

Recomendações sobre Manejo da Anticoagulação nos Pacientes com COVID-19

Associação Brasileira de Medicina de Emergência - ABRAMEDE

Roseny dos Reis Rodrigues¹, Thiago Correia², Hélio Penna Guimarães³, Tais Bignoto⁴, Eduardo Cabral Camacho⁵, Guilherme Martins de Souza⁶, Ricardo Luiz Cordioli⁷, Pedro Sidnei do Prado Junior⁸, Niklas Soderberg Campos⁹, João de Campos Guerra¹⁰.

1. Anestesiologista e intensivista. Coordenadora da UTI do Instituto de Ortopedia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Médica do Departamento de Pacientes Graves do Hospital Israelita Albert Einstein; Coordenadora curso Medicina da Universidade Nove Julho Osasco. Doutora em Ciências pela USP.
2. Intensivista. Coordenador Médico do Centro de Terapia Intensiva do Departamento de Pacientes Graves (DPG) do Hospital Israelita Albert Einstein. Doutor em Ciências pela USP
3. Emergencista e Intensivista. Presidente da Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). Médico do Departamento de Pacientes Graves (DPG) do Hospital Israelita Albert Einstein. Médico da UTI do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Professor Afiliado do Departamento de Medicina de EPM-UNIFESP. Doutor em Ciências pela USP.
4. Intensivista. Médica diarista da UTI do Instituto de Ortopedia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
5. Intensivista. Médico diarista da UTI do Instituto de Ortopedia e Traumatologia da USP (IOT-HCFMUSP). Médico do Departamento de Pacientes Graves do Hospital Israelita Albert Einstein.
6. Intensivista. Médico da UTI do Instituto de Ortopedia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
7. Intensivista. Médico do Departamento de Pacientes Graves do Hospital Israelita Albert Einstein, Médico da UTI do Hospital Alemão Oswaldo Cruz;
8. Intensivista; Médico do Departamento de Pacientes Graves do Hospital Israelita Albert Einstein e do Hospital Samaritano São Paulo.
9. Intensivista. Médico do Departamento de Pacientes Graves do Hospital Israelita Albert Einstein, Supervisor da UTI adulto do Hospital Moyses Deutch (m'Boi Mirim). Coordenador médico da UTI do Hospital Moriah.
10. Médico Hematologista, Onco-Hematologista e Patologista Clínico. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor Assistente do Programa de Pós-graduação stricto sensu em Ciências da Saúde da Faculdade Israelita em Ciências da Saúde Albert Einstein. Coordenador Médico do Setor de Hematologia / Coagulação - Departamento de Patologia Clínica - HIAE. Presidente do Centro de Hematologia de São Paulo (CHSP).

Introdução:

Os pacientes com infecção por COVID-19 são considerados de elevado risco associado a eventos trombóticos considerando seu estado pró-inflamatório desenvolvido no decorrer do quadro da doença. A associação deste cenário à imobilização prolongada, hipoxemia, e inflamação sistêmica com “estresse endotelial”, justificam a base fisiopatológica da ocorrência acentuada de eventos tromboembólicos nesta população. A despeito desta total plausibilidade biológica para estes fatos, a terapira com anticoagulação plena não está ainda claramente estabelecida como recomendação literária para uso sistemático¹.

O material contido nestas recomendações é baseado em artigos e diretrizes publicados e revisados, assim como na opinião de especialistas. Portanto, parte dessas recomendações deve ser ponderada como grau de evidências de nível C (evidência limitada ou opinião de especialistas). Este documento será atualizado continuamente à medida que mais evidências científicas estiverem disponíveis.

Considerando O cenário descrito, a Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE) recomenda seguintes práticas:

1. Deve-se considerar a possibilidade de tromboembolismo pulmonar (TEP) em todo paciente com COVID-19 que apresente piora súbita da oxigenação durante o período de doença em que o quadro de síndrome respiratória aguda grave se encontra já sob suporte de cuidados intensivos. Uma vez diagnosticado TEP, deve-se iniciar anticoagulação plena com heparina de baixo peso molecular (HBPM) na dose de 1mg/kg, 2 vezes ao dia, via subcutânea ou hepaina não fracionada (HNF) via endovenosa, em bomba de infusão contínua, com controle de tempo de tromboplastina ativada (TTPa) com alvo de relação TTPa (rTTPa) entre 2,0 a 2,5¹⁻³.
2. Não há evidências para indicar anticoagulação terapêutica plena com base apenas em valores laboratoriais isolados, tais como interleucina-6, D-Dímero, ferritina ou testes de coagulação como TP, TTPa e Fibrinogênio. O quadro clínico geral do paciente deve ser sempre considerado¹⁻³.

Sugere-se estratificar os pacientes com infecção por COVID19 quanto a gravidade em casos leves (apenas sintomas gripais), casos moderados (sintomas respiratórios como dispneia e comprometimento tomográfico) e casos graves (hipoxemia com necessidade de intubação orotraqueal e D-Dímero acima de 3000 ng/ml)².

3. D-Dimero aumentado, isoladamente não é critério de gravidade, porém valores aumentados sugerem quadro potencialmente mais grave e sua monitorização e respectivo aumento serve como sinal de alerta para possível evolução desfavorável. Para casos graves (pacientes com necessidade de IOT), com D-Dímero em ascensão, sugere-se investigação ativa de eventos trombóticos, sobretudo a ocorrência de

trombose venosa profunda e/ou tromboembolismo pulmonar, demandando a realização de exames complementares como ecodopplercardiograma e tomografia computadorizada.³

4. Recomenda-se usar escalas de estratificação quanto ao risco de tromboembolismo venoso (TEV) como as escalas/escores de IMPROVE, PADUA ou CAPRINI RAM para definir o risco de TEV e, desta forma, definir a necessidade da terapia antitrombótica farmacológica³⁻⁵.

5. Deve se respeitar as contra-indicações previamente conhecidas para instituição de terapia farmacológica antitrombótica, como a presença de sangramento ativo ou trombocitopenia induzida pela heparina (HIT).

6. Para os pacientes com contra indicação ao uso de profilaxia farmacológica para TEV, sugere-se optar por uso de dispositivos de compressão pneumática intermitente de membros inferiores e solicitar avaliação de equipe da cirurgia vascular para possível passagem de filtro de veia cava. Há real necessidade de reavaliações periódicas dos pacientes com COVID-19 quanto ao risco de TEV e quadro clínico, visto que pacientes críticos com COVID-19 podem ter deterioração clínico-laboratorial rapidamente, e intervenções precoces podem impactar positivamente na evolução do paciente⁶.

Recomendações gerais (Figura 1)

1. Pacientes com quadros graves de COVID: recomendamos a utilização de profilaxia farmacológica e, idealmente, a associação com a profilaxia mecânica nos pacientes com risco elevado para TEV¹.

2. Pacientes com quadros leves a moderados: recomendado a estratificação do risco para TEV (PADUA, CAPRINI ou IMPROVE). Pacientes com risco trombotico elevado, devem receber profilaxia farmacológica e mecânica idealmente. Pacientes com risco baixo e moderado para TEV devem receber apenas a profilaxia farmacológica¹.

3. Pacientes com quadros leves em quarentena ou nos pacientes de alta hospitalar, considerar a estratificação quanto ao risco trombotico para instituição de profilaxia farmacológica por até 7 dias nos casos considerados de alto risco para TEV^{2,3}.

4. Casos clínicos considerados leve nos portadores de COVID19 e que não tenham indicação de profilaxia farmacológica ou que possuam contra-indicação para profilaxia farmacológica, devem ser estimulados a hidratação oral, deambulação, fisioterapia¹.

5. Todos os pacientes devem ser avaliados quanto ao risco de sangramento antes da instituição da terapia anticoagulante⁷.

Profilaxia química ou farmacológica

Peso inferior a 100 Kg:

- Função renal preservada (clearance de creatinina > 30 ml/min): considerar HBPM, como a enoxaparina, na dose de 40 mg/dia, via subcutânea ou até 1mg/kg dose única.

- Presença de disfunção renal: considerar HNF na dose de 5000 UI, de 8/8 horas, via subcutânea.

Peso superior ou igual a 100 kg: considerar enoxaparina 40mg de 12/12h, via subcutânea ou HNF, via endovenosa, em bomba de infusão contínua, com controle de TTPa de 60 a 85 segundos ou rTTPa de 1,5 a 2,0.

Anticoagulação plena

Anticoagulação plena deve ser considerada com HBPM, na dose de 1mg/kg, 2 vezes ao dia, via subcutânea, ou HNF, via endovenosa, em bomba de infusão contínua, com controle de rTTPA com alvo de 2,0 a 2,5. Usuários de HBPM devem ter a atividade de anti-Xa monitorados idealmente a cada 48h sobretudo nas populações com maior risco de “sobredoses” como em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina - Clcr 35) -Baixo peso (mulheres < 57kg) -Gestantes -Crianças e recém-nascidos -Idosos acima de 75 anos⁸.

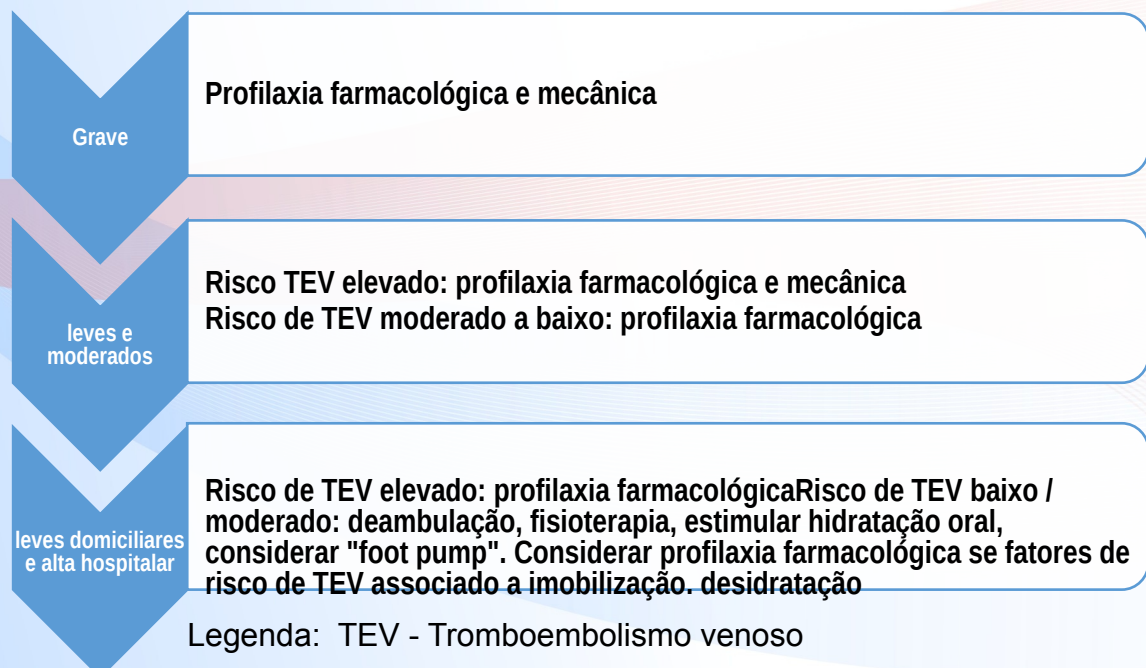
*Considerar converter para HBPM os pacientes usuários de anticoagulantes antagonistas de vitamina K ou os de ação direta (DOAC).

Até o presente momento desta publicação, ainda não há evidências disponíveis que justifiquem a prescrição novos anticoagulantes orais tais como rivaroxabana, apixabana ou endoxabana.

Profilaxia mecânica ou não farmacológica

*Considerar profilaxia mecânica com compressor pneumático intermitente de membros inferiores ou o uso de meias graduadas

Figura 1: Relação sobre a gravidade dos casos clínicos de COVID-19 e as profilaxias recomendadas.



Referências Bibliográficas:

1. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost* 2020; 120(06): 937-948. DOI: 10.1055/s-0040-1710019
2. Hana H, Yanga L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection; *Clin Chem Lab Med* 2020. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188. published online March 16.
3. Schünemann H, Cushman M, Burnett A, 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
4. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8(11):2450–2457. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
5. Cronin M, Dengler N, Krauss E, et al. Completion of the updated Caprini risk assessment model (2013 version). *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25. doi: 10.1177/1076029619838052.
6. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* ; 127: 104362, 2020 06. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
7. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical Classification Schemes for Predicting Hemorrhage: Results From the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF); *Am Heart J*. 2006 Mar;151(3):713-9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.017.
8. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020 Apr 30; pvaa036. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa036