

GERÊNCIA:

Executiva Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Imunização

NOTA INFORMATIVA Nº 42 – 10 de agosto de 2021

Assunto: Atualização das orientações para a investigação da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia no contexto da vacinação contra a covid-19 no Brasil.

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Conforme a NOTA TÉCNICA Nº 933/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, desde meados de fevereiro de 2021, vários países europeus relataram casos de trombose com síndrome de trombocitopenia (TTS) em pessoas que receberam a vacina que utilizam plataformas de vetor viral não replicante, Covishield (AstraZeneca/Oxfod) e mais recentemente com a vacina Janssen. Em alguns países o uso da vacina Covishield (AstraZeneca/Oxford) foi temporariamente suspenso, como uma medida de precaução, devido a relatos de ocorrência de distúrbios de coagulação em pessoas que receberam a vacina. Após este fato, em 17 de março de 2021, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reportou um sinal de segurança sobre o imunobiológico.

A TTS trata-se de uma síndrome rara de trombose, frequentemente trombose do seio venoso cerebral e trombocitopenia, é destacada como afetando pacientes de todas as idades e ambos os sexos sendo que atualmente não há um sinal claro de fatores de risco. A explicação plausível para a combinação de formação de coágulos sanguíneos e trombocitopenia seria o desencadeamento de uma resposta imunológica contra o fator plaquetário 4, que levaria a um grande aumento na ativação e no consumo plaquetários, de forma semelhante à uma condição observada eventualmente em pacientes tratados com heparina (trombocitopenia induzida por heparina - HIT). Em relação às vacinas COVID-19, utiliza-se o termo Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS) para a avaliação desses eventos. Considerando a potencial gravidade da síndrome é fundamental que os profissionais de saúde estejam atentos para a ocorrência da mesma e para o manejo adequado.

a. Ante o exposto acima, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) segue monitorando os eventos adversos pós-vacinações (EAPV) e a segurança das diferentes vacinas covid-19 utilizadas no Brasil e estabelece estes eventos tromboembólicos como eventos adversos de interesse especial (EAIE). Por meio desta Nota Técnica, o PNI visa atualizar a orientação para investigação e manejo da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia no contexto da vacinação contra a covid-19 no Brasil, bem como a conduta frente a ocorrência destes eventos.

2. INVESTIGAÇÃO DA SÍNDROME DE TROMBOSE COM TROMBOCITOPENIA OU THROMBOSIS THROMBOCYTOPENIA SYNDROME (STT OU TTS)

Os EAPV de trombose **com plaquetopenia** raros descritos em países europeus ocorreram dentro de um período de 30 dias após a vacinação (mais comumente entre 4 e 30 dias), numa incidência aproximada de 1 caso a cada 100 mil doses aplicadas, ou seja, 0,001% dos indivíduos vacinados. A maior parte desses vem ocorrendo em indivíduos com menos 60 anos de idade e avalia-se uma frequência maior 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.

GERÊNCIA:

Executiva Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Imunização

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 tromboes arteriais. Pode ocorrer sangramento de forma significativa e inesperada. É importante que a trombose seja confirmada por método de imagem adequado para a localização do evento. Além disso, para a caracterização da síndrome, **deve haver plaquetopenia associada**, definida pela contagem de plaquetas em hemograma abaixo de 150.000/mm³, sendo que a plaquetopenia deverá idealmente ser confirmada por microscopia.

O fluxograma com orientações de investigação e manejo dos casos suspeitos da síndrome de TTS encontra-se no Anexo 1, abaixo o detalhamento do protocolo de investigação laboratorial.

3. PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DA SÍNDROME DE TROMBOSE COM TROMBOCITOPENIA (STT/TTS) - ANTI-PF4 E TESTE FUNCIONAL

COLETA E ENVIO DAS AMOSTRAS

As amostras devem ser coletadas na unidade de atendimento do caso ou de internação, preferencialmente, antes do início da terapia (infusão de imunoglobulina) da STT/TTS. No entanto, se não for possível, a coleta deve ser realizada mesmo após o início do tratamento. A vigilância epidemiológica deve ser informada sobre a investigação do caso e informar ao LACEN local sobre o envio das amostras. Ainda o profissional de saúde responsável pelo paciente deverá realizar a notificação do caso no sistema e-SUS notifica, módulo de eventos adversos pós vacinação (<https://notifica.saude.gov.br/>).

O envio das amostras ao LACEN é de responsabilidade dos municípios seguindo os fluxos já estabelecidos para as demais investigações. A vigilância epidemiológica estadual da Paraíba realiza a interlocução entre a unidade que coleta a amostra e o LACEN. O contato do LACEN da Paraíba para verificar dias e horários de recebimento das amostras é o (83) 98862-2445

Coleta e tipo de amostras

Coletar amostras de sangue em tubos contendo citrato de sódio (tampa azul), com volume adequado para cada tipo de tubo, preferencialmente, antes do início do tratamento. Em virtude das unidades de saúde poderem apresentar diferentes tamanhos e marcas de tubo contendo citrato, podendo-se optar pelo maior tubo disponível, sugere-se a coleta de no mínimo 2 frascos contendo 4,5 ml cada. Os tubos devem vir identificados com uma etiqueta adesiva, com o nome completo do paciente, data de nascimento e a data da coleta da amostra.

Os tubos devem ser acompanhados do FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DA SÍNDROME DE TROMBOSE COM TROMBOCITOPENIA (TTS) – ANTI-PF4 E PROVAS FUNCIONAIS. Anexo 2.

Manuseio e armazenamento das amostras antes do envio

A amostra coletada deve ser processada conforme descrito abaixo:

- Centrifugar a 1700 g por 10 minutos ou 1500 g por 15 minutos (aproximadamente 3.500

GERÊNCIA:

Executiva Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

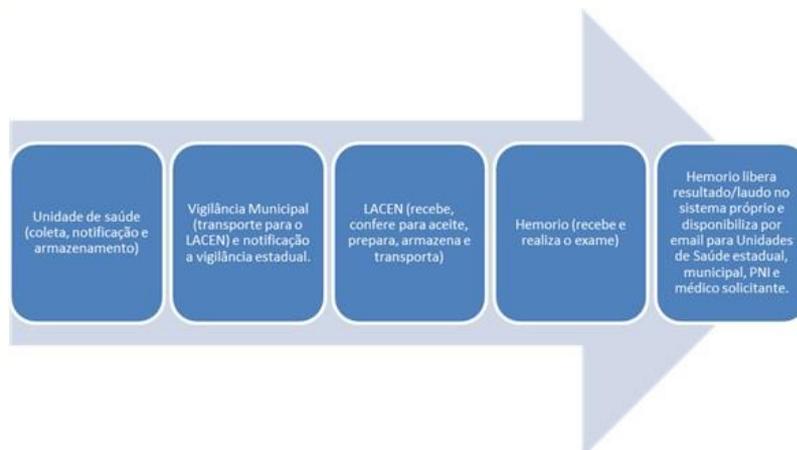
Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Imunização

- rpm) de modo a separar bem o plasma das hemácias, segundo as normas do Ministério da Saúde para a realização de testes de hemostasia.
- Transferir o plasma sobrenadante para um tubo sem anticoagulante, preferencialmente em tubo plástico, tipo criotubo ou Eppendorf, devidamente identificado. Desprezar o tubo primário que contém as hemácias.
 - Armazenar o tubo com o plasma, até o envio, em freezer, à temperatura $\leq -20^{\circ}\text{C}$. Nessa situação o tubo com o plasma deve ser transportado e mantido congelado durante o transporte para evitar ciclos de descongelamento.

OBS: Não congelar o tubo primário pois esse congelamento pode causar a hemólise das hemácias e inviabilizar o uso do plasma.

Logística de envio da amostra**RECEBIMENTO DAS AMOSTRAS NO HEMORIO**

As amostras devem ser enviadas para a **Central de Amostras do Hemorio**, localizada à Rua Frei Caneca, 8 – Centro – Rio de Janeiro – RJ, CEP: 20211-030, no **térreo do prédio principal do HEMORIO**.

Obs: Caso necessário, entre em contato com:

André Philipe (21) 2332-8611/ (21) 2332-8610 (Ramal 2107)

Érica (21) 2332-8620 / (21) 2332-8610 (Ramal 102)

A Central de Amostras funciona de segunda a sábado, das 7h às 17h.

Os resultados dos exames, tão logo estejam concluídos, serão disponibilizados pelo Hemorio.

4. MANEJO CLÍNICO DE CASOS DE SÍNDROME DE TROMBOSE E TROMBOCITOPENIA (TTS)



GERÊNCIA:

Executiva Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Imunização

A identificação em tempo hábil é *essencial* para o manejo adequado e precoce dos indivíduos acometidos, evitando complicações e auxiliando na rápida recuperação. Se não for tratado, o risco de morte é de cerca de 50%.

Os sinais clínicos mais comuns são:

- Cefaleia intensa que pode piorar na posição deitada ou ao se inclinar para frente, ou ainda estar associada com náuseas e vômitos
- Alterações visuais e hemiparesias
- Dor abdominal persistente
- Sangue nas fezes
- Dor torácica, dispneia
- Edema em membros inferiores

A presença de sinais e sintomas de trombose dentro de **30 dias** da vacinação, devem levar à confirmação do evento tromboembólico por método de imagem adequado para a localização e a complementação com exames de hemograma, testes de coagulação (TP, TTPa, fibrinogênio), além da notificação do EAPV no sistema e-SUS notifica.

Atenção: É essencial a presença *concomitante de plaquetopenia* para a caracterização da síndrome (sendo importante ressaltar que 5% dos pacientes têm contagens de plaquetas NORMAIS na apresentação, porém muitos destes desenvolvem trombocitopenia nos dias subsequentes). Habitualmente são encontrados ainda *baixos níveis de fibrinogênio e níveis de D-dímero muito elevados*, acima do nível normalmente esperado no tromboembolismo venoso.

Os anticorpos contra o fator plaquetário 4 (anti-PF4) são positivos, portanto, têm semelhanças com a trombocitopenia induzida pela heparina (HIT), mas na ausência de exposição ao tratamento com heparina. O padrão ouro para identificação dos anticorpos anti-PF4 são pelo método de Elisa. Ressalta-se, porém, que no Brasil ainda não há disponibilidade dos testes para pesquisa da presença de anticorpos contra o fator plaquetário 4 pelo SUS, porém esforços estão sendo feitos pelo Ministério da Saúde para que sejam disponibilizados no futuro próximo. Neste momento recomenda-se a coleta das amostras e armazenamento adequado, conforme orientado no fluxograma de investigação e manejo de casos suspeitos de TTS acima.

- a. Para o adequado manejo da STT algumas medidas são recomendadas baseadas na fisiopatologia identificada e na sua semelhança com a HIT.
- b. 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.
 - Discutir o caso com especialista – hematologista ou especialista em trombose e hemostasia (pessoalmente, virtualmente, por telefone).
 - Plasmaferese pode ser considerada se a doença for severa e resistente a outras medidas. Recomenda-se uso precoce na presença de trombose extensa e plaquetas menores que 30000; uma vez que estes pacientes têm altos níveis de anticorpos anti PF4 e a Imunoglobulina endovenosa pode não ser suficiente. Estes esquemas podem ser utilizados por cinco dias ou mais se a recuperação plaquetária for lenta.
 - Avaliar a administração de imunoglobulina humana intravenosa na dose de 1g/kg/dia, por



GERÊNCIA:

Executiva Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Imunização

1 a 2 dias, especialmente em casos de trombozes graves ou potencialmente fatais. Considerar o uso de corticosteroide em caso de atraso na administração da ou baixa resposta à administração de imunoglobulina.

- Fibrinogênio: realizar suplementação, se necessário, para garantir que o nível não caia abaixo 1,5 g/L, usando concentrado de fibrinogênio ou crioprecipitado
- Se não houver trombose evidente, mas trombocitopenia com D Dímero acentuadamente elevado, trombopprofilaxia com anticoagulantes não baseados em heparina deve ser considerado - equilibrando sangramento e riscos trombóticos. A anticoagulação deve ser realizada com outros anticoagulantes, *excetuando a heparina*, até que haja maiores evidências se esta poderia exacerbar o fenômeno. As opções recomendadas incluem 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 fundaparinux. Os riscos de sangramento e de trombose devem ser balanceados com cautela, e aguardar o aumento das plaquetas ou a utilização de baixas doses do anticoagulante escolhido podem ser apropriados enquanto a contagem de plaquetas permanece muito baixa (<20.000/ μ L).

Conduta em relação à imunização

Para os indivíduos que receberam a primeira dose de vacinas covid-19 que utilizam plataformas de vetor viral e apresentaram em seguida um episódio de *trombose venosa ou arterial maior associado à plaquetopenia*, está **contraindicada** a aplicação da segunda dose de vacina da mesma plataforma.

5. DEFINIÇÃO DE CASOS PARA INVESTIGAÇÃO DE SÍNDROME DE TROMBOSE COM TROMBOCITOPENIA – STT OU TTS

A seguir apresenta-se e as atualizações das definições de casos para fins de vigilância de EAPV seguindo os critérios adaptados do Grupo Brighton Collaboration, ainda o Anexo 3 contém o **Algoritmo para identificação e definição de casos de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia para fins de vigilância de eventos adversos pós vacinação**.

As definições de casos de eventos de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS), de acordo com o nível de certeza diagnóstica, são adaptados da Brighton Collaboration (BC), uma organização mundial, sem fins lucrativos, de pesquisa em segurança vacinal. Estas definições incluem qualquer paciente apresentando trombose venosa ou arterial aguda E novo surgimento de plaquetopenia, (confirmados pelas definições de trombocitopenia e trombose da BC)

Plaquetopenia ou trombocitopenia é definida por uma contagem de plaquetas menor que 150.000/ μ L. O nível 1 de certeza de plaquetopenia exige confirmação por esfregaço sanguíneo ou a presença de sinais e sintomas de sangramento. A confirmação pela análise do esfregaço sanguíneo visa excluir a presença de agregados plaquetários levando a medições falsamente reduzidas. O nível 2 de certeza de plaquetopenia é quando não foi realizada a confirmação pelo esfregaço ou sintomatologia de sangramento. Uma vez que com a síndrome TTS, a manifestação clínica predominante é a trombose e não sangramento, todos os casos terão trombose para atender à definição de TTS, mas a exigência de esfregaço de sangue foi eliminada. Portanto qualquer um dos dois níveis de certeza de trombocitopenia, nível 1 ou nível 2, é suficiente para satisfazer a condição de 'trombocitopenia' para definição de caso de STT ou TTS.



GERÊNCIA:

Executiva Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Imunização

Para a definição de caso de trombose com nível 1 de certeza diagnóstica (caso confirmado), é necessária a confirmação por meio de achados de imagem, cirúrgicos 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.

Nota: Os anticorpos contra o fator plaquetário 4 (anti-PF4) foram incluídos em definições de casos clínicos desenhadas para identificação de pacientes para tratamento. No entanto, uma vez que o objetivo aqui é fornecer uma definição temporária e aprofundar nossa compreensão da síndrome por meio de estudos epidemiológicos, esses testes não foram incluídos na definição (temporária) de caso da BC, **mas estes exames deverão ser coletados nos casos identificados.**

- Os casos de STT ou TTS serão classificados de acordo com o nível de certeza encontrado para trombose.

- Estas definições de casos devem ser utilizadas apenas quando não há um diagnóstico alternativo claro para o evento relatado, capaz de explicar a combinação de sintomas.

Nível 1 de certeza diagnóstica: caso CONFIRMADO

Contagem de plaquetas inferior a 150.000/uL e **sem** histórico de recebimento de heparina nos últimos 100 dias

E

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, incluindo biópsia ou autópsia



GERÊNCIA:

Executiva Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Imunização

Notas:

O nível 1 de certeza é independente de achados clínicos ou da presença de fatores de risco.

O exame de imagem mais adequado depende da localização da lesão. Qualquer um dos testes listados pode ser usado, quando disponível, e seu resultado deve ser baseado na interpretação de um radiologista ou especialista.

As imagens dependerão da localização e da presença de trombose venosa ou arterial. Como o venograma para trombose venosa e TC de crânio ou angioTC ou angioressonância magnética / ressonância magnética para lesões arteriais.

Ao contrário da presença de plaquetopenia para a definição de TTS, não são necessários testes laboratoriais adicionais de coagulação alterados para confirmação diagnóstica, pois esses podem ser normais na presença de eventos trombóticos/tromboembólicos. Quando presentes, porém, eles podem ser complementares ao diagnóstico, e incluem:

- D-Dímero elevado acima do limite superior da normalidade para a idade
- TP, TTPa encurtados - abaixo do limite inferior da normalidade para a idade

Nível 1-H

Critérios de caso da STT ou TTS é o mesmo que NÍVEL 1, **EXCETO** que o caso tem história de **exposição à heparina** dentro de 100 dias do início dos sintomas.

Nível 2 de certeza diagnóstica: caso PROVÁVEL

Contagem de plaquetas inferior a 150.000 / uL e **sem** histórico de recebimento de heparina nos últimos 100 dias

E

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:



GERÊNCIA:

Executiva Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Imunização

Radiografia de tórax
Ecocardiograma
Tomografia computadorizada sem contraste

OU

D-dímero - elevado acima do limite superior da normalidade para a idade

Nível 2-H

Critérios de caso da STT ou TTS é o mesmo que NÍVEL 2, **EXCETO** que o caso tem história de **exposição à heparina** dentro de 100 dias do início dos sintomas.

Nível 3 de certeza diagnóstica: caso POSSÍVEL

Contagem de plaquetas igual ou menor que 150.000/uL de início súbito **sem** histórico de recebimento de heparina nos últimos 100 dias

E

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 3-H

Critérios de caso da STT ou TTS é o mesmo que NÍVEL 3, **EXCETO** que o caso tem história de **exposição à heparina** dentro de 100 dias do início dos sintomas.

6. CONCLUSÃO

Os profissionais de saúde devem ficar atentos a sinais e sintomas de trombose ou tromboembolismo associados a plaquetopenia para o tratamento adequado de acordo com as recomendações disponíveis. Além disso, devem orientar os indivíduos sobre os sinais e sintomas que indicam a necessidade de atendimento médico imediato (dispneia, dor torácica, edema de membro inferior, dor abdominal persistente, cefaleia intensa e persistente, turvação visual e petéquias em outros locais fora o sítio de aplicação da vacina).

Entretanto, destaca-se que é de extrema importância orientar a população que os benefícios da vacinação contra a covid-19 com as vacinas que utilizam plataformas de vetor viral não replicante superam em muito os riscos potenciais para quem for recebê-la. A vacina é efetiva para



GERÊNCIA:

Executiva Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Imunização

prevenir a covid-19, reduzindo os riscos de hospitalização e morte. É extremamente necessário esclarecer que eventos tromboembólicos ocorrem naturalmente e frequentemente na população geral, independente da vacinação, e com frequência superior a ocorrência da TTS, de tal forma que é esperado que parcela expressiva dos casos de trombose com associação temporal com as vacinas não terão relação causal com as mesmas, sendo portanto uma avaliação adequada dos casos. Ainda, há que se destacar que as vacinas de vetor viral **não são contraindicadas** em indivíduos com histórico de outras trombozes ou trombofilias que não tenham sido associadas com plaquetopenia.

A Secretaria Estadual de Saúde da Paraíba se coloca a disposição para maiores informações.