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 EAVP 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 EAVP 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 EAVP, 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 idenficados 0,89 eventos tromboembólicos para cada 100.000 doses aplicadas, sendo que essas taxas são inferiores as taxas basais esperadas na população,

PORTAL DA TRANSPARENCIA MUNICIPAL
https://cloud.it-solucoes.inf.br/transparenciaMunicipal/download/48-20210827144353.pdf
assinado por: idUser 83

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 disponível, 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 extremante raros, e que os benéficos 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.

PORTAL DA TRANSPARENCIA MUNICIPAL
https://cloud.it-solucoes.inf.br/transparenciaMunicipal/download/48-20210827144353.pdf
assinado por: idUser 83

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/μL) 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 diagnostica 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:
· Ultrassom - Doppler · Tomografia computadorizada (TC) – com contraste/angiografia · Venografia (VRM) ou arteriografia (ARM) por ressonância magnética · Ecocardiograma · Cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão · Angiografia convencional/Angiografia por subtração digital **OU** · Procedimento que confirme a presença de um trombo (p. ex., trombectomia) **OU** · Exame de patologia consistente com trombose/tromboembolismo,

PORTAL DA TRANSPARENCIA MUNICIPAL
https://cloud.it-solucoes.inf.br/transparenciaMunicipal/download/48-20210827144353.pdf
assinado por: idUser 83

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

PORTAL DA TRANSPARENCIA MUNICIPAL
https://cloud.it-solucoes.inf.br/transparenciaMunicipal/download/48-20210827144353.pdf
assinado por: idUser 83

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.

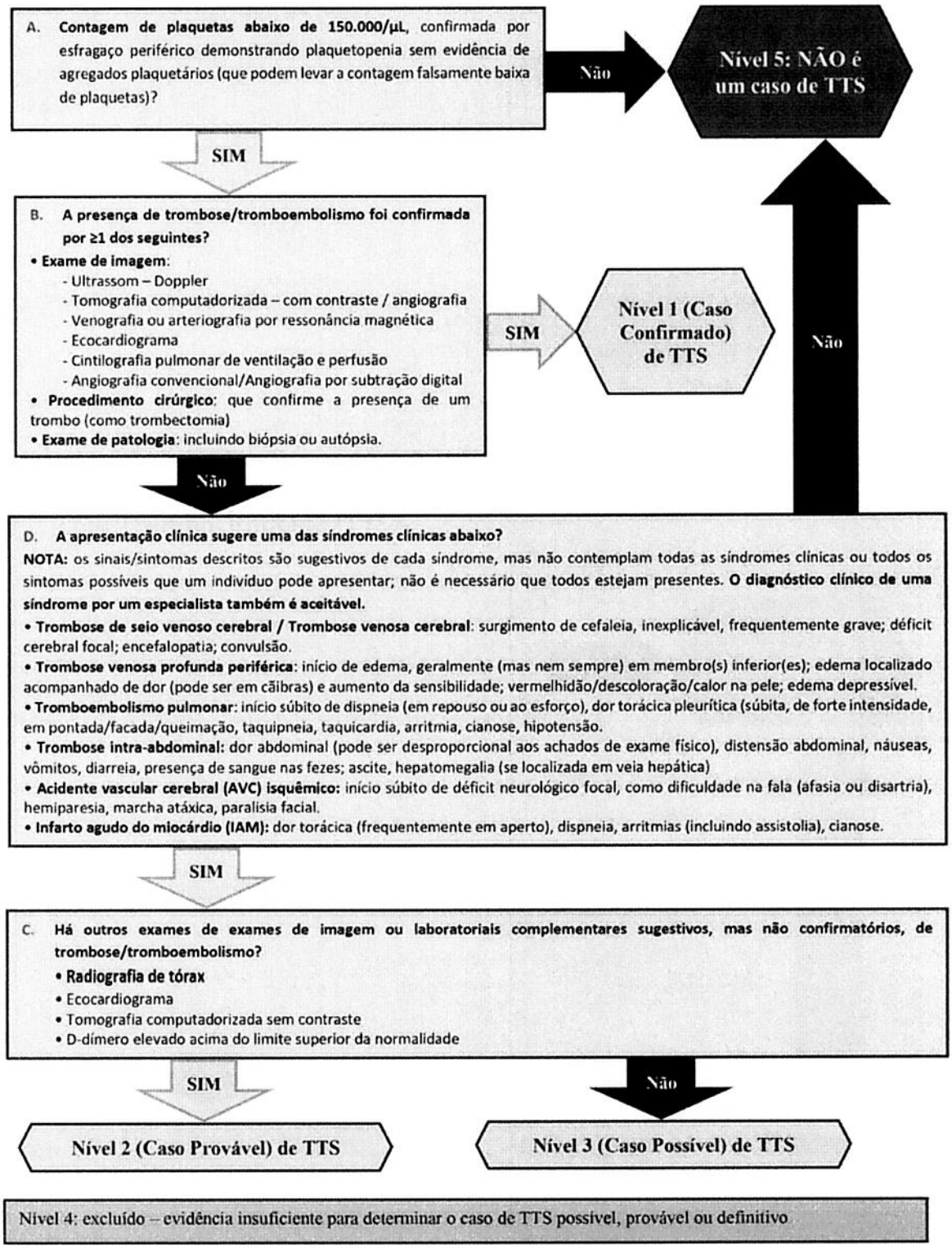
· **Infarto Agudo do miocárdio:** dor torácica (geralmente em aperto), dispneia, arritmias (incluindo assistolia), cianose.

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.

PORTAL DA TRANSPARENCIA MUNICIPAL
https://cloud.it-solucoes.inf.br/transparenciaMunicipal/download/48-20210827144353.pdf
assinado por: idUser 83

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.

PORTAL DA TRANSPARENCIA MUNICIPAL
https://cloud.it-solucoes.inf.br/transparenciaMunicipal/download/48-20210827144353.pdf
assinado por: idUser 83

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 tromboses graves ou com plaquetopenia intensa.

PORTAL DA TRANSPARENCIA MUNICIPAL
https://cloud.it-solucoes.inf.br/transparenciaMunicipal/download/48-20210827144353.pdf
assinado por: idUser 83

- 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., dabigatrana) 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).

PORTAL DA TRANSPARENCIA MUNICIPAL
https://cloud.it-solucoes.inf.br/transparenciaMunicipal/download/48-20210827144353.pdf
assinado por: idUser 83

- 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 à substituição por outra vacina.

5. Conclusão

Portanto, reforça-seque 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.

PORTAL DA TRANSPARENCIA MUNICIPAL
https://cloud.it-solucoes.inf.br/transparenciaMunicipal/download/48-20210827144353.pdf
assinado por: idUser 83

Atenciosamente,

Ana Catarina de Melo Araujo
Superintendência de Imunizações e das Doenças Imunopreveníveis

PORTAL DA TRANSPARENCIA MUNICIPAL
https://cloud.it-solucoes.inf.br/transparenciaMunicipal/download/48-20210827144353.pdf
assinado por: idUser 83