

Nota Técnica SIDI PE Nº 16/2021

Recife, 25 de maio de 2021

Assunto: Orientações para a identificação, investigação e manejo da Síndrome de Trombose e Trombocitopenia (TTS) referente à vacinação contra a covid-19 no estado de Pernambuco (VERSÃO 2)

1. Introdução

A compreensão da efetividade e segurança das vacinas acontece após o início de sua comercialização na população, sobretudo no que diz respeito à ocorrência de Evento Adverso Pós-Vacinação (EAPV) raros e inusitados. Desse modo, é de fundamental importância o monitoramento da segurança dos imunobiológicos por meio da farmacovigilância.

O EAPV é qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos).

A ocorrência de EAPV é esperada, incluindo eventos graves, temporariamente associados às vacinas, mas sem que exista uma relação de causa com a vacinação em si. Dessa forma, para a adequada notificação, investigação e classificação de causalidade dos EAPV, em especial de forma grave, é fundamental a compreensão adequada do evento bem como uma investigação extensa das diferentes causas potenciais para o mesmo.

No que diz respeito a vacina AstraZeneca/Oxford, seu uso tem sido temporariamente suspenso em alguns países da União Europeia, como medida de precaução devido ao relato de ocorrência de eventos trombóticos em pessoas que receberam a vacina.

Os eventos de trombose com plaquetopenia descritos em países europeus foram considerados raros e ocorreram dentro de um período de 28 dias após a vacinação (mais comumente entre 4 e 20 dias), numa incidência de 1 a 8 casos por milhão de indivíduos após a primeira dose, ou seja, em 0,0001% a 0,0008% das doses, com uma frequência maior em indivíduos com menos de 60 anos e em mulheres. Porém isto pode ter ocorrido apenas pela maior prevalência do sexo feminino no grupo de vacinados. Devido à raridade das ocorrências, ainda não foi possível identificar fatores de risco associados à síndrome.

As formas clínicas mais frequentemente reportadas foram de trombose de seio venoso cerebral (ou trombose venosa cerebral), mas também há relatos de trombose de veias intra-abdominais, tromboembolismo pulmonar e tromboses arteriais. Podendo ocorrer sangramento de forma significativa e inesperada.

No Brasil, nos dados notificados de EAPV do e-SUS notifica foram identificados 0,89 eventos tromboembólicos para cada 100.000 doses aplicadas, sendo que essas taxas são inferiores as taxas basais esperadas na população,

de tal forma que não há indícios evidentes de risco aumentado para ocorrência destes eventos e não há comprovação de associação causal com a vacinação.

Até a divulgação da Nota Técnica Nº 441/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, desta nota e de acordo com as informações disponíveis, ainda não há confirmação de uma relação causal entre os imunizantes que utilizam adenovírus como vetor viral e a ocorrência de fenômenos raros de trombose com plaquetopenia. Em relação às vacinas COVID-19, utiliza-se o termo Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS) para a avaliação desses eventos.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Agência Europeia de Medicamentos, emitiram parecer favorável em relação à vacina, informando que os eventos são extremamente raros, e que os benefícios da vacina AstraZeneca/Oxford superam em muito os potenciais riscos, evitando morbimortalidade da covid-19. Portanto, ressalta-se a importância da vacinação com a referida vacina.

2. Investigação da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS)

- É importante que a trombose seja confirmada por método de imagem adequado para a localização do evento.
- Para ser considerada a síndrome, deve haver plaquetopenia associada, definida pela contagem de plaquetas em hemograma abaixo de 150.000/mm³.
- Tem-se observado também grande elevação dos níveis de D-dímero – acima do habitual em um episódio de tromboembolismo venoso e a redução dos níveis de fibrinogênio.
- Os profissionais de saúde deverão ficar atentos a sinais e sintomas de trombose ou tromboembolismo associados à plaquetopenia para o tratamento adequado de acordo com as recomendações disponíveis.
- Orientar os indivíduos a procurar atendimento médico imediato se apresentarem os seguintes sinais e sintomas: dispneia, dor torácica, edema de membro inferior, dor abdominal persistente, cefaleia intensa e persistente, turvação visual e petéquias em outros locais além do local de aplicação da vacina.
- Orientar a população que os benefícios da vacinação com a vacina AstraZeneca/Oxford superam os riscos potenciais para quem for recebê-la.

2.1. Definição PRELIMINAR de casos para investigação da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS)

- Os eventos de TTS incluem os casos de: trombose venosa ou arterial aguda E novo surgimento de plaquetopenia, sem nenhuma exposição recente conhecida a heparina.
- A plaquetopenia (contagem de plaquetas abaixo de 150.000/ μ L) deverá ser confirmada pela análise do esfregaço sanguíneo para excluir a presença de agregados plaquetários.
- A definição dos casos de TTS de acordo com o nível de certeza encontrado para trombose, adaptado da Brighton Collaboration, é descrita no quadro abaixo (Quadro 1).
- Para a definição de casos de trombose com nível 1 de certeza (caso confirmado) é necessária a confirmação por meio de achados de imagem, cirúrgico ou de patologia como especificados abaixo.
- Enquanto os níveis 2 (caso provável) e 3 (caso possível) de certeza diagnóstica permitem a inclusão de casos na indisponibilidade de acesso a exames diagnósticos confirmatórios.

Quadro 1 – Critérios para a classificação de Trombose ou Tromboembolismo, Pernambuco, 2021.

Nível 1 de certeza diagnóstica: caso CONFIRMADO
Achados de exames de imagem, cirúrgicos ou de patologia consistentes com trombose/tromboembolismo
Incluem qualquer um dos seguintes, dependendo da localização da lesão:
<ul style="list-style-type: none">• Ultrassom - Doppler• Tomografia computadorizada (TC) - com contraste/angiografia• Venografia (VRM) ou arteriografia (ARM) por ressonância magnética• Ecocardiograma• Cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão• Angiografia convencional/Angiografia por subtração digital
OU
<ul style="list-style-type: none">• Procedimento que confirme a presença de um trombo (p. ex., trombectomia)
OU
<ul style="list-style-type: none">• Exame de patologia consistente com trombose/tromboembolismo,

incluindo biópsia ou autópsia

Nível 2 de certeza diagnóstica: caso PROVÁVEL

Apresentação clínica consistente com evento de trombose ou tromboembolismo, incluindo:

- Síndromes clínicas específicas:
- **Trombose venosa profunda (TVP)** - os sintomas vão depender da localização da trombose, por exemplo:
 - Trombose venosa periférica: edema, dor, vermelhidão ou calor de uma extremidade;
 - Trombose de seio venoso cerebral (ou trombose venosa cerebral): cefaleia, déficit neurológico focal (como distúrbio visual), convulsões, encefalopatia;
 - Trombose intra-abdominal: dor abdominal, distensão abdominal, náuseas, vômitos.
- **Tromboembolismo pulmonar (TEP)** - falta de ar de início súbito, dor torácica pleurítica, morte súbita/parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso (AESP) - pode-se utilizar os critérios de Wells para avaliação de probabilidade, baseado em achados clínicos.
- **Acidente Vascular Cerebral:** déficit neurológico focal, como dificuldade de fala (afasia ou disartria), hemiparesia, paralisia facial, marcha atáxica, anormalidades nos movimentos oculares.
- **Infarto Agudo do miocárdio:** dor torácica (geralmente em aperto), dispneia, arritmias (incluindo assistolia), cianose.

E

- Achados de imagem ou laboratoriais complementares sugestivos, mas não confirmatórios, de trombose/tromboembolismo, incluindo:
 - Radiografia de tórax
 - Ecocardiograma
 - Tomografia computadorizada sem contraste
- OU**
- D-dímero - elevado acima do limite superior da normalidade para a idade.

Nível 3 de certeza diagnóstica: caso POSSÍVEL

Apresentação clínica consistente com evento de trombose ou tromboembolismo, incluindo

- Síndromes clínicas específicas:
- **Trombose venosa profunda (TVP)** - os sintomas vão depender da localização da



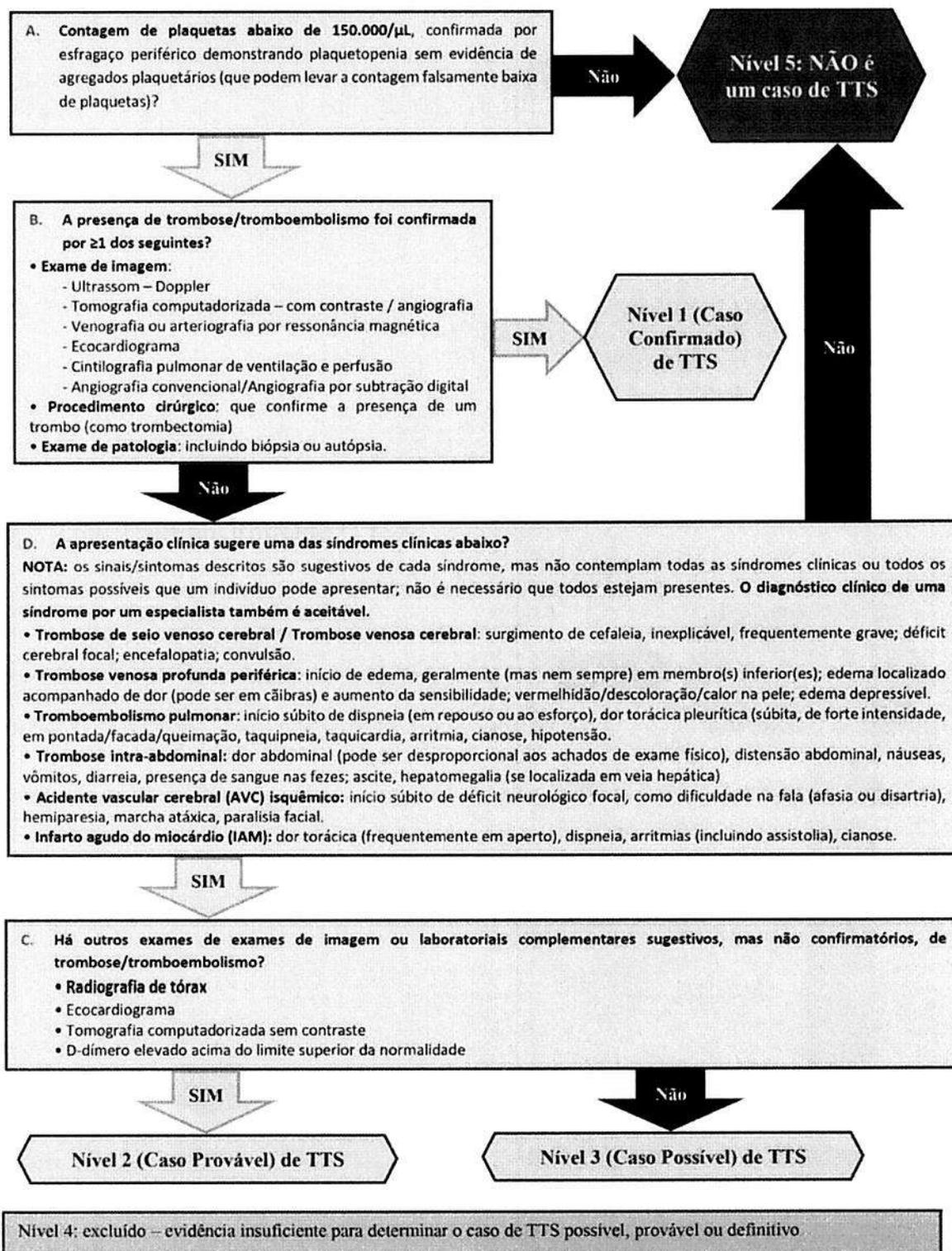
trombose, por exemplo:

- Trombose venosa periférica: edema, dor, vermelhidão ou calor de uma extremidade;
- Trombose de seio venoso cerebral (ou trombose venosa cerebral): cefaleia, déficit neurológico focal (como distúrbio visual), convulsões, encefalopatia;
- Trombose intra-abdominal: dor abdominal, distensão abdominal, náuseas, vômitos.
- **Tromboembolismo pulmonar (TEP)** - falta de ar de início súbito, dor torácica pleurítica, morte súbita/parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso (AESP) - pode-se utilizar os critérios de Wells para avaliação de probabilidade, baseado em achados clínicos.
- **Acidente Vascular Cerebral:** déficit neurológico focal, como dificuldade de fala (afasia ou disartria), hemiparesia, paralisia facial, marcha atáxica, anormalidades nos movimentos oculares.
- **Infarto Agudo do miocárdio:** dor torácica (geralmente em aperto), dispneia, arritmias (incluindo assistolia), cianose.

Nível 4 de certeza diagnóstica - Informação insuficiente disponível para confirmar um caso de trombose ou tromboembolismo possível, provável ou definitivo.

Nível 5 de certeza diagnóstica - Informações suficientes para determinar que NÃO é um caso de trombose venosa/tromboembolismo.

2.2. Algoritmo para identificação e definição da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS)



Fonte: Nota Técnica Nº 441/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, 2021. Algoritmo adaptado da Brighthon Collaboration.

3. Manejo de casos de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS)

- A identificação em tempo hábil é essencial para o manejo adequado e precoce dos indivíduos acometidos;
- Os sinais e sintomas de alerta para a ocorrência dos eventos trombóticos pós-vacinação são: início de cefaleia intensa (não habitual, com piora progressiva, piora em decúbito ou ao abaixar a cabeça, que não responde a analgésico simples), podendo acompanhar turvação visual, náuseas e vômitos, dificuldade de fala, fraqueza, tontura ou convulsão; surgimento de petéquias, hematomas ou sangramento; dispneia, dor torácica, edema localizado em membro inferior ou dor abdominal persistente.
- A presença desses sinais e sintomas descritos, dentro de 28 dias da vacinação, deve levar prontamente à confirmação do evento tromboembólico por método de imagem adequado para a localização e a complementação com exames de hemograma com contagem de plaquetas, testes de coagulação (TP, TTPa, fibrinogênio) e, se disponível, D-Dímero, além da notificação do EAPV no sistema e-SUS notifica.
- É essencial a presença **concomitante de plaquetopenia** para a caracterização da síndrome.

O manejo da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia ainda não foi definido, porém algumas medidas são recomendadas baseadas na fisiopatologia identificada e na sua semelhança com a HIT (trombocitopenia induzida por heparina).

Na presença de evento tromboembólico **associado à plaquetopenia**, recomenda-se:

- **Não utilizar** heparina, inclusive em flushes.
- **Não realizar** transfusão de plaquetas.
- Discutir apenas em caso de necessidade de intervenções cirúrgicas/procedimentos ou na presença de hemorragia grave; e, preferencialmente, após ou concomitantemente a utilização de imunoglobulina endovenosa em altas doses.
- Discutir o caso com especialista – hematologista ou especialista em trombose e hemostasia (pessoalmente, virtualmente, por telefone).
- Avaliar a administração de imunoglobulina humana endovenosa na dose de 1g/kg/dia, por 1 a 2 dias, especialmente em casos de trombooses graves ou com plaquetopenia intensa.

- Considerar o uso de corticosteróide em caso de atraso na administração da ou baixa resposta à administração de imunoglobulina.

- A anticoagulação com heparina NÃO deve ser realizada, até que haja maiores evidências se esta poderia exacerbar ou não o fenômeno.
- Recomenda-se o uso de anticoagulantes orais diretos, como inibidores diretos do fator Xa (p.ex., rivaroxabana, apixabana, edoxabana) ou inibidores diretos da trombina (p.ex., dabigatran) e, possivelmente, o fondaparinux.
- Avaliar adequadamente os riscos de sangramento e de trombose, idealmente discutidos por especialista. Níveis baixos de fibrinogênio e de plaquetas fazem parte da síndrome, e alguns casos podem apresentar sangramento. Porém, reforça-se que a anticoagulação é parte fundamental no manejo da síndrome e não deve ser postergada em indivíduos com progressão da trombose e sem evidência de sangramentos maiores.
- O manejo inicial de indivíduos que apresentem a TTS deve ser realizado em ambiente hospitalar, sendo a urgência para início do tratamento, que pode incluir a administração endovenosa de imunoglobulina humana.
- A administração de IMUNOGLOBULINA HUMANA 1,0 G INJETAVEL (POR FRASCO, constitui um procedimento especial de alta complexidade a ser registrada na Autorização de Internação Hospitalar (AIH) do paciente internado, em quantidade máxima de 99.
- O cuidado de indivíduos com potencial manifestação da TTS deverá ser realizado em Unidade Hospitalar.

4. Condutas em relação à IMUNIZAÇÃO

- Por Precaução em indivíduos que receberam a primeira dose da vacina COVID-19 AstraZeneca/Oxford e apresentaram em seguida um episódio de trombose venosa ou arterial maior associado à plaquetopenia, NÃO se administrar a segunda dose do imunizante AstraZeneca/Oxford. Deve-se administrar uma vacina que não possua plataforma de vetor viral não replicante de adenovírus (Sinovac/Butantan ou Pfizer/BioNTech).

- Em pacientes que apresentaram quadro prévio de Trombocitopenia Induzida por Heparina (HIT), NÃO administrar a vacina AstraZeneca/Oxford, neste caso deve-se administrar a vacina (primeira e segunda dose) que não possua plataforma de vetor viral não replicante de adenovírus (Sinovac/Butantan ou Pfizer/BioNTech).
- Em indivíduos com antecedente pessoal de trombose (não associado a HIT), ou de trombofilia, independentemente de estarem ou não em uso de anticoagulantes, NÃO possuem contraindicação ao uso da vacina AstraZeneca/Oxford ou outra vacina COVID-19 que utilize plataforma de vetor viral não-replicante.
- Em indivíduos que apresentaram um episódio de trombose após uma dose da vacina Astrazeneca/Oxford ou outra vacina COVID-19 que utilize plataforma de vetor viral não-replicante, não associada à plaquetopenia, também NÃO apresentam contraindicação em receber a segunda dose do mesmo imunobiológico (se utilizado em esquema de duas doses), NÃO sendo indicada a substituição por outra vacina.

5. Conclusão

Portanto, reforça-se que os benefícios da vacinação superam os riscos associados e recomenda-se que os municípios continuem utilizando a vacina AstraZeneca/Fiocruz contra a covid-19. Entretanto, o Programa Estadual de Imunização, seguindo as orientações da Nota Técnica Nº 441/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS estabelece neste documento as definições de casos de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS) e traz orientações para a investigação e conduta frente a esse EAPV de interesse especial.

6. Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Nota técnica Nº 441/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 340p.



Atenciosamente,

Ana Catarina de Melo Araujo

Superintendência de Imunizações e das Doenças Imunopreveníveis