo esta condição.

O presente artigo tem como objetivo abordar sobre a relação do desenvolvimento de trombocitopenia trombótica imune com a vacina na prevenção de SARS-COV-2, a fim de alertar e informar os profissionais médicos para estarem cientes das

características de apresentação, avaliação e manejo apropriados, que estão evoluindo rapidamente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): *Vaccines; Coronavirus; Thrombosis; Immunity*. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 13 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1975 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa e portuguesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre a relação do desenvolvimento de trombocitopenia trombótica imune com a vacina na prevenção de SARS-COV-2. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa e portuguesa também não foram selecionados. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, ele não requer a aprovação da Pesquisa na Instituição do Comitê de Ética.

3. DESENVOLVIMENTO

O VITT é causado por anticorpos que reconhecem o fator plaquetário 4 (PF4, também chamado de CXCL4) ligado às plaquetas. Esses anticorpos são imunoglobulinas (Ig) que ativam as plaquetas por meio dos receptores Fc γ IIa de baixa afinidade das plaquetas (receptores na superfície das plaquetas que se ligam à porção Fc da IgG). Em última análise, a ativação plaquetária (e possivelmente a ativação de outras células, como neutrófilos) resulta em estimulação marcada do sistema de coagulação e complicações tromboembólicas clinicamente significativas².

As características de anticorpos VITT, causa ativação plaquetária e não dependente de heparina (não induzido pela exposição à heparina; não requer heparina para detecção em ensaios de ativação plaquetária *in vitro*). Esta é uma diferença importante dos anticorpos encontrados na trombocitopenia induzida pela heparina (HIT), que são dependentes da heparina^{1,2}.

A trombose no VITT pode ocorrer em locais típicos de tromboembolismo venoso, como embolia pulmonar (EP) ou trombose venosa profunda (TVP) na perna; entretanto, uma característica distintiva da síndrome é a trombose em locais incomuns, incluindo as veias esplâncnicas (esplênica, portal, mesentérica), veias adrenais (risco de insuficiência adrenal) e veias cerebrais e oftálmicas. A trombose arterial incluindo acidente vascular cerebral isquêmico (frequentemente, artéria cerebral média) e oclusão arterial periférica também ocorre. A explicação fisiopatológica para esses locais incomuns de trombose é desconhecida. A distribuição é semelhante a observada com outras trombofilias incomuns, como hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e complicações tromboembólicas associadas a uma mutação *JAK2*.

O VITT pertence a um espectro de distúrbios anti-PF4/heparina ativadores de plaquetas, que também incluem o HIT clássico, na trombocitopenia induzida por heparina clássica (HIT), os indivíduos desenvolvem trombocitopenia, frequentemente com trombose, começando 5 a 10 dias após uma exposição à heparina imunizante (o primeiro dia de exposição a heparina imunizante é considerado o dia 0). Os anticorpos são dependentes de heparina, o que significa que a contagem de plaquetas cai enquanto o indivíduo está recebendo heparina e normalmente se recupera dentro de quatro a cinco dias após a interrupção da exposição à heparina. HIT clássico ocorre em <0,1 a 5% dos indivíduos expostos à heparina, com as maiores incidências associadas a trauma de tecido (cirurgia) e exposição a heparina de baixo peso molecular [LMW]). A HIT autoimune (aHIT) que representa uma pequena parte dos pacientes com HIT que têm apresentações atípicas, embora a contagem de plaquetas geralmente caia na janela de 5 a 10 dias após a exposição à heparina, a diminuição da contagem de plaquetas pode ocorrer (ou progredir) após a interrupção da heparina (HIT de início tardio), ou a trombocitopenia pode persistir por dias a semanas após a interrupção heparina (TIH persistente ou refratária). A única exposição à heparina pode ter sido rubores de HIT de descarga de heparina ou de HIT associado a fondaparinux. Esses pacientes apresentam uma mistura de anticorpos que são dependentes e independentes da heparina. Para anticorpos independentes da heparina, a heparina não é necessária para produzir um resultado fortemente positivo em um ensaio funcional, como o ensaio de liberação de serotonina (SRA). O HIT espontâneo, também chamado de síndrome HIT espontâneo, é um tipo de HIT autoimune no qual não há exposição prévia à heparina para explicar o

quadro clínico e sorológico. Há dois subtipos distintos que são reconhecidos, após cirurgia ortopédica (geralmente artroplastia total do joelho) e em pacientes clínicos, geralmente após uma infecção viral ou bacteriana, embora ocasionalmente nenhum gatilho anterior seja identificado³.

Destas síndromes relacionadas, o VITT se assemelha mais fortemente ao HIT espontâneo, desencadeado por uma vacina de vetor COVID-19 adenoviral. O(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) as vacinas implicadas desencadeiam o desenvolvimento de novos anticorpos (e/ ou estimulação imune de anticorpos preexistentes) são desconhecidos. As teorias preliminares incluem a possibilidade de que componentes da vacina (incluindo proteínas do vírus e DNA livre) se liguem ao PF4 e gerem um neoantígeno⁴. Não se sabe qual dos > 1000 componentes proteicos da vacina podem desempenhar um papel na ativação plaquetária.

A PF4 é uma proteína tetramérica carregada positivamente, a carga positiva geralmente faz com que as moléculas de PF4 se repelam, mas na presença de moléculas carregadas negativamente (polianiónicas), como heparina ou polifosfatos endógenos, a PF4 pode formar estruturas de ordem superior que atuam como neoantígenos⁵. O DNA e o RNA também têm propriedades polianiónicas e podem criar um neoantígeno quando ligados ao PF4. Um co-sinal inflamatório foi proposto para estimular ainda mais a resposta imune. Uma contribuição do EDTA (usado como conservante), que pode aumentar a permeabilidade capilar, foi sugerida, mas não estabelecida⁶. Os anticorpos anti-PF4 causam ativação pancelar, o que significa que, além de ativar plaquetas e reações de coagulação, os anticorpos ativam monócitos levando à expressão do fator tecidual, neutrófilos, levando à NETose, e células endoteliais levando à expressão do fator tecidual. A ativação desses outros tipos de células contribui ainda mais para o alto risco de trombose.

A principal característica que distingue VITT (e outros distúrbios HIT/ aHIT) de outros distúrbios trombocitopênicos é que os anticorpos anti-PF4 nesses distúrbios são capazes de ativar as plaquetas e causar trombose. Em outras doenças, como a trombocitopenia imune (PTI), os anticorpos antiplaquetários se ligam às plaquetas, mas não causam a ativação plaquetária e, portanto, não causam trombose.

Dois vacinas baseadas em vetores adenovirais foram implicadas em causar VITT, a ChAdOx1 nCoV-19 e a Ad26.COV2.S (Janssen; Johnson & Johnson). Outras vacinas adenovirais foram administradas a um grande número de indivíduos sem casos relatados de VITT. Os exemplos incluem a vacina COVID-19 baseada em Ad5 (*CanSino Biologics*), Gam-COVID-Vac / Sputnik V e a vacina Ebola Ad26.ZEBOV-GP (recombinante) (Janssen Biologics). Não se sabe se isso representa uma diferença biológica na segurança da vacina devido aos diferentes constituintes da vacina ou uma diferença na notificação. O VITT não foi

relatado após vacinas COVID-19 baseadas em mRNA, como as vacinas BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ou mRNA-1273 (Moderna), apesar da administração e coleta de dados de segurança de centenas de milhões de recipientes.

O VITT imita fortemente a trombocitopenia induzida por heparina autoimune (aHIT), a síndrome provavelmente começa em uma janela estreita 5 a 10 dias pós-vacinação, levando à identificação de casos normalmente entre 5 a 30 dias pós-vacinação, potencialmente mais tarde, especialmente se houver um atraso no reconhecimento dos sintomas ou na consulta médica atenção. Os vários relatórios também descreveram uma síndrome semelhante à gripe geral na mesma janela de 5 a 10 dias ou no momento da apresentação com trombose, possivelmente sugerindo uma resposta inflamatória aumentada⁷.

A trombocitopenia pode ser suspeitada com base na presença de petéquias ou sangramento da mucosa, ou pode ser um achado acidental. A faixa típica da contagem de plaquetas está entre 10.000 e 100.000/microL, com uma contagem mediana de plaquetas de 20.000 a 25.000/microL^{4,7}. Alguns indivíduos com VITT podem ter uma contagem de plaquetas fora dessa faixa; exemplos incluem um indivíduo com VITT precoce e uma contagem de plaquetas decrescente ou um indivíduo com uma contagem de plaquetas de linha de base mais alta para quem uma contagem de 120.000/microL pode representar uma diminuição significativa.

A trombose tem sido a característica de apresentação na maioria dos casos iniciais de VITT relatados⁸. As tromboses venosa e arterial foram descritas. Frequentemente, os trombos estão presentes em vários locais, com trombose em locais incomuns. Os sintomas de trombose incluem dor intensa (dor de cabeça intensa e persistente, dor nas costas, dor abdominal, dor no peito), a trombose venosa cerebral (TVC; também chamada de trombose do seio venoso cerebral [TSCV]), que pode se manifestar como hemorragia intracerebral, a trombose da veia esplâncica (inclui veia mesentérica, veia porta, veia esplênica, veia hepática), a trombose da veia adrenal, que pode se manifestar como hemorragia adrenal. Se bilateral, o paciente corre o risco de insuficiência adrenal aguda, a embolia pulmonar (a trombose venosa profunda [TVP] é menos comum). Em uma série de 22 indivíduos com VITT, 13 (60%) tinham CVT⁸. Outros locais incomuns de trombose, como a veia oftálmica, também foram relatados^{7,8}. O AVC isquêmico, especialmente território da artéria cerebral média, isquemia aguda de membro e a morte súbita (diagnóstico de VITT estabelecido post-mortem) pode refletir qualquer número de complicações trombóticas, incluindo trombose coronária, embolia pulmonar ou hemorragia intracerebral^{4,8}.

Os indivíduos com VITT têm uma alta frequência de coagulação intravascular disseminada (DIC) aberta e descompensada, que manifesta as seguintes anormalidades, trombocitopenia moderada a grave,

dímero D elevado (frequentemente muito elevado, > 10 mg/L [> 10.000 ng/mL]), fibrinogênio diminuído, aproximadamente metade tem um nível de fibrinogênio abaixo da faixa normal; muitos do restante estão na faixa normal baixa, tempo de protrombina (PT) normal ou ligeiramente aumentado, razão normalizada internacional (INR) e tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT).

As elevações no dímero D são muito inespecíficas e podem refletir trombose contínua, estados inflamatórios crônicos ou DIC. Frequentemente, o sangramento predomina na DIC aguda, enquanto que no VITT predomina a trombose. No entanto, as complicações hemorrágicas foram relacionadas em VITT, especialmente sangramento intracerebral, geralmente em associação com trombose cerebral e hemorragia subsequente.

O sangramento clinicamente grave foi descrito em alguns indivíduos, especialmente aqueles com trombose venosa cerebral (TVC) que subsequentemente desenvolveram sangramento intracraniano enquanto recebiam anticoagulação com um produto de heparina^{4,8}. A hemorragia é uma manifestação frequente de TVC na ausência de anticoagulação, devido à congestão venosa, e não está claro qual o papel, se houver, o uso de anticoagulação ou a exposição à heparina tiveram nessas manifestações de sangramento. A trombocitopenia isolada (sem trombose) e hemorragia também foram relatadas; em indivíduos que também tinham um dímero D muito alto⁸. Os pequenos sangramentos (hematomas) e petéquias também são comuns.

Pode haver suspeita de VITT em um indivíduo que desenvolve sintomas de trombose ou trombocitopenia durante um período de tempo apropriado após uma das vacinas implicadas. O mnemônico VITT pode ser usado para codificar estes recursos principais, vacina, dado, intervalo (5 a 30 dias pós-vacinal), trombose (normalmente o evento que chama a atenção para VITT) e trombocitopenia (geralmente reconhecida quando um hemograma completo [CBC] é feito para investigar trombose; com menos frequência, pode ser detectada acidentalmente). Na trombocitopenia induzida por heparina clássica (HIT), a pontuação 4Ts é usada para estimar a probabilidade pré-teste de HIT e determinar a adequação do teste de anticorpos HIT.

Os sintomas relacionados à trombocitopenia, como hematomas e petéquias, são comuns, em geral, ocorre sangramento mais sério após o início da anticoagulação. O teste de rotina da contagem de plaquetas após a vacinação com COVID-19 não é sugerido devido à raridade da síndrome. O teste de dímero D não deve ser realizado para triagem devido à sua falta de especificidade. Em relatórios preliminares de VITT, o teste para infecção por SARS-CoV-2 foi realizado e foi uniformemente considerado negativo^{4,9}. O teste de infecção é razoável para excluir a possibilidade de um estado hipercoagulável de COVID-19, especialmente porque os indivíduos vacinados recentemente podem ainda não ter

desenvolvido imunidade protetora. No entanto, o tratamento de VITT não deve ser atrasado enquanto se espera os resultados deste teste.

O diagnóstico de VITT requer consideração das características clínicas e laboratoriais. Os testes de laboratório para VITT incluem um hemograma completo (CBC) com contagem de plaquetas para documentar trombocitopenia e comparar a contagem de plaquetas ao longo do tempo. O grau de trombocitopenia é útil para estimar a probabilidade de VITT. Nenhuma anormalidade específica é observada no esfregaço de sangue periférico, os pacientes geralmente não apresentam aglomerados de plaquetas, esquistócitos, glóbulos vermelhos nucleados (normoblastos), desvio acentuado para a esquerda ou outras células imaturas. O teste do tempo de protrombina (TP) e do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) é o teste padrão realizado antes de iniciar a anticoagulação. O fibrinogênio e o dímero D ajudam a avaliar a presença de coagulação intravascular disseminada (DIC) e podem ser usados para estimar a probabilidade de VITT. A hipofibrinogenemia com sangramento (raro em VITT) pode ajudar a determinar a necessidade de administração de uma fonte de fibrinogênio. PT e aPTT, fibrinogênio e dímero D.

O teste de anticorpos PF4 quando positivo é confirmatório, em algumas instituições, pode haver um atraso de um ou mais dias enquanto se espera os resultados do teste de anticorpos PF4. O tratamento apropriado (incluindo anticoagulação com um agente não heparina e administração de imunoglobulina intravenosa [IVIG]) não deve ser adiada enquanto se espera os resultados dos testes de confirmação, especialmente para indivíduos com trombocitopenia e trombose com o tempo apropriado após o recebimento de uma das vacinas implicadas. Alguns indivíduos com trombose isolada sem trombocitopenia ou trombocitopenia isolada sem trombose podem atrasar a IVIG até que os resultados do teste de anticorpos PF4 estejam disponíveis, dependendo de seu estado clínico. A decisão de iniciar cada tratamento (anticoagulação, IVIG) requer julgamento clínico quanto à probabilidade de VITT versus outros diagnósticos; informações do hematologista consultor ou outro especialista em hemostasia e trombose são aconselhadas.

O teste de imunoabsorção enzimática (ELISA) é o teste de triagem recomendado. Os testes comerciais de PF4/ELISA são geralmente positivos em VITT, especialmente o ELISA (PF4/ polivinil sulfonato [PVS]). Em relatos de casos preliminares, os indivíduos com VITT tiveram leituras de alta densidade óptica (OD), na faixa de 2,00 a 3,00 (ou até mais) unidades de OD, o que seria suficiente para confirmar a síndrome (particularmente na ausência de exposição próxima à heparina)^{4,9}. Nesses indivíduos com alta OD, um ensaio de liberação de serotonina (SRA) pode não ser necessário, mas pode ser útil para a compreensão mecanicista e relato de caso. Alguns resultados falso-

negativos foram relatados com os testes ELISA de PF4 / heparina e PF4/ lisado de plaquetas. A observação de que leituras de OD altas predizem a presença de VITT é semelhante a HIT.

Existem outras causas de trombocitopenia e/ ou trombose que devem ser consideradas, especialmente em indivíduos com teste de anticorpos PF4 negativo. Nenhum desses diagnósticos foi associado a vacinação pelo COVID-19, com a possível exceção da trombocitopenia imune associada à vacina (PTI). Outras causas de trombocitopenia incluem infecções, trombocitopenia imune (PTI), medicamentos, hipersplenismo e doenças hereditárias. Como o VITT, pode haver sintomas de trombocitopenia o ITP é um diagnóstico de exclusão. Ao contrário do VITT, o risco de trombose com esses distúrbios geralmente não é aumentado, e a anticoagulação pode aumentar o risco de sangramento sem fornecer nenhum benefício. A infecção com SARS-CoV-2 (vírus que causa COVID-19) pode causar trombocitopenia. Outros fatores de risco adquiridos para trombose incluem câncer, trauma, cirurgia, gravidez, imobilidade e medicamentos contendo estrogênio. As trombofilias hereditárias também podem aumentar o risco de trombose. Como o VITT, os indivíduos com trombose de outros fatores de risco requerem anticoagulação. Ao contrário da VITT, a trombose de outras causas (com exceção da HIT) pode ser tratada com heparina e não requer IVIG, que por si só é potencialmente protrombótica.

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é outra síndrome rara caracterizada por trombocitopenia e trombose. Na PTT, a trombose é tipicamente microvascular, afetando vários sistemas de órgãos, incluindo o sistema nervoso central e o coração. A PTT está associada à anemia hemolítica microangiopática, caracterizada por achados de hemólise (anemia, alta lactato desidrogenase [LDH] e bilirrubina), alta contagem de reticulócitos e esquistócitos (fragmentos de glóbulos vermelhos) no esfregaço de sangue. A ausência de esquistócitos no esfregaço de sangue é um argumento contra a TTP. O diagnóstico de TTP normalmente se correlaciona com a atividade da ADAMTS13 severamente reduzida. Classic HIT assemelha-se ao VITT clinicamente, mas ocorre após a exposição à heparina. HIT clássico geralmente só é suspeitado em um indivíduo com hospitalização anterior ou exposição à heparina, o que não é o caso para a maioria dos indivíduos com suspeita de VITT. No HIT, os anticorpos PF4 são dependentes da heparina e a trombocitopenia geralmente remite rapidamente após a interrupção da exposição à heparina. No HIT clássico, a retirada da heparina e a anticoagulação com um agente não heparinizado são geralmente terapia suficiente e a IVIG geralmente não é necessária.

A COVID-19 apresenta alto risco de trombose e anormalidades de coagulação em indivíduos hospitalizados, incluindo trombocitopenia grave, principalmente em indivíduos internados em unidade

de terapia intensiva (UTI). A trombose em locais atípicos, incluindo trombose venosa cerebral e trombose arterial, bem como níveis muito elevados de dímero D, foram relatados em indivíduos com COVID-19. Ao contrário do VITT, não se espera que a trombose associada a COVID-19 cause um resultado positivo no ensaio PF4, e a anticoagulação terapêutica para a trombose associada a COVID-19 normalmente usa heparina de baixo peso molecular (LMW) durante a hospitalização ou um anticoagulante oral direto durante a recuperação. Os testes específicos para anticorpos PF4 em indivíduos com história clínica apropriada são usados para distinguir VITT desses outros diagnósticos.

Os médicos que cuidam de um indivíduo com suspeita de VITT devem revisar um desses ou outros recursos online atualizados regularmente, descrevendo as vias de diagnóstico e algoritmos de tratamento mais atuais. A anticoagulação terapêutica é um dos tratamentos primários para VITT e é usada a menos que haja uma contraindicação, como hemorragia intracerebral em expansão. A trombose venosa cerebral associada à hemorragia do sistema nervoso central não é uma contraindicação à anticoagulação; em vez disso, esse achado pode ser atribuído ao aumento da contração venosa e geralmente se resolve rapidamente com a anticoagulação. Além daqueles com trombose associada a VITT confirmada, isso inclui indivíduos para os quais há forte suspeita clínica de VITT que aguardam teste de confirmação e aqueles com teste laboratorial positivo para VITT que não tiveram trombose. Os primeiros relatórios em que os pacientes foram tratados com heparinas descreveram piora clínica, incluindo morte, embora não se saiba se a exposição à heparina contribuiu para desfechos ruins^{4,9}. Dada a semelhança com a trombocitopenia induzida por heparina (HIT) e HIT autoimune (aHIT), a maioria dos especialistas que cuidam dos pacientes iniciais sugere o uso de um anticoagulante não heparinizado^{8,9}.

A escolha do anticoagulante sem heparina depende do estado clínico do paciente e da necessidade prevista de interromper a anticoagulação (com base no risco de sangramento ou necessidade de um procedimento invasivo). Em um indivíduo que pode tomar medicamentos orais, os anticoagulantes em ordem de preferência são um anticoagulante oral direto (DOAC). As opções incluem um inibidor do fator Xa; o inibidor oral direto da trombina também pode ser uma opção, embora seja menos estudado e um inibidor direto da trombina parenteral. A justificativa para essa ordem de preferência inclui a maior experiência e perfil de segurança dos DOACs; o pequeno risco de "reatividade cruzada" in vivo com fondaparinux, ativação plaquetária aumentada por anticorpos na presença de fondaparinux, e os custos, encargos e riscos de sangramento dos inibidores diretos da trombina parenteral. A coagulação intravascular disseminada subjacente em muitos casos de VITT também pode resultar em falha da terapia parenteral

com inibidor direto da trombina devido a um fenômeno conhecido como "confusão de aPTT" (subdosagem sistemática devido ao prolongamento do tempo de trombotoplastina parcial ativado [aPTT] associado a DIC em vez de devido aos níveis terapêuticos de anticoagulação)^{6,9}.

A duração apropriada da anticoagulação é desconhecida. O análogo ao TIH espontâneo após cirurgia ortopédica, a trombocitopenia pode ser prolongada (por exemplo, oito semanas). Uma abordagem razoável para VITT com trombose seria continuar a anticoagulação por três meses após a normalização da contagem de plaquetas, desde que não ocorra mais trombose. Para VITT sem trombose, a anticoagulação até a recuperação da contagem de plaquetas e talvez por mais tempo se tolerada, quatro a seis semanas após a recuperação da contagem de plaquetas, parece prudente, por analogia com a duração da anticoagulação para HIT clássico. Deve-se observar que o curso dos pacientes iniciais ainda é desconhecido, não há dados para orientar a tomada de decisão e este conselho provavelmente será alterado à medida que mais dados forem acumulados.

Os indivíduos que recebem alta do hospital podem ser iniciar o uso de um DOAC se estiverem tomando um anticoagulante parenteral no hospital. Varfarina sódica e outros antagonistas da vitamina K (AVKs) devem ser evitados enquanto o paciente estiver trombocitopênico, devido à falta de eficácia durante a ativação hemostática em curso, mas um AVK pode ser uma opção após a recuperação da contagem de plaquetas para um indivíduo que não consegue receber um DOAC, contanto que a ponte apropriada seja usada. Os IVIG de alta dose intravenosa (IVIG), é recomendado com anticoagulação, como um meio de interromper VITT induzida por anticorpo de ativação de plaquetas. Uma dose típica é de 1 g/kg por via intravenosa uma vez por dia durante dois dias. Após a IVIG ser administrada, a trombocitopenia pode reaparecer (alguns dias após a IVIG ser concluída). É importante continuar a monitorar a contagem de plaquetas durante a hospitalização e após a alta hospitalar⁹.

As transfusões de plaquetas geralmente são reservadas para sangramento crítico (sangramento em um local anatômico crítico ou que causa comprometimento hemodinâmico ou respiratório). Nesses casos, pode ser razoável transfundir plaquetas ou uma fonte de fibrinogênio, dependendo da contagem de plaquetas e do nível de fibrinogênio. Os dados de hematologia ou medicina de transfusão podem ser especialmente úteis nesses casos. Além dessas indicações, as transfusões de plaquetas são minimizadas para evitar o agravamento da trombose, um risco teórico. As transfusões de plaquetas devem ser fornecidas a pacientes com complicações potencialmente fatais, incluindo sangramento ou necessidade de cirurgia de emergência.

O controle do sangramento em um indivíduo com VITT é especialmente desafiador devido aos objetivos

concorrentes de parar o sangramento e prevenir a trombose. Os princípios gerais de gerenciamento de sangramento e trombose simultâneos devem ser seguidos com a contribuição do especialista em hemostasia. O monitoramento clínico para sinais de trombose é crítico, o monitoramento da contagem de plaquetas também é especialmente importante no VITT porque a trombocitopenia pode ocorrer após o desaparecimento dos efeitos da IVIG. Os pacientes hospitalizados devem ter monitoramento diário da contagem de plaquetas, após a alta, o intervalo de monitoramento pode ser estendido de acordo com o estado clínico do paciente. Um exemplo seria o monitoramento duas vezes por semana do estado clínico e da contagem de plaquetas por uma a duas semanas, desde que a contagem de plaquetas esteja aumentando ou estável. Outro monitoramento pode incluir estudos de coagulação (tempo de protrombina [PT], aPTT, fibrinogênio, dímero D), especialmente se anormal^{8,9}.

A duração da doença aguda no VITT é desconhecida. O análogo ao TIH espontâneo, a trombocitopenia pode persistir por dias a semanas. Recomenda-se que continue com o tratamento do paciente internado até que a contagem de plaquetas seja maior que 50.000/microL e melhora por, pelo menos, dois a três dias, o paciente deve estar em anticoagulação estável, sem trombose nova ou progressiva, não há sangramento, por, pelo menos, dois a três dias e o acompanhamento adequado deve ser garantido^{4,9}.

A vacinação continua é a medida mais importante para prevenir COVID-19 e conter a pandemia. Há um amplo consenso entre as agências reguladoras e painéis de especialistas de que os benefícios da vacinação superam em muito os riscos potenciais dos efeitos colaterais raros da vacina, como VITT¹⁰. Em comparação com a taxa extremamente baixa de VITT após a vacinação, a taxa de mortalidade para COVID-19 é tão alta quanto 1%. A taxa de trombose (incluindo trombose fatal) estimada a partir de um estudo foi de 8% em indivíduos hospitalizados por COVID-19 e 23% em indivíduos na unidade de terapia intensiva¹¹.

A importância da vacinação deve ser enfatizada. O principal critério para a seleção da vacina é a disponibilidade, a eficácia e os efeitos adversos não foram comparados em um estudo randomizado. Para indivíduos que têm acesso a mais de uma vacina, a escolha é individualizada com base em valores e preferências. Aqueles que colocam um alto valor em evitar VITT podem escolher uma vacina de mRNA, enquanto aqueles que colocam um alto valor em receber uma vacina de dose única podem escolher Ad26.COV2.S (Janssen; Johnson & Johnson). Para os indivíduos que receberam uma dose da vacina ChAdOx1 nCoV-19, não há dados confiáveis para apoiar a omissão da segunda dose ou a mudança para uma vacina diferente; a conclusão da série de duas doses é encorajada.

4. DISCUSSÃO

A incidência de VITT é desconhecida, mas parece ser extremamente rara. A maioria dos relatos descreveram um pequeno número de casos entre dezenas de milhões de indivíduos vacinados^{4,8,11}. A maior incidência foi relatada na Noruega, na qual cinco casos foram relatados entre aproximadamente 130.000 indivíduos vacinados com ChAdOx1 nCoV-19, sugerindo uma incidência de 1 em 26.000^{9,11}. Um relatório inicial do Centro de Controle de Doenças (CDC) identificou 15 casos entre aproximadamente 8 milhões de indivíduos vacinados com Ad26.COV2.S, sugerindo uma incidência de 1 em 533.333¹². Isso pode representar subestimativas devido à diminuição do reconhecimento e notificação de casos, mas a farmacovigilância para esses resultados foi completa, sugerindo que a averiguação de casos é alta.

Os fatores de risco para VITT são desconhecidos. O sexo feminino e a idade mais jovem foram propostos como possíveis fatores de risco com base nos relatórios iniciais, mas essas associações podem ser distorcidas pelos dados demográficos das primeiras populações vacinadas. Os relatórios iniciais sugeriram uma predominância do sexo feminino, com o sexo feminino respondendo por 9 de 11 casos em uma série e 4 de 5 casos em outra^{4,9,12}. No entanto, isso pode refletir os dados demográficos da primeira leva de indivíduos a receber a vacina (jovens trabalhadoras de saúde). Em uma série do Reino Unido, 14 de 23 (61%) eram mulheres^{8,12}. Nos três primeiros casos do Canadá, dois eram do sexo masculino e todos tinham mais de 60 anos; isso foi durante o período em que a vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) estava sendo evitada em mulheres mais jovens. Se houver uma verdadeira predominância do sexo feminino, isso seria consistente com a epidemiologia da síndrome relacionada de trombocitopenia induzida por heparina, que afeta as mulheres um pouco mais do que os homens (aproximadamente 60 a 65% das mulheres)¹³. Também seria consistente com a incidência de outros distúrbios imunológicos, para os quais costuma haver uma preponderância feminina e uma propensão para idades mais jovens.

Os relatórios iniciais pareceram sugerir que os indivíduos com VITT eram mais jovens (<55 ou 60 anos); no entanto, isso pode refletir a idade das populações inicialmente vacinadas. Estão surgindo casos em indivíduos maiores de 60 anos. Os ensaios funcionais como o ensaio de liberação de serotonina (SRA) são frequentemente positivos em VITT, mas alguns são negativos. No entanto, se PF4 for suplementado (sem heparina), o SRA torna-se positivo. O ensaio funcional não é necessário para o diagnóstico se o ELISA for fortemente positivo (leitura de alta DO), mas pode ser útil em casos em que VITT é fortemente suspeito e o ELISA é negativo ou duvidoso, ou em situações de identificação de caso usando clínica e critérios de laboratório. Os ensaios HIT rápidos são geralmente negativos em VITT e não devem ser usados para confirmar ou excluir o diagnóstico^{8,13}, como o

imunoensaio aprimorado com látex (usado nos Estados Unidos [EUA]), imunoensaio de quimioluminescência (usado nos EUA), imunoensaio em gel de partículas (não usado nos EUA) e imunoensaio de fluxo lateral (não usado nos EUA).

O diagnóstico é considerado confirmado por um ELISA PF4 positivo, no contexto clínico apropriado de trombose de vacina pós-COVID-19 ou trombocitopenia (incluindo falta de exposição próxima à heparina para explicar o ELISA positivo), normalmente com uma DO maior que 2,00 ou por um ensaio funcional positivo (SRA ou SRA intensificado por PF4 ou outro ensaio funcional dependente de PF4).

Não há papel para a aspirina na prevenção de VITT. Isso se baseia na falta de dados de que a aspirina evita qualquer uma das síndromes relacionadas à trombocitopenia induzida por heparina, evidências *in vitro* de que a aspirina não impede a ativação plaquetária por anticorpos do fator plaquetário 4 (PF4) e o risco de sangramento com aspirina, que pode ser significativo, especialmente em indivíduos com certas comorbidades.

5. CONCLUSÃO

A trombocitopenia trombótica imune induzida por vacina é uma nova síndrome identificada em um pequeno número de indivíduos após o recebimento de um dos dois vetores adenovirais vacinas para o COVID-19. Acredita-se que a síndrome seja causada por autoanticorpos direcionados contra o fator plaquetário 4 que ativam as plaquetas e causam trombose na ausência de exposição à heparina, semelhante a outros tipos de trombocitopenia espontânea induzida por heparina. O mecanismo pelo qual essas vacinas desencadeiam VITT e a predisposição para locais incomuns de trombose permanecem inexplicados. A incidência exata de VITT é desconhecida, mas parece ser extremamente rara. Um relatório sugeriu uma incidência de 1 em 26.000 com ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca); outro estimou uma incidência de 1 em 533.333 com Ad26.COV2.S (Janssen; Johnson & Johnson). Além do recebimento de uma das vacinas implicadas, os fatores de risco são desconhecidos; relatos de casos iniciais sugeriram uma incidência mais alta em mulheres jovens, mas isso pode refletir os dados demográficos das primeiras populações vacinadas.

A maioria dos indivíduos apresentaram sintomas de trombose, alguns apresentam achados associados a trombocitopenia (hematomas, petéquias). Ocorreram apresentações com trombocitopenia isolada (sem trombose). A contagem de plaquetas de rotina ou o teste de dímero D após a vacinação com COVID-19 não são recomendados. O VITT é suspeito em indivíduos que desenvolvem trombocitopenia ou trombose dentro do período de tempo apropriado após receber uma vacina implicada. Esses recursos são codificados em uma pontuação 4Ts adaptada, que ainda precisa ser validado. Além do hemograma completo e diagnóstico por imagem para trombose, outros testes

incluem estudos de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio, dímero D). O teste de confirmação envolve a documentação de um teste de anticorpo PF4 positivo (ensaio de imunoabsorção enzimática ou teste funcional).

O manejo ideal é desconhecido; as recomendações a seguir são baseadas na opinião de especialistas e extrapolação da experiência com trombocitopenia induzida por heparina (HIT), todos os indivíduos com trombose devem receber anticoagulação em dose completa (dose terapêutica). Os estudos sugerem um anticoagulante sem heparina em vez de heparina devido ao risco teórico de agravamento com o uso da heparina. Outros estudos também sugerem anticoagulação para aqueles com VITT que não têm trombose. Se a suspeita de VITT for alta, a anticoagulação não deve ser adiada enquanto se aguarda o teste de confirmação para anticorpos PF4.

Alguns estudos sugerem imunoglobulina intravenosa para todos os indivíduos com VITT, isso é baseado na eficácia em HIT autoimune e em dados *in vitro* que sugerem que ele pode bloquear a função de anticorpos antiplaquetários. Uma dose típica é de 1 g/kg por dia durante 2 dias. A trombocitopenia pode ocorrer após o desaparecimento do efeito IVIG. As transfusões de plaquetas geralmente são reservadas para sangramento crítico (sangramento em um local anatômico crítico ou que causa comprometimento hemodinâmico ou respiratório). Caso contrário, as transfusões de plaquetas são minimizadas para evitar possível agravamento da trombose. A administração de uma fonte de fibrinogênio (concentrado, plasma ou crioprecipitado) pode ser apropriada para indivíduos com sangramento crítico e hipofibrinogenemia.

A vacinação continua sendo o principal meio de prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e conter a pandemia de COVID-19. O risco de trombose com risco de vida de COVID-19 excede em muito o risco de VITT. Não existem estratégias preventivas conhecidas para VITT. Estudos sugerem não usar aspirina antes ou após a vacinação, a menos que esteja sendo usada para outra indicação. Não há dados que sugiram que a aspirina reduz o risco de trombose de VITT, e a aspirina é conhecida por aumentar o risco de sangramento.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Hellum M, Øvstebø R, Brusletto BS, et al. Microparticle-associated tissue factor activity correlates with plasma levels of bacterial lipopolysaccharides in meningococcal septic shock. *Thromb Res* 2014; 133:507.
- [2] Gordon SG, Franks JJ, Lewis B. Cancer procoagulant A: a factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thromb Res* 1975; 6:127.
- [3] Gordon SG, Mielicki WP. Cancer procoagulant: a factor X activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8:73.
- [4] Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021.
- [5] Greinacher A, Gopinadhan M, Günther JU, et al. Close approximation of two platelet factor 4 tetramers by charge neutralization forms the antigens recognized by HIT antibodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2386.
- [6] Jaax ME, Krauel K, Marschall T, et al. Complex formation with nucleic acids and aptamers alters the antigenic properties of platelet factor 4. *Blood* 2013; 122:272.
- [7] Bayas A, Menacher M, Christ M, et al. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet* 2021; 397:e11.
- [8] Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021.
- [9] Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021.
- [10] Mahase E. AstraZeneca vaccine: Blood clots are "extremely rare" and benefits outweigh risks, regulators conclude. *BMJ* 2021; 373:n931.
- [11] Nopp S, Moik F, Jilka B, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020.
- [12] Capon SM, Goldfinger D. Acute hemolytic transfusion reaction, a paradigm of the systemic inflammatory response: new insights into pathophysiology and treatment. *Transfusion* 1995; 35:513.
- [13] Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006; 108:2937.