

Secretaria de
SaúdeGOVERNO DO ESTADO
PERNAMBUCO**NOTA TÉCNICA - SIDI - Superintendência de Imunizações e das Doenças Imunopreveníveis - Nº 42/2021**

Recife, 18 de setembro de 2021

ASSUNTO: Trata-se de atualização das orientações para a investigação da Síndrome de Trombose e Trombocitopenia (TTS) referente à vacinação contra a covid-19 no estado de Pernambuco

1. INTRODUÇÃO

Os casos de trombose com síndrome de trombocitopenia (TTS) em pessoas que utilizaram o imunizante da AstraZeneca/Oxford foram relatados por vários países europeus e Austrália, dentro de um período de 30 dias após a vacinação (4 e 30 dias), numa incidência de 1 caso para 100 mil doses aplicadas. Além desta, a TTS foi relada nos Estados Unidos com a vacina Janssen.

A TTS consiste em uma síndrome rara de trombose que afeta pessoas de ambos os sexos e de todas as idades. 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.

Considerando a necessidade de monitoramento dos eventos adversos pós-vacinação e a segurança das vacinas contra a covid-19 em uso no Brasil, pelo Programa Estadual de Imunizações (PEI-PE), sobretudo os eventos tromboembólicos, considerados como eventos adversos de interesse especial (EAIE);

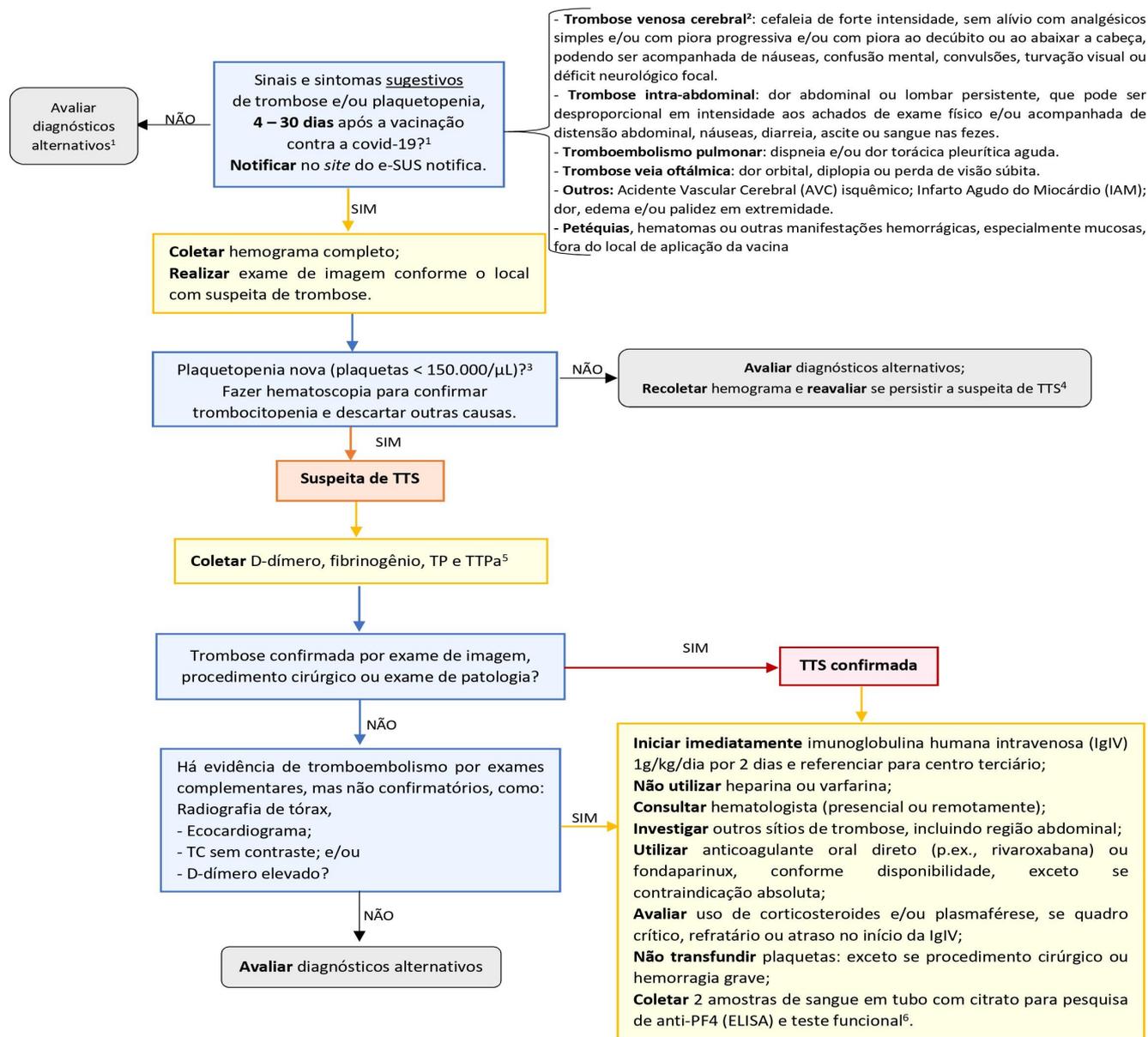
Considerando a Nota Técnica Nº 933/2021 do Ministério da Saúde, que trata das orientações para investigação da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia no contexto da vacinação contra a covid-19;

O Programa Estadual de Imunizações (PEI-PE) atualiza as orientações para a investigação da Síndrome de Trombose e Trombocitopenia (TTS) referente à vacinação contra a covid-19 no estado de Pernambuco.

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. Sendo que a plaquetopenia deverá idealmente ser confirmada por microscopia.

Figura 1 - Fluxograma de Investigação de Casos Suspeitos de Síndrome de Trombose Com Trombocitopenia (TTS).



¹Os casos de TTS reportados ocorreram após a utilização de vacinas de vetor adenoviral (AstraZeneca/Fiocruz e Janssen), geralmente de 4 – 30 dias após a vacinação. Entretanto, por se tratar de uma síndrome cujo conhecimento está em construção, recomenda-se a investigação de casos potenciais após a utilização de outras vacinas COVID-19 e/ou com intervalo de ocorrência após a vacinação menor que 4 dias ou acima de 30 dias.

²Pode-se apresentar tardiamente como hemorragia intracerebral. Suspeitar na ocorrência de indivíduos sem fatores de risco para AVC hemorrágico ou com localização sugestiva de extravasamento venoso.

³Preferencialmente confirmada por análise de esfregaço por microscopia ou se presença de manifestação hemorrágica fora do sítio de aplicação da vacina. O esfregaço sanguíneo não apresenta alterações morfológicas na TTS – sua presença indica diagnósticos alternativos.

⁴Especialmente em caso de trombose em sítios atípicos - como trombose venosa cerebral, trombose esplâncica (v. mesentérica, v. porta, v. esplênica, v. hepática), v. oftálmica ou trombose arterial em indivíduos sem fatores de risco – ou na presença de queda significativa (>30%) de plaquetas e, especialmente, se >50%.

⁵D-dímero > 4x/normal (>2.000 ng/ml) ou fibrinogênio < 150 mg/dl são sugestivos de TTS

⁶Coletar 2 amostras de sangue em tubo de citrato, volume conforme indicado no tubo, preferencialmente antes do início do tratamento; porém não se deve aguardar o resultado do exame anti-PF4 para iniciar a terapia. Temperatura de transporte: em até 48 horas de armazenamento, refrigerado de 2-8°C. Após 48h, centrifugar, separar o plasma e congelar apenas o plasma em temperatura igual ou inferior a -20°C para pesquisa de anticorpos anti-heparina/PF4 e para demais testes funcionais, devendo ser transportada em temperatura que a mantenha congelada. Em caso de coleta após o início de tratamento, especificar o tratamento instituído e descrever se o indivíduo fez uso de heparina nos últimos 100 dias.

Fonte: Nota Técnica Nº 933/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, 2021.

Nota: Os anticorpos contra o fator plaquetário 4 (anti-PF4) foram incluídos em definições de casos para identificação de pacientes para tratamento, devendo ser coletados nos casos já confirmados de TTS.

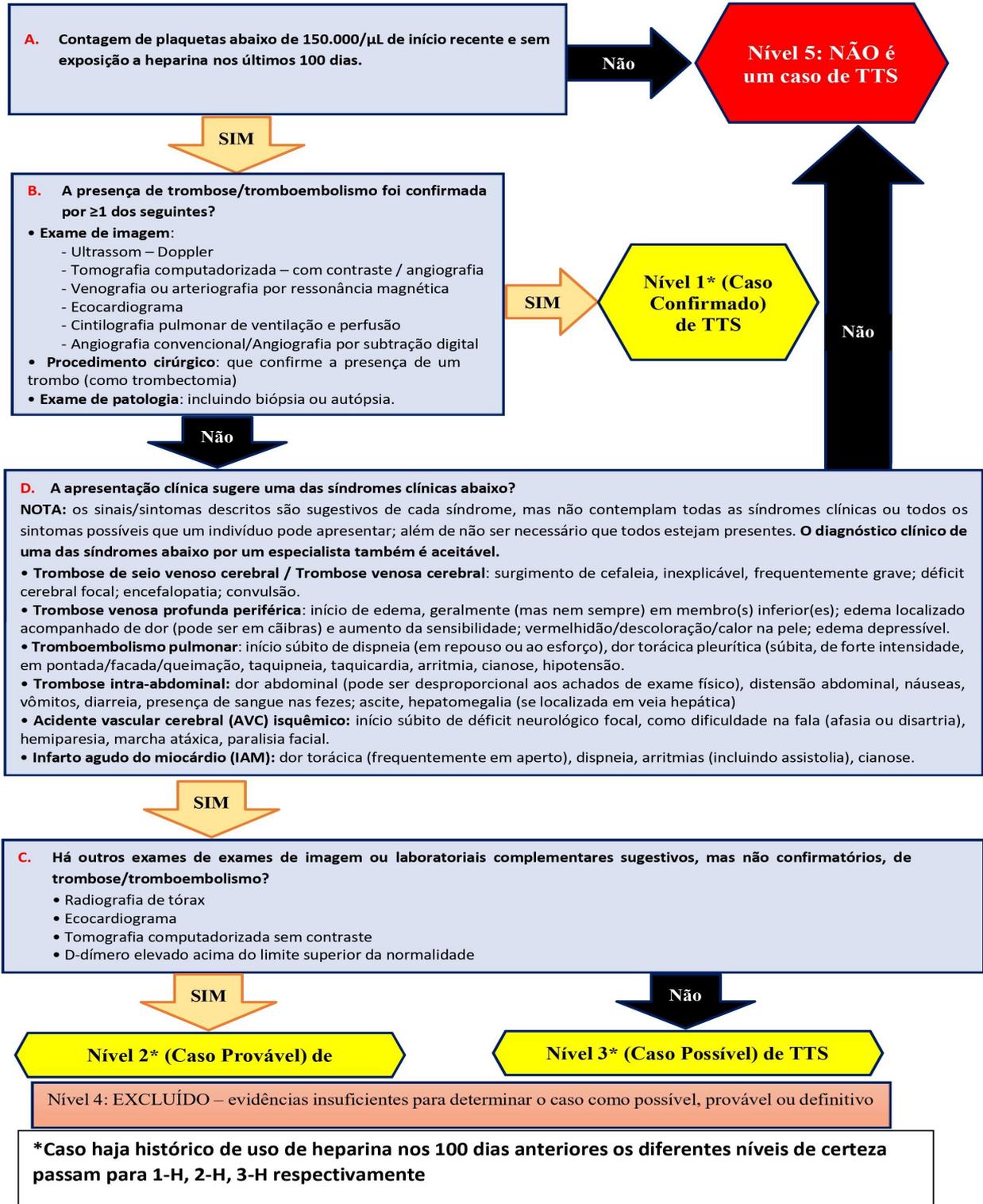
3. DEFINIÇÃO DE CASOS PARA INVESTIGAÇÃO DA SÍNDROME DE TROMBOSE COM TROMBOCITOPENIA (TTS)

A seguir, apresenta-se as atualizações das definições de casos para fins de vigilância de EAPV.

- Os casos de TTS incluem qualquer paciente apresentando: trombose venosa ou arterial aguda E novo surgimento de plaquetopenia (confirmados pelas definições de trombocitopenia e trombose da Brighton Collaboration (BC), conforme **Figura 2**.
- A plaquetopenia ou trombocitopenia é definida por uma contagem de plaquetas abaixo que 150.000/μL.

- O nível 1 de certeza de plaquetopenia exige confirmação por esfregaço ou presença de sinais e sintomas de sangramento. A confirmação pela análise do esfregaço sanguíneo visa excluir a presença de agregados plaquetários levando a medição falsamente reduzidas.
- O nível 2 de certeza de plaquetopenia é quando não foi realizada a confirmação pelo esfregaço ou sintomatologia de sangramento.
- Qualquer um dos níveis de certeza de trombocitopenia, nível 1 e 2, é suficiente para satisfazer a condição de “trombocitopenia” para a definição de casos de TTS.
- 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. **(Quadro 1)**
- 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)**

Figura 2 - Algoritmo para identificação e definição de casos da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS).



Fonte: Nota Técnica Nº 933/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, 2021. Algoritmo adaptado da Brighthon Collaboration (BC).

- Os casos de 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.

Quadro 1 – Critérios para a classificação de acordo com o nível de certeza para Trombose.

<p>Nível 1 de certeza diagnóstica: caso CONFIRMADO</p> <p>Contagem de plaquetas inferior a 150.000/uL e sem histórico de recebimento de heparina nos últimos 100 dias.</p> <p>E</p> <p>Achados de exames de imagem, cirúrgicos ou de patologia consistentes com trombose/tromboembolismo.</p> <p>Incluem qualquer um dos seguintes, dependendo da localização da lesão:</p> <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 <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procedimento que confirme a presença de um trombo (p. ex., trombectomia) <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exame de patologia consistente com trombose/tromboembolismo, incluindo biópsia ou autópsia
<p>Notas: O nível 1 de certeza é independente de achados clínicos ou da presença de fatores de risco.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • D-Dímero elevado acima do limite superior da normalidade para a idade; • TP, TTPa encurtados - abaixo do limite inferior da normalidade para a idade.
<p>Nível 1-H: Critérios de caso da 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.</p>

<p>Nível 2 de certeza diagnóstica: caso PROVÁVEL</p> <p>Contagem de plaquetas inferior a 150.000/uL e sem histórico de recebimento de heparina nos últimos 100 dias.</p> <p>E</p> <p>Apresentação clínica consistente com evento de trombose ou tromboembolismo, incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes clínicas específicas: • Trombose venosa profunda (TVP) – os sintomas vão depender da localização da trombose, por exemplo: <ul style="list-style-type: none"> • 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 2-H: Critérios de caso da 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 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.

Nível 3-H: Critérios de caso da 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.

4. PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DA SÍNDROME DE TROMBOSE COM TROMBOCITOPENIA (TTS) – ANTI-FP4 E TESTE FUNCIONAL

• COLETA E ENVIO DAS AMOSTRAS

- As amostras devem ser coletadas na unidade de atendimento do caso ou internação, preferencialmente, antes do início da terapia (infusão de imunoglobulina) da TTS. Caso não seja possível, a coleta deve ser realizada mesmo após o início do tratamento.
- O profissional de saúde responsável pelo paciente deverá informar a vigilância epidemiológica municipal sobre a investigação do caso, informar ao LACEN local sobre o envio das amostras e realizar notificação do caso no sistema e-SUS notifica.
- O envio das amostras ao LACEN é de responsabilidade dos municípios seguindo os fluxos já estabelecidos para as demais investigações.
- A interlocução entre a unidade que coleta a amostra e o LACEN é de responsabilidade da vigilância epidemiológica estadual.

• Coleta e tipo de amostra

- Coletar amostras de sangue em tubos contendo citrato de sódio (tampa azul), com volume adequado para cada tipo de tubo, antes do início do tratamento.
- Sugere-se a coleta de no mínimo 2 frascos contendo 4,5 ml cada, optando-se pelo maior tubo disponível.

- Identificar o tubo com etiqueta adesiva, com nome completo do paciente, data de nascimento e data da coleta da amostra.
- Os tubos devem ser acompanhados do FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DA TTS – ANTI-PF4 E PROVAS FUNCIONAIS. (**Anexo**)
- **Manuseio das amostras antes do envio**
- A amostra deverá ser centrifugada antes de encaminhada ao LACEN/PE;
- A amostra deve ser processada conforme descrição abaixo:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Centrifugar a 1700 g por 10 minutos ou 1500 g por 15 minutos (aproximadamente 3.500 rpm) de modo a separar bem o plasma das hemácias, segundo as normas do Ministério da Saúde para a realização de testes de hemostasia. |
|---|

- **As Amostras serão encaminhadas do LACEN/PE para o Hemorio.**
- **Os resultados dos exames, tão logo estejam concluídos, serão disponibilizados pelo Hemorio.**

5. 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:
 - Cefaleia intensa (que pode piora na posição deitada ou ao inclinar para frente, ou ainda estar associada com náuseas e vômitos)
 - Alteração visual e hemiparesias
 - Dor abdominal persistente
 - Sangue nas fezes
 - Dor torácica, dispneia
 - Edema localizado em membro inferior ou dor abdominal persistente.
- A presença desses sinais e sintomas descritos, 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.
- É essencial a presença **concomitante de plaquetopenia** para a caracterização da síndrome.

5.1 Para o adequado manejo da TTS algumas medidas são recomendadas baseadas na fisiopatologia identificada e na sua semelhança com a HIT.

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

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Não utilizar heparina, inclusive em flushes. |
| <ul style="list-style-type: none"> • 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. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Discutir o caso com especialista – hematologista ou especialista em trombose e hemostasia (pessoalmente, virtualmente, por telefone). |
| <ul style="list-style-type: none"> • 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 endovenosa na dose de 1g/kg/dia, por 1 a 2 dias, especialmente em casos de trombozes graves ou com plaquetopenia intensa.
- 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 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 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)

6. CONDULTAS EM RELAÇÃO À IMUNIZAÇÃO

- Para os indivíduos que receberam a primeira dose da vacina contra a covid-19 que utiliza vetor viral (AstraZeneca ou Janssen) e apresentaram um episódio de trombose venosa ou arterial maior associado à plaquetopenia, está **contraindicada** a aplicação da segunda dose da mesma vacina.
- Nesse caso, poderá ser administrada uma vacina contra a covid-19 de outra plataforma (CoronaVac ou Pfizer-BioNTech) para completar o esquema vacinal.
- A segunda dose deverá ser administrada no intervalo previamente aprazado, respeitando o intervalo adotado para o imunizante utilizado na primeira dose.
- As vacinas de vetor viral (AstraZeneca ou Janssen) não são contraindicadas em indivíduos com histórico de trombose ou trombofilias que não tenham sido associadas com plaquetopenia.

7. CONCLUSÃO

Os profissionais de saúde deverão ficar atentos aos sinais e sintomas de trombose ou tromboembolismo associado a plaquetopenia e orientar os indivíduos a necessidade de atendimento médico caso apresentem sinais e sintomas, para uma investigação e manejo adequados.

Além disso, é importante orientar a população que os benefícios da vacinação contra a covid-19 que utilizam plataforma de vetor viral superam em muito os riscos potenciais para quem for recebê-las. A vacina é a forma mais efetiva para prevenir a covid-19, reduzindo os riscos de hospitalização e morte.

8. REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Nota técnica Nº 933/2021-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



Documento assinado eletronicamente por **Ana Catarina de Melo Araújo**, em 20/09/2021, às 08:09, conforme horário oficial de Recife, com fundamento no art. 10º, do [Decreto nº 45.157, de 23 de outubro de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.pe.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **17107010** e o código CRC **5FAED9A0**.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO

Rua Dona Maria Augusta Nogueira, 519, - Bairro Bongi, Recife/PE - CEP 50751-530, Telefone:

