

Hematologia na COVID-19

Equipe INGOH de Hematologia

Mireille Guimarães Vaz de Campos
(CRM-GO: 12406/RQE: 22965) ^{1,2}

Carolina Castro Pedrosa
(CRM-GO: 10925/RQE: 7170) ^{1,3}

Ferdinando César Batista Ribeiro
(CRM-GO: 9948/RQE: 6355) ¹

Ketlin Vasconcelos Pinheiro
(CRM-GO: 10229/RQE: 4882) ¹

Renata Zanzoni Marra
(CRM-GO: 9090/RQE: 4270) ^{1,4}

Rodrigo Brum Von Kriiger
(CRM-GO: 12759/RQE: 8026) ^{1,5}

Yuri Vasconcelos Pinheiro
(CRM-GO: 10219/RQE: 4883) ¹

1. INGOH - Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia - Goiânia - Goiás

2. UNRV - Universidade de Rio Verde - Aparecida de Goiânia - Goiás

3. HDI - Hospital de Doenças Tropicais Dra. Anuar Assad - Goiânia - Goiás

4. Santa Casa de Misericórdia de Goiânia - Goiânia - Goiás

5. HUGO - Hospital Estadual de Urgências Governador Otávio Lage de Siqueira - Goiânia - Goiás

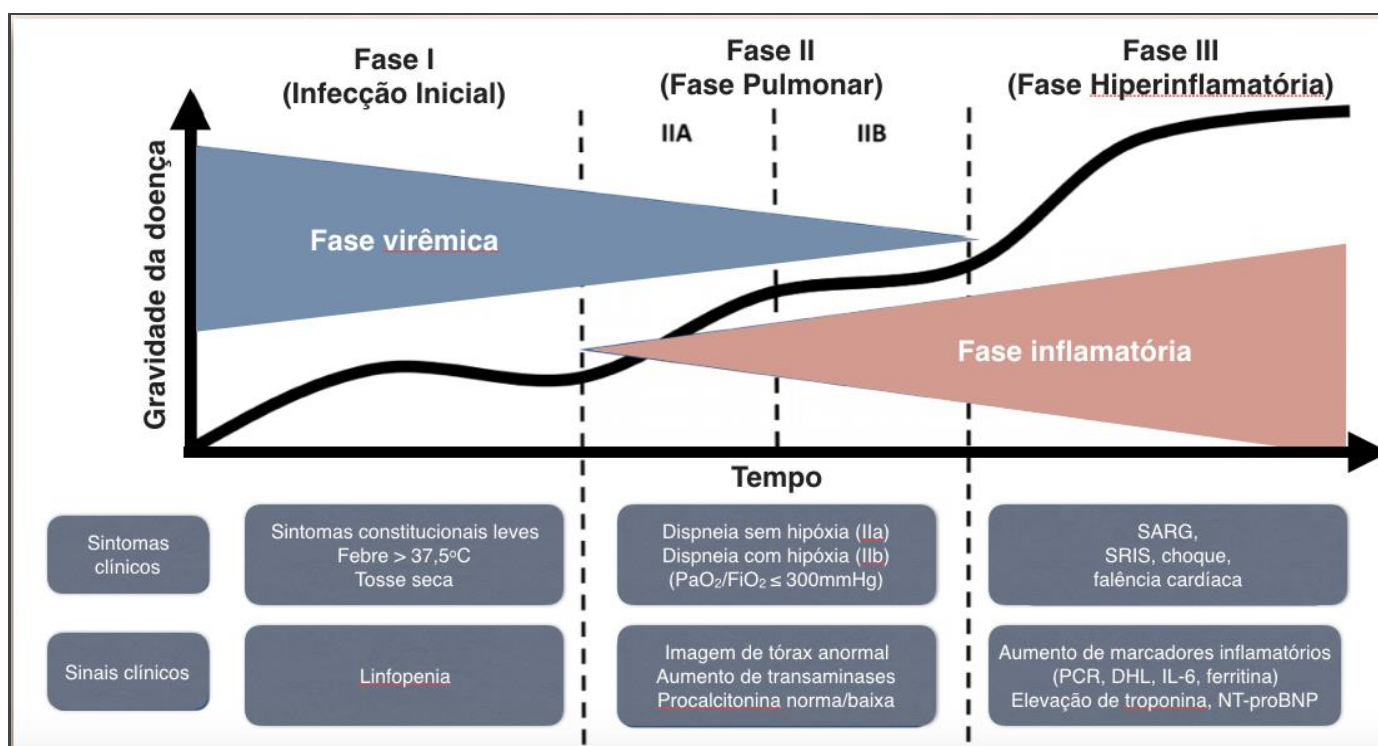
O INGOH e sua equipe de hematologistas recomendam que:

- 1. Pacientes com COVID-19 (confirmada ou suspeita) devem ser classificados clinicamente** 3
- 2. Deve-se considerar o uso de Plasma Convalescente com pacientes com doença classificada como caso grave ou crítico** 4
- 3. Pacientes com COVID-19 devem ser considerados como de alto risco para eventos tromboembólicos.** 5
- 4. Exames de D-dímero e outros testes de hemostasia devem ser solicitados e repetidos conforme classificação clínica.** 6
- 5. Deve-se usar anticoagulantes conforme classificação clínica.** 7

1. Classificação clínica COVID-19

Classificação	Critérios	Classificação de Siddiq et al ³
Assintomático	Ausência de sintomas	-
Caso Leve	Febre < 38°C Com/sem tosse Sem dispneia ou doença crônica Sem imagem de pneumonia	I (Infecção inicial)
Caso Moderado	Febre Sintomas respiratórios Imagem pulmonar de pneumonia	Ila (Fase Pulmonar)
Caso Grave	Frequência respiratória > 30irm SatO ₂ < 93% PaO ₂ /FIO ₂ < 300 Infiltrado pulmonar com rápida progressão (> 50% em 24-48h)	Ilb (Fase Pulmonar)
Caso Crítico (UTI)	Insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica Choque séptico Insuficiência de múltiplos órgãos	III (Fase Hiperinflamatória)

Modificado de Zu et al¹, FDA² e Siddiq et al³ (2020)



Traduzido de Siddiq et al³ (2020)

Referências:

- ZU ZY, JIANG MD, XU PP, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China** [published online ahead of print, 2020 Feb 21]. Radiology. 2020;200490. doi:10.1148/radiol.2020200490
- FDA. **Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma**. Disponível em; <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma#Patient%20Eligibility>. Visitado em junho de 2020.
- SIDDIQI HK, MEHRA MR. **COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal**. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012.

2. Plasma convalescente na COVID-19

Quando é indicada a terapia?

- **Pacientes com doença classificada como caso grave ou crítico**
- A dose é de **1-2 UI de plasma** (habitualmente 2UI). Pode ser repetido semanalmente em pacientes classificados como caso crítico (até 4x).
- Quanto mais precoce, melhores os resultados.
- Esse tratamento foi estudado em outras pandemias (Ebola, influenza e outros tipos de coronavírus) e alguns relatos mostram um benefício razoável, com taxa de óbito de 12,4% x 24,4% (casos tratados x controle retrospectivo)¹
- É parecido com uma transfusão de plasma habitual, utilizando o acesso venoso disponível (periférico ou central), que deve, de preferência, ser exclusivo para infusão do hemocomponente
- Recomenda-se monitorização rigorosa na 1ª hora após transfusão, mantendo-se vigilância nas primeiras 24h, para identificação de reações transfusionais.
- Apesar de não ser contraindicado, o uso como medida heroica em pacientes com choque séptico e falência de múltiplos órgãos, pode haver dificuldade em diferenciar as reações adversas da terapia da evolução natural da doença.
- Recomenda-se monitorizar provas inflamatórias, D-dímero, contagem de linfócitos, RT-PCR e sorologia com titulação de IgG/IgM, exame radiológico de pulmão (preferencialmente TC de tórax) pelo menos a cada 7 dias.

Como funciona?

- Baseia-se em método passivo de imunização, onde anticorpos anti-SARS-CoV-2 de um doador já recuperado são transferidos para o paciente com doença ativa, ou seja, ajuda a reduzir replicação viral.
- experiências anteriores demonstram redução:
 - da carga viral no trato respiratório,
 - da resposta mediada por citocinas,
 - da mortalidade

Riscos da terapia

- Riscos habituais de transfusão de plasma (transmissão de patógenos, incompatibilidade sanguínea, reações alérgicas, sobrecarga de volume, lesão pulmonar à transfusão - TRALI)
- Atenuação de resposta imune (paciente pode não ser capaz de produzir anticorpos de proteção a longo prazo)
- ADE: Intensificação (aprimoramento) dependente de anticorpos, também conhecido como aprimoramento imune. É um fenômeno no qual a ligação de um vírus a anticorpos não neutralizantes aumenta sua entrada nas células hospedeiras e, às vezes, também sua replicação.
- Em estudo de segurança transfusional publicado pela Mayo Clinic², onde foram avaliados 5000 pacientes que receberam plasma convalescente, foi identificada 0,08% de mortalidade nas 4 horas seguintes à transfusão, 0,14% de sobrecarga de volume, 0,22% de TRALI e 0,06% de reações anafiláticas).

Estratégia para captação de doadores

- **Após confirmação do diagnóstico de um paciente, oriente-o a ser doador (precisamos de doadores!).**
- Podem doar homens e mulheres nulíparas (entre 18-60 anos) com doença controlada e sem sintomas há 14 dias.
- É necessário ter boas condições de acesso venoso.
- O paciente passará por entrevista padrão do banco de sangue, coleta de exames que incluirá a sorologia e RT-PCR. Somente serão convocados os pacientes com altos títulos de anticorpos.
- O plasma é coletado por procedimento de aférese.
- O doador poderá doar 1x/ semana (máximo de 4 doações em 2 meses)

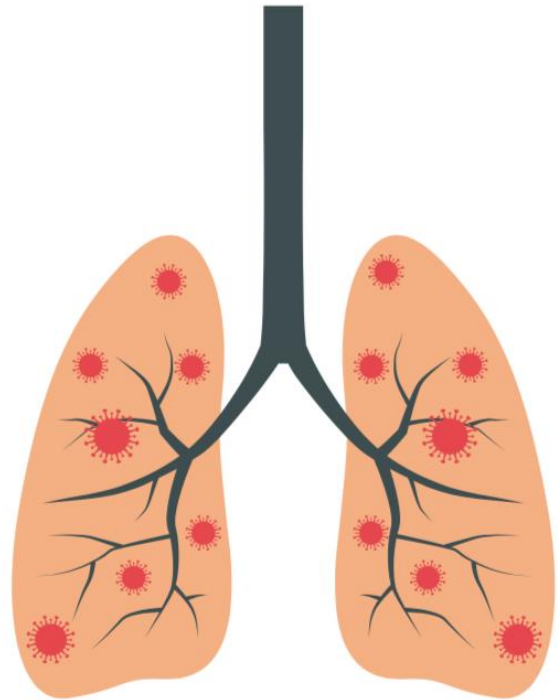


Referências:

1. LIU STH, LIN H-M, BAINE I et al. **Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study.** MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236>. this version posted May 22, 2020.
2. JOINER M, DELISA FAIRWEATHRE, SENEFFELD J, et al. **Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients** | medRxiv <https://t.co/3ROBoW2C9l>. This article is a preprint and has not been peer-reviewed. Visitado em maio de 2020.

3. Risco tromboembólico (TEV) na COVID-19

- **Existe alto risco de TEV, principalmente tromboembolismo pulmonar (TEP), sempre considere este diagnóstico em pacientes com COVID.**
- Risco acumulado é de 20-23% de TEP (cerca de 30% de TEV total) entre pacientes em UTI com COVID-19 (aumento de 6x em relação a paciente em UTI por outras causas ou por SRAG por influenza)^{1,2}
- A coagulopatia induzida por COVID-19 parece ser mais pró trombótica que hemorrágica, com evidências crescentes de eventos tromboembólicos venosos/arteriais³
- Tente **confirmar todos os casos suspeitos de TEP com angiotomografia de tórax (AngioTC)**, mas:
 - Nos casos onde mover um paciente grave para fazer AngioTC seja um problema! Se houver suspeita, tente fechar diagnóstico com
 - quadro clínico (descompensação respiratória súbita),
 - associado a sinais indiretos:
 - hipertensão cardíaca direita (Ecocardiograma)
 - trombose venosa profunda (TVP) observada doppler de mmii.³
 - Pode-se indicar anticoagulação com dose terapêutica em casos suspeitos sem confirmação diagnóstica, se esta não for possível (este paciente deve manter anticoagulante por pelo menos 3 meses).²



Referências:

1. CONNORS JM, LEVY JH. **COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation** [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Blood*. 2020;blood.2020006000. doi:10.1182/blood.2020006000.
2. BARNES GD, BURNETT A, ALLEN A, et al. **Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum** [published online ahead of print, 2020 May 21]. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1-10. doi:10.1007/s11239-020-02138-z.
3. BARRETT CD, MOORE HB, YAFFE MB, MOORE EE. **ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment** [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14860. doi:10.1111/jth.14860.

4. D-dímero e outros testes de hemostasia

Testes de hemostasia

Classificação	Testes de Hemostasia
Assintomático	-
Caso Leve	-
Caso Moderado	Na admissão, se fatores de risco*
Caso Grave	Na admissão Repetir a cada 3 dias (diariamente se piora dos parâmetros)
Caso Crítico (UTI)	Na admissão Repetir diariamente

Testes: Hemograma, TAP, TTPa, D-dímero e fibrinogênio
Sugestão baseada principalmente na opinião de especialistas.

* Fatores de risco:

- qualquer grau de imobilização
- doenças crônicas pulmonares, cardiológicas, oncológicas,
- obesidade (IMC>30),
- tabagismo,
- idade maior que 65 anos,
- história de TEV prévio,
- profissional de saúde (alta carga virêmica).



D-dímero

Não deve ser usado isoladamente para definir TEV (tromboembolismo venoso).

COVID-19 grave na apresentação com Coagulopatia associada a Sepse (SIC, com pontuação > 4) ou D-dímero elevado >6x limite superior do normal tem redução da mortalidade quando tratada com doses profiláticas de enoxaparina/HNF.¹

Coagulopatia na COVID com alteração de testes de coagulação²

Utilize a Tabela 1 para classificar a coagulopatia.

Se o paciente estiver sem sangramento, com plaquetas $\geq 50.000/mm^3$ e TAP com RNI < 1,5, é possível manter anticoagulação.

Se TTPa alterado, deve-se solicitar anticoagulante lúpico. Se este vier positivo, o maior risco é de trombose.

Serão poucos os casos, procure discutir caso a caso com o hematologista.

Tabela 1: Classificação de coagulopatias associadas a sepse (ISHT)

Item	Score	CIVD instalada ^A	CIS ^B
Contagem de plaquetas (/mm ³)	2	≤ 50.000	< 100.000
	1	50-100.000	100-150.000
D-dímero	3	Aumento importante	-
	2	Aumento moderado	-
TAP(RNI)	2	≥ 6 seg	(> 1,4)
	1	3-6 seg	(1,2-1,4)
Fibrinogênio (g/mL)	1	< 100	-
Escore SOFA	2	-	≥ 2
	1	-	1
Total		≥ 5	≥ 4

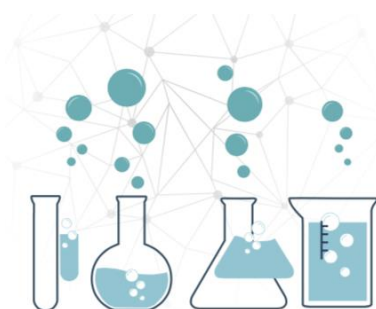
A: CIVD instalada segundo ISHT (Sociedade Internacional de Hemostasia e Trombose);
B: CIS: coagulopatia induzida por sepse;
TAP: Tempo e atividade de protrombina; RNI: razão de normatização internacional;
SOFA: "Sequencial – Orgânica – Falência – Avaliação": o escore de SOFA resulta da soma de 4 critérios: respiratório, cardiovascular, hepático e renal), pode ser acessada na calculadora no seguinte link da Sociedade Brasileira de Medicina Intensiva: <http://www.medicinaintensiva.com.br/sofa.html>

Tabela adaptada e traduzida³

Referências:

- CONNORS JM, LEVY JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. Blood. 2020;blood.2020006000. doi:10.1182/blood.2020006000
- BARRETT CD, MOORE HB, YAFFE MB, MOORE EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. J Thromb Haemost. 2020;10.1111/jth.14860. doi:10.1111/jth.14860
- IBA T, LEVY JH, WARKENTIN TE, THACHIL J, VAN DER POLL T, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the ISHT. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost. 2019;17(11): 1989-1994.
- CUKER A, PEYVANDI F, LEUNG L, TIRNAUER JS. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. In Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (acesso em maio de 2020).

5. Orientações sobre uso de anticoagulantes na COVID-19



Paciente sem TEV*	8
Paciente com TEV* atual ou pregressa	9
Indicação de uso de anticoagulantes domiciliar após alta	10
Situações especiais	11
Complicações	12
Uso de trombolíticos	14



* TEV: tromboembolismo venoso (diagnóstico confirmado ou presumido)

Paciente com TEV* atual ou progressa

Usar dose plena de anticoagulante

Enoxaparina

1 mg/kg SC 2x/dia
(alternativa 1,5 mg/Kg 1x/dia)

Heparina (HNF)

em bomba de infusão (ajustar para relação do TTPa entre 1,5-2,5 o valor controle) a usar esta opção nas indicações clássicas de uso de trombolítico

Fondaparinux SC 1x/dia, conforme peso

5 mg: 50 kg
7,5 mg: 50 – 10 kg
10 mg: 100 kg

- Todo paciente com COVID-19 tem alto risco de TEV e deve-se tentar confirmar o diagnóstico com sinais diretos (AngioTC) ou associando dados clínicos e complementares (ECO, Doppler de mmii)

- **Associar compressão pneumática intermitente.**

- **Considerar trombolítico em pacientes com instabilidade hemodinâmica.**

- **ATENÇÃO: Verificar a continuidade do tratamento após alta nas seções seguintes** (basicamente se procede como em uma TEV habitual com tratamento por pelo menos 3 meses e acompanhamento médico especializado).

Referências:

- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [published correction appears in Chest. 2008 Aug;134(2):473]. Chest. 2008;133(6 Suppl):141S-159S. doi:10.1378/chest.08-0689
- Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. Blood Adv. 2018;2(22):3257-3291. doi:10.1182/bloodadvances.2018024893.
- Terra-Filho M, Menna-Barreto SS. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar. J Bras Pneumol. 2010;36(Supl. 1):S1-68.

a. Orientações sobre administração de Heparina não fracionada (HNF) em dose plena ^{1,2,3}

Endovenoso: dose em bolus, seguida de infusão EV contínua ajustado para manter a relação do TTPa no alvo terapêutico

Preparação da diluição endovenosa HNF:

- SFO,9% 99 mL + heparina 5.000 UI (1 mL);
- Neste exemplo:
 - 100 mL = 5.000 UI;
 - 1 mL = 50 UI;
 - 1 µgt/min = 1 mL/h = 50 UI/h;
 - 25 µgt/min = 1.250 UI/h = 30.000 UI/dia.

Subcutâneo: dose inicial 17.500 (250/kg) UI SC a cada 12 h, com ajustes de TTPa

- Pode ser administrada por via EV contínua ou SC intermitente. A melhor forma em pacientes hospitalizados é a EV contínua em bomba de infusão, controlando-se o TTPa a cada 6 h.

- **Atenção:** O valor normal do TTPa corresponde (conforme o reagente) a 20-30 s, com média de 25s; assim 1,5 e 2,5x a média do controle correspondem a um TTPa de 37,5-62,5 s, com limite superior terapêutico entre 70-80 s e valor crítico > 100-150s.

- A HNF tem ação anticoagulante imediata e uma meia-vida biológica de cerca de 30 min após uma dose única de 25 UI/kg, de 60 min após 100 UI/kg (nível terapêutico) e de 150 min após 400 UI/kg.

- A relação dose-resposta não é linear, necessitando de controle laboratorial frequente.

- Resistência à heparina: quando há necessidade de doses >40.000 UI/dia para se obter TTPa terapêutico. Nesses casos, é mais seguro avaliar a ação anticoagulante pelos níveis de anti-Xa, ou usar HBPM.

Tabela 2: Protocolo sugerido de ajuste de dose de HNF em infusão contínua

TTPa (segundos)	Dose em bolus (UI/Kg)	Suspender infusão (min)	Dose de infusão ml/h (UI/24h)	Tempo do próximo TTPa (h)
Dose inicial	5.000 (80UI/Kg)	0	25 (± 30.000)	6
< 50 seg	5.000 (80UI/Kg)	0	+ 3 (+ 2.880)	6
50-59	-	0	+ 3 (+ 2.880)	6
60-85	-	0	0	Próxima manhã
86-95	-	0	-2 (-1.920)	Próxima manhã
96-120	-	30	-2 (-1.920)	6
>120	-	60	-4 (-3.840)	6

Paciente sem TEV*

Classificação	Anticoagulação	Doses recomendadas	Quanto tempo?
Assintomático	*	-	-
Caso Leve	*	-	-
Caso Moderado ^A	Dose profilática em todos os internados. Ponderar risco/benefício naqueles não internados, com fatores de risco ^C	<u>Enoxaparina</u> 40mg SC 1x/dia <u>Heparina (HFN)</u> 5.000 UI SC 8/8h <u>Rivaroxabana</u> 10mg VO 1x/dia (30 dias)	Pelo menos 7-14 dias (se DOAC - 30 dias)
Caso Grave ^B	Dose profilática em todos os pacientes.	<u>Enoxaparina</u> 40mg SC 1x/dia <u>Heparina (HFN)</u> 5.000 UI SC 8/8h	Pelo menos 7-14 dias após a alta ou enquanto durar imobilização (se DOAC - 30 dias)
Caso Crítico (UTI)	Dose intermediária em todos os pacientes Associar compressão pneumática intermitente	<u>Enoxaparina</u> 40 mg SC (ou 0,5 mg/kg) SC 2x/dia, <u>Heparina (HNF)</u> 7.500UI SC 8/8h	Pelo menos 7-14 dias após a alta ou enquanto durar imobilização (se DOAC - 30 dias)

* Não, a não ser que tenha indicação prévia; DOAC: anticoagulantes de ação direta (aqui só a rivaroxabana vem sendo recomendada pelas sociedades internacionais). A. Pacientes que tenham diagnóstico de doença crítica e que retornam à classificação de doença grave, devem receber profilaxia conforme estabelecido para doença grave.¹ Em pacientes ambulatoriais em outras situações clínicas (que não a COVID-19), com fatores de risco para TEV (por exemplo, imobilidade, lesão leve, doença, infecção), a ASH (Sociedade Americana de Hematologia) sugere não usar a profilaxia para TEV. B. O painel da ASH sugere o uso de HNF, HBPM ou fondaparinux em todos os pacientes gravemente enfermos, independente da COVID-19. Entre esses, sugere-se HBPM ou fondaparinux em vez da HNF. Essas recomendações também se aplicam a pacientes com AVC e que usam profilaxia.

C. Fatores de risco:

- qualquer grau de imobilização
- doenças crônicas pulmonares, cardiológicas, oncológicas,
- obesidade (IMC>30),
- tabagismo,
- idade maior que 65 anos,
- história de TEV prévio,
- profissional de saúde (alta carga virêmica).

Obs.:

Não existem recomendações sistematizadas na COVID-19 ou estudos publicados em todas as situações. *As sugestões aqui colocadas são baseadas principalmente na opinião de especialistas.* Todos os estudos avaliaram apenas doentes críticos. Muitos desses estudos ainda apresentaram altas taxas de TEV mesmo em uso de anticoagulação profilática. Existem estudos em andamento, que podem mudar as recomendações aqui colocadas, a qualquer momento.

* TEV: tromboembolismo venoso (diagnóstico confirmado ou presumido)

Referências:

- CONNORS JM, LEVY JH. **COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation** [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Blood*. 2020;blood.2020006000. doi:10.1182/blood.2020006000
- BARNES GD, BURNETT A, ALLEN A, et al. **Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum** [published online ahead of print, 2020 May 21]. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1-10. doi:10.1007/s11239-020-02138-z
- BARRETT CD, MOORE HB, YAFFE MB, MOORE EE. **ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment** [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14860. doi:10.1111/jth.14860
- CUKER A, PEYVANDI F, LEUNG L, TIRNAUER JS. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability**. In Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (acesso em maio de 2020).

Indicação de uso de anticoagulantes domiciliar após alta

Durante internação o uso foi	O que fazer na alta?	Se a opção for anticoagulação, usar
Terapêutico (dose plena) ^{A,B}	Manter anticoagulação 3 meses naqueles não confirmados (mas alta suspeita de TEV) e analisar os achados para decidir para os demais (3-12m)	Manter heparina ou derivados por 7 dias (a partir do diagnóstico): - Enoxaparina 1 mg/kg SC 2x/dia (alternativa 1,5 mg/Kg 1x/dia) - Heparina (HNF) 10.000 UI SC 12/12 h A seguir trocar por: - <u>Rivaroxabana</u> 15mg VO 12/12 horas por 3 semanas após o diagnóstico, seguido de 20mg VO 1x/dia (ingerir após refeição) - <u>Apixabana</u> 5mg VO 12/12 horas - <u>Edoxabana</u> 60mg VO 1x/dia - <u>Dabigatrana</u> 150mg 12/12h - <u>Varfarina</u> : iniciar medicação concomitante ao uso de heparina ou derivados (suspender heparina somente após 7 dias de tratamento concomitante e RNI > 2,00 em duas medidas consecutivas).
Profilático (dose profilática ou Intermediária) ^C	Pesar riscos/benefícios individualmente. Se optado por fazer, manter pelo menos 7-14 dias ou enquanto durar imobilização (se DOAC - 30 dias)	<u>Enoxaparina</u> 40mg SC 1x/dia 7-14 dias <u>Rivaroxabana</u> 10mg VO 1x/dia por até 30 dias (não há recomendação de outras opções de DOACs nesses casos)

A. Se uso prévio, manter duração de tratamento previamente definido. Usar o mesmo anticoagulante da internação e retornar no médico assistente (de preferência hematologista) dentro de 7-14 dias para ajustes da medicação e reavaliação do caso.

B. Se TEV confirmado na internação (para tratamento da COVID-19), encaminhar ao Hematologista ou profissional com experiência em anticoagulação para acompanhamento ambulatorial com relatório e exames comprobatórios (manter por 3-6 meses no mínimo).

C. Diretrizes de prevenção de TEV da ASH (2018) em pacientes clínicos e do Colégio Americano de Pneumologia (2012) para pacientes não cirúrgicos recomendam não estender a profilaxia para TEV além da alta hospitalar. Não há evidências diretas na COVID-19. Pacientes gravemente enfermos podem ter internação prolongada, descondicionamento significativo e síndrome pós-UTI que limita ou atrasa bastante a recuperação total da mobilidade ou do estado de saúde na alta. Além disso, podem receber alta no início de sua recuperação, ainda bastante doentes, para liberar leitos para pacientes mais doentes, durante a pandemia.¹

Referências:

- CONNORS JM, LEVY JH. **COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation** [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Blood*. 2020;blood.2020006000. doi:10.1182/blood.2020006000
- BARNES GD, BURNETT A, ALLEN A, et al. **Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum** [published online ahead of print, 2020 May 21]. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1-10. doi:10.1007/s11239-020-02138-z
- BARRETT CD, MOORE HB, YAFFE MB, MOORE EE. **ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment** [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14860. doi:10.1111/jth.14860
- CUKER A, PEYVANDI F, LEUNG L, TIRNAUER JS. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability**. In Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (acesso em maio de 2020).

Situações especiais



1. Gravidez¹

- Para pacientes grávidas há necessidade de colaboração estreita com GO/anestesia para determinar se há programação de parto ou procedimentos
- Os regimes de dosagem profilática, intermediária e terapêutica têm sido utilizados nessas pacientes por outras indicações sem grandes intercorrências.
- Não usar varfarina e DOACs durante a gestação.
- Não usar DOACs durante amamentação.

2. Cirurgias²

- Considerar uso de HBPM/HNF em todos os pacientes com COVID-19 internados para procedimentos cirúrgicos.

3. Procedimentos

- Cuidado em anestesia peridural e procedimentos.
- Deve-se respeitar última dose de
 - HBPM há pelo menos 12-24h,
 - HNF há pelo menos 2h,
 - DOACs há pelo menos 24-48h.



4. Insuficiência Renal³

- Pacientes com doença renal têm tendências hemorrágicas/trombóticas.
 - Níveis de creatinina sérica não devem ser utilizados como único parâmetro. A estimativa do FG (Filtração Glomerular) é o melhor índice disponível. Na prática, o ajuste das doses é necessário se $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Em 2009, o CKD-EPI - Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration publicou fórmulas mais confiáveis, melhorando o valor preditivo, especialmente em indivíduos com FG entre 60 e $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.
 - Sugere-se o uso adicional de testes (tais como clearance em urina de 12-24h) como testes confirmatórios quando a TFG estimada for menos fidedigna.
 - **Equação CKD-EPI:** $TFG = 141 \times \min(SCR/k, 1)^a \times \max(SCR/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Idade}} \times 1,018^{\text{[se mulher]}} \times 1,159^{\text{[negro]}}$, onde:
 - SCR: creatinina sérica (mg/dL),
 - k: 0,7 (mulheres) e 0,9 (homens).
 - a: -0,329 (mulheres) e -0,411 (homens).
 - min: mínimo de SCR/k ou 1, e
 - max: máximo de SCR/k ou 1.
- Ferramenta online:
https://www.msmanuals.com/medical-calculators/GFR_CKD_EPI-pt.htm
- **Heparina de baixo peso molecular (HBPM):** em doses múltiplas, pode acumular-se e aumentar o risco de hemorragias.
 - $FG < 30 \text{ ml/min}$ a posologia deve ser ajustada: enoxaparina 20 mg/dia, ou 25% a 33% da dose habitual. Os níveis sanguíneos do fator anti Xa devem ser monitorados. Se não houver condições de dosar, utilizar HNF.
 - **DOACs (Anticoagulantes de ação direta)**
 - Se $FG < 50 \text{ ml/min}$
 - Dabigatrana 75mg 12/12h (se FG 15-30)
 - Edoxabana 30mg 1x/dia (se FG 15-50)
 - Apixabana não precisa de ajuste (se $FG > 15$)
 - Rivaroxabana 15 mg 1x/dia (se FG 15-50)
 - Nenhum DOACs está indicado em pacientes com $FG < 15 \text{ ml/min}$ e não existe evidência de uso, especialmente nos estágios mais avançados da DRC.
 - **Varfarina:** Para tratamento ambulatorial de média/longa duração, mas necessita de monitorização frequente, mantendo RNI maior que 2,00 (necessário ponte com heparina até que esse nível seja alcançado). Pesar riscos e benefícios.

Referências:

1. BARNES GD, BURNETT A, ALLEN A, et al. **Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum** [published online ahead of print, 2020 May 21]. J Thromb Thrombolysis. 2020;1-10. doi:10.1007/s11239-020-02138-z
2. CUKER A, PEYVANDI F, LEUNG L, TIRNAUER JS. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability**. In Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (acesso em maio de 2020).
3. ARMAGANIJAN, D; ARMAGANIJAN, LV; STAICO, R. **Terapias anticoagulantes na doença renal crônica**. Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo; 27(3): f:238-l:242, jul.-set. 2017. ID: biblio-875568.

Complicações

A complicação mais temida é o sangramento, mas não devemos nos esquecer que o manejo da isquemia resultante da trombose é, na maioria das situações, mais complexo que o manejo do sangramento.

1. Cuidados para redução do risco de eventos hemorrágicos durante o uso de anticoagulantes

- Evitar usar AAS e AINE durante o uso de dose profilática de anticoagulantes
- Não usar AAS e AINE durante o uso de dose intermediária/plena de anticoagulantes. Pacientes com eventos arteriais (AVC, IAM, trombo intracardíaco e válvulas metálicas em uso prévio de associação de anticoagulante e antiagregante devem manter a associação, porém apresentam maior risco de sangramento)
- Manter pressão arterial em níveis normais (hipertensão arterial está associada a maior risco de sangramento intracraniano em pacientes em uso de anticoagulantes)
- Utilizar bloqueadores de bomba em pacientes com sintomas gástricos.
- Orientar paciente sobre riscos de sangramento se quedas, traumas e cortes.

2. Classificação de sangramento durante anticoagulação²

- Sangramento grande/importante:
sangramento clínica-mente manifesto associado com pelo menos 1 das seguintes características:
 - necessita de hospitalização;
 - necessita transfusão de pelo menos 2 unidades de concentrado de hemácias;
 - sangramento intracraniano, retroperitoneal ou envolvendo cavidade corporal;
 - situação fatal.

3. Medidas para reduzir o risco de pacientes em uso de anticoagulantes durante a pandemia¹

- evitar o uso concomitante de AINE, AAS ou de antiagregantes plaquetários;
- controlar a PA sistêmica;
- avaliar a necessidade de profilaxia de HDA (inibidor de bomba de prótons);
- avaliar periodicamente a função renal e hepática, além do hemograma;
- educar o paciente sobre medidas para evitar cortes, contusões e quedas;
- utilizar materiais educacionais padronizados para pacientes tratados com varfarina;
- transição para um DOAC, se possível
 - Pacientes que não seriam elegíveis para terapia com DOAC antes da pandemia não devem ser transferidos para esta terapia durante a pandemia. Isso inclui (mas não se limita a) pacientes com válvulas cardíacas mecânicas, disfunção grave do fígado ou disfunção renal combinada e/ou interações medicamentosas que impedem o uso seguro do DOAC.
 - A capacidade de obter o DOACs com segurança (inclusive capacidade financeira) é outra consideração importante.
- Monitoramento RNI de intervalo estendido (paciente com RNI estável por 3-6 meses podem ser testados a cada 8-12 semanas).
 - Evitar horários de laboratório ocupados, como segundas-feiras ou manhãs durante a semana.
 - Não há necessidade de jejum para o teste de RNI (orienta-se apenas não ingerir alimentos gordurosos, inclusive derivados de leite, 4h antes da coleta)
 - Uso de máscaras faciais, distanciamento social e boa higiene das mãos antes, depois e durante a visita ao laboratório ou clínica
 - Atendimento de anticoagulados em clínicas "não respiratórias" que não atendem pacientes com sintomas de infecção do trato respiratório superior.
 - Utilizar equipamentos de autoteste, com educação adequada para manejo de dose de acordo com o resultado se possível.
- Pacientes em uso ambulatorial de anticoagulante oral crônico devem ter a medicação substituída por agentes de ação mais curta (HBPM ou HNF) quando inicialmente hospitalizados por COVID-19, se piora clínica, alterações na função renal ou necessidade de procedimentos invasivos (cuidado com portadores de válvulas metálicas).

Complicações (continuação)

4. Reversão de anticoagulação^{3,4,5}

○ Medidas locais devem ser usados em todos os pacientes com sangramento

- Compressão local
- Compressas geladas
- Medidas locais de controle de sangramento habituais, por exemplo:
 - tamponamento de epistaxe nasal,
 - bochecho com água gelada na gengivorragia,
 - tratamento de ITU em hematúria,
 - medidas endoscópicas de controle de sangramento em hemorragias digestivas

○ Considerar risco de trombose e intensidade de sangramento antes de reverter.

○ HNF (Heparina não fracionada)³

- A meia vida da HNF é de cerca de 1- 2h
- Na técnica de infusão contínua, a grande medida é interromper a administração, o que resolve sangramentos pequenos.
- **Sulfato de protamina:** 1 mg de protamina neutraliza 100 UI de HNF. O cálculo deve ser feito com o total de heparina infundida na hora precedente, levando em consideração que a meia-vida da heparina em doses terapêuticas é de 60 min.
 - Se HNF em bomba com 1.000-1.250UI/hora necessitará de 25-30 mg de bolo de pro-tamina IV.
 - Infusão deve ser rápida, entre 10-20 min, dose máxima: 50 mg.
- A neutralização de doses terapêuticas SC e HNF pode requerer infusão prolongada de protamina.

○ HBPM (Heparina de baixo peso molecular)³

- A meia vida da HBPM é de cerca de 5-6h
- **Protamina**
 - Neutraliza 50-60% do efeito da HBPM
 - Se aplicação da enoxaparina for:
 - Menor que 8h: 1mg de protamina para cada 1mg de HBPM
 - 8h-12h: 0,5 mg de protamina para cada 1mg de HBPM
 - Maior que 12h: sem benefício

○ Anticoagulantes de ação direta (DOACs)^{4,5}

- assemelha-se ao manejo de hemorragias relacionada à varfarina:

– Se sangramento for local e de menor magnitude:

- descontinuar a próxima dose
- compressão mecânica
- medidas locais

– Se a hemorragia for grave:

- medidas locais
- suporte clínico (reposição de fluidos, transfusão de glóbulos vermelhos e transfusão de plaquetas se a sua contagem for inferior a 60.000),
- Se dabigatrana, pode-se utilizar hemodiálise.

– Antídotos (se risco iminente de vida)

- Dabigatrana: Idarucizumabe 5mg EV 1x
- Inibidores do Xa: Andexanet (AndexXa) fator Xa recombinante, inativado zhzo
 - rivaroxabana
 - 10mg há menos de 8h: 400mg EV
 - > 10mg há menos de 8h: 800mg EV
 - Qualquer dose há mais de 8h: 400mg EV
 - apixabana
 - 5mg há menos de 8h: 400mg EV
 - > 5mg há menos de 8h: 800mg EV
 - Qualquer dose há mais de 8h: 400mg EV
 - 4mg/min EV em até 120min

– Hemocomponentes/hemoderivados

- Plasma Fresco Congelado: não utilizar
- **Complexo protrombínico** (25-50 U/kg)
- CCP ativado (50-200 U/kg)
 - Essa estratégia ainda não foi validada de forma sistemática.
- Fator VII ativado (na dose 90 µg/kg)
 - em grandes concentrações, há ativação da cascata de coagulação, mesmo bloqueada em algum ponto abaixo, ou seja, no fator II ou X.



Complicações (continuação)

Reversão de anticoagulação (continuação) ^{3,4,5}

Tabela de reposição do complexo protrombínico de acordo com o alvo do RNI < 1,3

RNI inicial Kg	UI			mL		
	2,0-3,9	4,0-6,0	>6,0	2,0-3,9	4,0-6,0	>6,0
30	750	1.050	1.500	30	42	60
35	875	1.225	1.750	35	49	70
40	1.000	1.400	2.000	40	56	80
45	1.125	1.575	2.250	45	63	90
50	1.250	1.750	2.500	50	70	100
55	1.375	1.925	2.750	55	77	110
60	1.500	2.100	3.000	60	84	120
65	1.625	2.275	3.250	65	91	130
70	1.750	2.450	3.500	70	98	140
75	1.875	2.625	3.750	75	105	150
80	2.000	2.800	4.000	80	112	160
85	2.125	2.975	4.250	85	119	170
90	2.250	3.150	4.500	90	126	180
95	2.375	3.325	4.750	95	133	190
100	2.500	3.500	5.000	100	140	200

Infusão de 8mL/minuto (dose máxima de 3UI/Kg/minuto)

○ Cumarínicos (anticoagulantes anti-vitamina K - AVK)^{4,5}

- AVK exige controles periódicos do RNI, que sofrem alterações de padrão alimentar, medicamentos e intercorrências clínicas.
- Os níveis entre 2-3 são de equilíbrio entre prevenção de recorrências e complicações hemorrágicas.
- Para reversão, pode-se utilizar algumas estratégias a depender do tempo que se deseja a reversão:
 - **Complexo protrombínico**⁹: 25-50 UI/Kg para reversão imediata em paciente em risco iminente de vida (chamar equipe de hematologia, se possível).
 - **Plasma fresco congelado** 10mL/Kg EV (necessário dosar RNI 6h após) + **Vitamina K** 10mg
 - **Vitamina K** 3-10mg (pode ser diluído em água destilada e aplicado EV para reversão em 24-48h)
 - Se RNI entre 4,5 e 10, sem sangramento pode ser a única medida utilizada
 - Repetir RNI para checar reversão em 24-48h
 - **Suspender medicação** por 1-3 dias
 - Se RNI < 4,5, sem sangramento, pode ser a única medida utilizada
 - Repetir RNI para checar reversão em 3-7 dias (intervalo pode ser maior quando o médico conhece o padrão de resposta do paciente ao AVK)

Complicações (continuação)

5. Trombocitopenia induzida por heparina (HIT)⁵

- No primeiro tratamento com HNF, ocorre após 5-10 dias do início. No retratamento, pode surgir a partir do 1º dia, dependendo dos níveis de anticorpos circulantes.
- Quando se utilizam heparinas, deve-se monitorar a contagem de plaquetas, que pode ser:
 - leve, precoce, as-sintomática e não requer a interrupção do tratamento.
 - trombocitopenia imune mediada por IgG, ocorre em até 3% dos pacientes em uso de HNF, produz agregação plaquetária, promove a progressão da trombose veno-sa, novas tromboses arteriais e hemorragias (trombocitopenia induzida por heparina).
- Pensar neste diagnóstico se a contagem das plaquetas diminuiu dos níveis de 80.000 a 120.000/mL (alguns estabelecem ponto de corte em 100.000 ou 150.000/mL) ou a menos de 50% do valor pré-tratamento.
- Suspender imediatamente heparina e usar anticoagulante não heparínico, como os inibidores diretos da trombina:
 - lepirudin, bivalirudin, argatroban SC ou o pentassacarídeo fon-daparinax SC, até plena recuperação da contagem de plaquetas.
 - Se está recebendo HNF, não substituí-la por HBPM.
 - Igualmente, não substituir por AVKs (risco de necrose de pele e gangrena de membro se usados antes de recuperação dos níveis de plaquetas). Os AVKs devem ser iniciados após a normalização de plaquetas e associados ao anticoagulante que substituiu a heparina até RNI terapêutico.
- Fondaparinux
 - Dose de tratamento: SC 1x/dia
 - 5 mg: 50 kg
 - 7,5 mg: 50 – 10 kg
 - 10 mg: 100 kg
 - Ajuste renal: não definido
 - Dose profilática: 2,5mg SC 12/12h
 - Ajuste renal (FG 30-50): 1,25mg 1x/dia

Uso de trombolíticos^{4,5}

Nas indicações abaixo, usar apenas se equipe com experiência no uso da medicação.

Indicações

- Formal - TEP com risco de vida: paciente em choque ou com hipotensão sustentada
- Indicações não definidas – Pacientes normotensos com repercussão he-modinâmica pulmonar. Pacientes com trombose ileofemoral extensa
- Indicações discutíveis – Disfunção do ventrículo direito. Grande carga embólica central > 50% área. TVP proximal extensa. Hipoxemia grave

Contraindicações

- **Absolutas** - se risco iminente de vida, não haveria contra-indicações absolutas. A decisão de uso deve ser individualizada:
 - AVE hemorrágico ou de origem desconhecida em qualquer tempo;
 - AVE isquêmico nos últimos 6 meses;
 - Lesão ou neoplasia do SNC;
 - trauma ou cirurgia recentes ou lesão de cabeça (últimas 3 semanas);
 - Sangramento gastrointestinal dentro do último mês;
 - Reconhecimento de sangramento ativo.
- **Relativas**
 - AVE isquêmico transitório nos últimos 6 meses;
 - Tratamento com anticoagulantes orais;
 - Gravidez ou 1 semana do pós-parto;
 - Punções não compressíveis;
 - Ressuscitação traumática;
 - Hipertensão arterial refratária (pressão sanguínea sistólica > 180 mmHg);
 - Hepatopatia avançada;
 - Endocardite infecciosa;
 - Úlcera péptica ativa.

Referências:

- BARNES GD, BURNETT A, ALLEN A, et al. **Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum** [published online ahead of print, 2020 May 21]. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1-10. doi:10.1007/s11239-020-02138-z
- TERRA-FILHO M, MENNA-BARRETO SS. **Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar**. *J Bras Pneumol*. 2010;36(Supl. 1):S1-68.
- HIRSH J, BAUER KA, DONATI MB, GOULD M, SAMAMA MM, WEITZ JI. **Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)** [published correction appears in *Chest*. 2008 Aug;134(2):473]. *Chest*. 2008;133(6 Suppl):141S-159S. doi:10.1378/chest.08-0689
- WITT DM, NIEUWLAAT R, CLARK NP, et al. **American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy**. *Blood Adv*. 2018;2(22):3257-3291. doi:10.1182/bloodadvances.2018024893.
- SCHÜNEMANN HJ, CUSHMAN M, BURNETT AE, et al. **American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients**. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198-3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954.

Informação adicional

Trials de profilaxia pós hospital na COVID⁴

Table - Select Post-Hospital VTE Prophylaxis Trials [29, 30]

	MAGELLAN	APEX
Study Drugs	Rivaroxaban 10mg daily for 31-39 days Enoxaparin 40mg daily for 6-14 days	Betrixaban 160mg once, then 80mg daily for 35-42 days Enoxaparin 40mg daily for 6-14 days
Dose Adjustment	none	Betrixaban 80mg once, then 40mg daily if CrCl 15-29 ml/min or concurrent use of strong P-gp inhibitor
Key Inclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> Age ≥40 years Hospitalized for acute medical illness Reduced mobility for ≥4 days Risk factors for VTE 	<ul style="list-style-type: none"> Age ≥40 Hospitalized for acute medical illness Reduced mobility for ≥3 days Risk factors for VTE
Key Medical Illnesses	<ul style="list-style-type: none"> Heart failure (NYHA Class III or IV) Active cancer Acute ischemic stroke Acute infectious or inflammatory disease Acute respiratory insufficiency 	<ul style="list-style-type: none"> Acutely decompensated heart failure Acute respiratory failure Acute infectious disease Acute rheumatic disease Acute ischemic stroke
Additional Risk Factors	<ul style="list-style-type: none"> Severe varicosities Chronic venous insufficiency History of cancer History of VTE History of heart failure (NYHA class III/IV) Thrombophilia Recent major surgery or trauma (6-12 weeks) Hormone replacement therapy Age ≥75 years Obesity (BMI ≥35) Acute infectious disease contributing to 	<ul style="list-style-type: none"> Age ≥75 years, or Age 60-74 years with D-dimer ≥2 times the ULN, or Age 40-59 with D-dimer ≥2 times the ULN and prior VTE or cancer

CrCl - creatinine clearance; P-gp - P-glycoprotein; VTE - venous thromboembolism; NYHA - New York Heart Association; ULN - upper limit of normal; BMI - body mass index