

Recomendações sobre o uso de anticoagulantes em pacientes internados com suspeita ou infecção confirmada com SARS-CoV-2

30 de maio de 2020 | Página 1/8

A Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, vem por meio desta orientar quanto às recomendações sobre o uso de ANTICOAGULANTES para profilaxia /tratamento de pacientes internados nos Serviços de Saúde públicos e privados infectados pelo novo Coronavírus (SARS-COV-2).

Essa nota deve ser divulgada amplamente entre profissionais dos serviços de saúde públicos e privados.

1. Recomendações

1.1. Administrar profilaxia antitrombótica para todos os pacientes internados com suspeita ou confirmação de infecção por Sars COV -2 (tabela 1) a não ser em casos de contraindicação de anticoagulantes ou recusa do paciente.

1.2. Recomenda-se fortemente solicitar dosagem de d-dímeros à admissão e manter monitorização deste e de outros marcadores inflamatórios e de coagulação ao longo da internação, sobretudo se piora clínica ou laboratorial, e principalmente em pacientes após 7 dias de início dos sintomas com piora destes, ressaltando-se que a ausência de acesso à dosagem desses marcadores não deve impedir o uso da profilaxia ou da indicação de se investigar tromboembolismo venoso.

1.3. Investigar ativamente tromboembolismo venoso (TEV) por meio de ultrassonografia com doppler de membros inferiores, e eventualmente em membros superiores em pacientes mais graves de UTI, angiotomografia de tórax com contraste, ecodopplercardiograma transtorácico ou transesofágico ou outros meios adequados sobretudo nos pacientes nas seguintes situações:

- Níveis de d-dímero acima de 1,5 µg/ml (em qualquer momento da internação) ou elevações para níveis acima de 2-4 µg/ml ou em pacientes com indicação de internamento em unidade de terapia intensiva (intubação orotraqueal, necessidade de ventilação mecânica, instabilidade hemodinâmica, SARA) ou que tenham evoluído com necessidade de cateter de alto fluxo (CNAF), Ventilação não-invasiva (VNI) ou uso de máscara de reservatório ou ainda que apresentem sinais clínicos sugestivos de TEV.

1.4. Iniciar anticoagulação plena (observando a melhor opção terapêutica de acordo com função renal, risco de sangramento e capacidade de monitorização por anti-Xa ou TTPA), caso os exames confirmem TEV, preferencialmente com:

- Enoxaparina 1 mg/Kg de peso a cada 12 horas ou
- Heparina não fracionada por infusão contínua e monitorização rigorosa do TTPA no seguinte esquema¹⁷:

Recomendações sobre o uso de anticoagulantes em pacientes internados com suspeita ou infecção confirmada com SARS-CoV-2

30 de maio de 2020 | Página 2/8

Quadro 11 - Nomograma para o uso de HNF.

Dose de ataque	80 UI/kg i.v. em <i>bolus</i>
Dose inicial da infusão contínua ^a	18 UI/kg a cada h (i.v.)
Ajuste da infusão por TTPa ^b	
Valor medido em TTPa	Ajuste
< 1,2 x controle	80 UI/kg i.v. em <i>bolus</i> + aumentar infusão em 4 UI/kg a cada h
1,2-1,5 x controle	40 UI/kg i.v. em <i>bolus</i> + aumentar infusão em 2 UI/kg a cada h
1,6-2,3 x controle	Não modificar
2,4-3,0 x controle	Diminuir a infusão em 2 UI/kg a cada h
> 3,0 x controle	Parar a infusão por 1 h + diminuir infusão em 3 UI/ kg a cada h

1.5. Diversos autores têm sugerido **considerar** uso de **doses ampliadas** de profilaxia com (enoxaparina 40 mg 2x ao dia, por exemplo) em pacientes com alto risco de TEV ou mesmo **anticoagulação plena** (em pacientes onde não for possível investigar a presença de tromboembolismo venoso), em condições de elevação progressiva de d-ímero ou dosagens isoladas acima de 2 - 4 microgramas/ml e/ou em pacientes com deterioração clínica e necessidade de ventilação mecânica ou instabilidade hemodinâmica e/ou ainda com piora dos marcadores inflamatórios (elevação de d-dímero > 1,5- 3 microgramas/ml, associada a elevações DHL, PCR, CPK, troponina ou ferritina e/ou linfopenia e condições graves.

- Tal conduta estaria justificada, sobretudo:

- pela alta frequência de eventos tromboembólicos e/ou de sinais laboratoriais de dano endotelial com coagulopatia que diferem dos critérios de coagulação intravascular disseminada presente em pacientes graves.
- pela associação cada vez mais estabelecida entre dosagens elevadas de d-dímero, TEV e mortalidade em pacientes com COVID-19 e;
- pelos achados de tromboes e microtromboes que vem sendo relatados em estudos de necrópsia nessa população.

Como ainda não temos estudos robustos de uso de doses maiores ou plenas de anticoagulantes em pacientes com Covid-19 sem TEV comprovado, **recomendamos fortemente** que a opção por essas estratégias seja utilizada em casos individualizados, observando-se as contraindicações a essa conduta, o risco de sangramento e discutindo-se o caso com especialistas (preferencialmente COM participação de hematologistas), além da pactuação com o paciente ou familiares, quando for o possível, ou através da inclusão dos pacientes em protocolos clínicos.

Recomendações sobre o uso de anticoagulantes em pacientes internados com suspeita ou infecção confirmada com SARS-CoV-2

30 de maio de 2020 | Página 3/8

Tabela 1 - Doses recomendadas de profilaxia anticoagulante em pacientes internados com COVID-19 à admissão – (observação, não aguardar resultado de d dímero para início de profilaxia)

Admissão	Crcl > 30 ml /min	Crcl < 30 ml /min
Profilaxia usual iniciar antes do resultado de d-dímeros, salvo contra-indicações	1ª opção Enoxaparina 40 mg /SC ao dia 2ª opção HNF 5000 u SC 2 ou 3 vezes ao dia Peso > 100 Kg Enoxaparina 40 mg SC 2 x ao dia	HNF 5000 ui SC de 12 em 12 h ou de 8 em 8 horas Peso > 100 Kg Heparina NF SC 7500 de 8 em 8 horas
Contra-indicações (sangramento ativo, plaquetopenia < 30000, etc.)	Peso < 50 Kg Enoxaparina 0,5 mg /Kg SC ao dia	Peso < 50 Kg Heparina NF 5000 U SC de 12 em 12 horas

2. Considerando

- O Decreto Estadual nº33.510, de 16 de março de 2020, que decreta situação de emergência em saúde e dispõe sobre medidas para enfrentamento e contenção da infecção humana pelo novo Coronavírus, cabendo a Secretaria da Saúde do Estado articular as ações e serviços de saúde voltados à contenção da situação de emergência disposta neste Decreto, competindo-lhe, em especial, a coordenação das ações de enfrentamento ao novo Coronavírus (COVID-19) no âmbito do Estado;
- A alta letalidade associada à infecção pelo SARS – CoV-2 (que no momento de publicação dessa nota encontra-se em 7,2% no Estado do Ceará com 2686 óbitos pelos dados oficiais (INTEGRASUS).
- Enquanto a maioria das pessoas infectadas pelo SARS-Cov-2 evoluirá com quadro leve, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) aproximadamente 14% dos pacientes apresentarão as formas mais graves da COVID-19, evoluindo com pneumonia, insuficiência respiratória aguda, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), dentre outras, com uma mortalidade elevada nessa população.

Recomendações sobre o uso de anticoagulantes em pacientes internados com suspeita ou infecção confirmada com SARS-CoV-2

30 de maio de 2020 | Página 4/8

- Dentro desse contexto, diversas publicações científicas têm chamado atenção para a ocorrência de fenômenos embólicos graves, frequentemente associados a disfunção de órgãos-alvo e consequente aumento da mortalidade entre pacientes que desenvolvem sintomas de COVID-19.
- A ocorrência frequente de alterações nos níveis séricos de d-dímeros, Tempo de Protrombina e, menos frequentemente, reduções nos níveis plaquetários, possivelmente resultariam da ativação dos sistemas de coagulação pelos altos níveis de interleucina circulantes, já detectados em pacientes acometidos pelos Sars-COV-2.
- Além disso, um estudo conduzido em hospitais chineses verificou correlação positiva entre elevações na dosagem sérica de d dímeros / alargamento do tempo de protrombina e maior mortalidade entre pacientes internados com formas graves de COVID-19. No mesmo estudo, o grupo com níveis séricos mais elevados de d dímeros (sobretudo em níveis $> 3\mu\text{g/ml}$) e que não teriam utilizado trombopprofilaxia, apresentou significativamente maior mortalidade em 28 dias, comparando-se aos indivíduos com anticoagulação profilática (aparentemente, em doses adequadas).
- Nesta mesma pesquisa, foi possível verificar também, maior mortalidade no grupo de pacientes que apresentava escores elevados de risco de coagulação intravascular disseminada, embora com comportamento diverso da CIVD usual já que plaquetopenia não foi tão frequente e normalmente verificou-se títulos elevados de fibrinogênio em pacientes com COVID 19.
- Além dos resultados descritos acima, pesquisadores que avaliaram 81 pacientes com formas graves de Covid-19 em um hospital da China, observaram uma frequência de 25% de tromboembolismo venoso (detectado através de doppler de membros inferiores). Possivelmente alguns pacientes encontravam-se sem anticoagulação profilática adequada e apresentavam níveis elevados de d dímero. Mesmo taxas de d-dímeros menores de $3\mu\text{g/ml}$, apresentaram alta sensibilidade (S), especificidade (E) e valores preditivo negativo (VPN) e positivo (VPP) para prever a ocorrência de tromboembolismo venoso (ddimero $> 1,5 \mu\text{g/ml}$ teve S = 85%, E = 88%, VPP=70,8% e VPN =94,7%.
- De forma preocupante, um estudo realizado em unidades de terapia holandesas, demonstrou uma incidência de 27% de eventos tromboembólicos entre pacientes críticos com COVID -19, confirmados por Angiotomografia de tórax e/ou Ultrassonografia com doppler de membros inferiores. Nessa série a grande maioria dos pacientes com TEV evoluiu com tromboembolismo pulmonar. Idade, alargamento de ttpa e tempo de protrombina foram associados com maior risco de tromboembolismo venoso (TEV).

Recomendações sobre o uso de anticoagulantes em pacientes internados com suspeita ou infecção confirmada com SARS-CoV-2

30 de maio de 2020 | Página 5/8

- Em uma revisão sistemática sobre o tema de anticoagulação e investigação diagnóstica de TEV em pacientes acometidos pelos SARS CoV-2, os autores reforçam a necessidade de manter vigilância para investigação de TEV nos casos onde houver aumento dos níveis de d dímeros. Em pacientes com ddimeros a admissão entre 1 e 2 $\mu\text{g/ml}$, os autores orientam por acompanhamento clínico-laboratorial rigoroso e se os níveis ultrapassarem 2 $\mu\text{g/ml}$, recomendam investigar ativamente TEV e na ausência de condições para investigação CONSIDERAR a possibilidade de anticoagulação em doses plenas, o mesmo acontecendo em pacientes que já na admissão se apresentarem com ddimero acima de 2 $\mu\text{g/ml}$.

- Ao mesmo tempo em que vem se reforçando a necessidade do uso da profilaxia antitrombótica, alguns autores tem chamado atenção para a necessidade de se utilizar esquemas com profilaxia ampliada (dose dobradas de enoxaparina , por exemplo) e até mesmo anticoagulação plena em pacientes com quadros graves de COVID-19. Tal fato se justificaria não só pelas considerações já feitas acima, mas também pelas crescentes evidências de microtrombose na circulação em necrópsias de pacientes acometidos e da elevada incidência de TEV mesmo em uso da profilaxia adequada. Em recente publicação (correspondência), os autores sugerem considerar esquemas com doses ampliadas de Enoxaparina e Anticoagulação plena em situações críticas, com d dímeros elevados, condições clínicas ameaçadoras a vida e marcadores inflamatórios alterados.

- Em outra correspondência recentemente publicada , os autores revisam a literatura sobre o assunto , consideram as baixas taxas de sangramento em pacientes com COVID- 19 , alta mortalidade da doença e achados de autopsia compatíveis com microtrombose , além da associação de coagulopatia e letalidade e sugerem : monitorizar rigorosamente as provas de coagulação , investigar ativamente TEV em pacientes críticos ou com rápida deterioração clínica e na ausência de possibilidade de realizar essa investigação , iniciar anticoagulação plena avaliando-se as contraindicações. Relatam ainda, a possibilidade de se utilizar profilaxia em doses maiores em pacientes críticos, o que para nossa realidade onde as condições de investigação de tev e a gravidade do paciente tornariam essa investigação menos exequível, seria uma opção em pacientes com sinais de gravidade.

- Uma outra publicação recente, reforça a necessidade de se utilizar estratégias que reduzam o risco de efeitos da coagulopatia sobre a mortalidade em pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Agudo (SARA). Nesse estudo os autores detectaram uma frequência de 16,7 % de tromboembolismo pulmonar entre 150 pacientes internados com SDRA e observaram elevada taxa de trombose de cateter em pacientes em terapia dialítica , alguns desses eventos se deram mesmo em pacientes com anticoagulação adequada e os autores aventam a necessidade de metas de anticoagulação diferenciadas nesse grupo de pacientes.

Recomendações sobre o uso de anticoagulantes em pacientes internados com suspeita ou infecção confirmada com SARS-CoV-2

30 de maio de 2020 | Página 6/8

Referências

World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. 13 March 2020.

TANG, Ning; BAI, Huan; CHEN, Xing; GONG, Jiale; LI, Dengju; SUN, Ziyong. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*, [s.l.], p. 1-15, 27 mar. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>.

LIN, Ling; LU, Lianfeng; CAO, Wei; LI, Taisheng. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 727-732, 1 jan. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>

CUI, Songping; CHEN, Shuo; LI, Xiunan; LIU, Shi; WANG, Feng. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*, [s.l.], p. 1-8, 9 abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14830>.

WANG, Tao; RUCHONG Chen; CHUNLI Liu; WENHUG, Liang; WEIJIE Guan; TANG, Ruidi; CHUNLI Tang, NUOFU Zang. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Hematological*, p. 1-2, published online April 9, 2020

KAHN, Susan R.; LIM, Wendy; DUNN, Andrew S.; CUSHMAN, Mary; DENTALI, Francesco; AKL, Elie A.; COOK, Deborah J.; BALEKIAN, Alex A.; KLEIN, Russell C.; LE, Hoang. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients. *Chest*, [s.l.], v. 141, n. 2, p. 195-226, fev. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>.

THACHIL, Jecko; TANG, Ning; GANDO, Satoshi; FALANGA, Anna; CATTANEO, Marco; LEVI, Marcel; CLARK, Cary; IBA, Toshiaki. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*, [s.l.], p. 1-8, 25 mar. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14810>.

KLOK, F.a.; KRUIP, M.j.h.a.; MEER, N.j.m. van Der; ARBOUS, M.s.; GOMMERS, D.a.m.p.j.; KANT, K.m.; KAPTEIN, F.h.j.; VAN PAASSEN, J.; STALS, M.a.m.; HUISMAN, M.v.. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, [s.l.], p. 1-3, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.

Recomendações sobre o uso de anticoagulantes em pacientes internados com suspeita ou infecção confirmada com SARS-CoV-2

30 de maio de 2020 | Página 7/8

OUDKERK, Matthijs; BÜLLER, Harry R; KUIJPERS, Dirkjan; VAN ES, Nick; OUDKERK, Sitse F; MCLLOUD, Theresa C; GOMMERS, Diederik; VAN DISSEL, Jaap; CATE, Hugo Ten; VAN BEEK, Edwin J. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: report of the national institute for public health of the netherlands. : Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. Radiology, [s.l.], p. 201629, 23 abr. 2020. Radiological Society of North America (RSNA)

ATALLAH, Bassam; MALLAH, Saad I; ALMAHMEED, Wael. Anticoagulation in COVID-19. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy, [s.l.], p. 1-5, 30 abr. 2020. Oxford University Press (OUP).

Marcel Levi, Jecko Thachil, Toshiaki Iba, Jerrold H Levy www.thelancet.com/haematology Published online May 11, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145)

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054–1062.

Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020.

HELMS, Julie; TACQUARD, Charles; SEVERAC, François; LEONARD-LORANT, Ian; OHANA, Mickaël; DELABRANCHE, Xavier; MERDJI, Hamid; CLERE-JEHL, Raphaël; SCHENCK, Malika. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. : a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Medicine, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-10, 4 maio 2020. Semanal. Springer Science and Business Media LLC.

LAX, Sigurd F.; SKOK, Kristijan; ZECHNER, Peter; KESSLER, Harald H.; KAUFMANN, Norbert; KOELBLINGER, Camillo; VANDER, Klaus; BARGFRIEDER, Ute; TRAUNER, Michael. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. Annals Of Internal Medicine, [s.l.], p. 1-7, 14 maio 2020. American College of Physicians

SPYROPOULOS, Alex C.; LEVY, Jerrold H.; AGENO, Walter; CONNORS, Jean Marie; HUNT, Beverley J; IBA, Toshiaki; LEVI, Marcel; SAMAMA, Charles Marc; THACHIL, Jecko; GIANNIS, Dimitrios. Scientific and Standardization Committee Communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with covid :19. : Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. Journal Of Thrombosis And Haemostasis, [s.l.], p. 1-26, 27 maio 2020

Recomendações sobre o uso de anticoagulantes em pacientes internados com suspeita ou infecção confirmada com SARS-CoV-2

30 de maio de 2020 | Página 8/8

Diretrizes para o manejo de Tromboembolismo Venoso, SBPT, 2010.

ARTIFONI, Mathieu; DANIC, Gwenvael; GAUTIER, Giovanni; GICQUEL, Pascal; BOUTOILLE, David; RAFFI, François; NÉEL, Antoine; LECOMTE, Raphaël. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of d-dimer as predictive factors. : incidence and role of D-dimer as predictive factors. Journal Of Thrombosis And Thrombolysis, [s.l.], p. 1-6, 25 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z>.

VIVAS, David; ROLDÁN, Vanessa; ESTEVE-PASTOR, María Asunción; ROLDÁN, Inmaculada; TELLO-MONTOLIU, Antonio; RUIZ-NODAR, Juan Miguel; COSÍN-SALES, Juan; GÁMEZ, José María; CONSUEGRA, Luciano; FERREIRO, José Luis. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. Revista Española de Cardiología, [s.l.], p. 1-8, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>