



**CIDADE DE
SÃO PAULO**
SAÚDE

Enfrentamento à COVID-19 em São Paulo

Recomendação técnica para manejo e uso racional de anticoagulantes na epidemia de Covid-19 (SRAG/SARSCoV-19), terapêutico e profilático.

Plano de contingência

Versão 1 - 11 de junho de 2021

Coordenadoria de Assistência Hospitalar
Secretaria Executiva da Assistência Hospitalar
Secretaria Municipal da Saúde - SMS
Prefeitura Municipal de São Paulo - PMSP

1. INTRODUÇÃO

As recomendações citadas neste documento têm o objetivo de nortear o uso de medicamentos para a realização da anticoagulação dos pacientes com suspeita ou confirmados de SRAG/SARSCoV-19 da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo – SMS-SP, durante a pandemia de COVID-19.

As propostas para o manejo das drogas citadas aqui poderão ser revistas a critério do médico em atendimento ao paciente.

Este documento será atualizado periodicamente e outros conteúdos relacionados a tratamento estarão disponíveis na página da Secretaria Municipal de Saúde (SMS):

https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/doencas_e_agravos/coronavirus/index.php?p=291766.

Independente do protocolo estabelecido pela Unidade de Saúde, medidas de suporte devem ser adotadas para o uso racional de anticoagulantes.

Com a avaliação médica e indicação do uso dos anticoagulantes é importante que o profissional prescritor e a unidade de internação conheçam os medicamentos disponíveis e padronizados pela Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo – SMS-SP, para a abordagem segura e o uso racional desses medicamentos.

Este documento se presta como material meramente orientativo, não tem condão, nem objetivo de interferir em qualquer conduta, pois cada profissional tem sua liberdade técnica preservada.

Considerando a evolução e gravidade do quadro respiratório orientamos a conduta com base nos critérios clínicos e laboratoriais do paciente.

2. CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO DE ANTICOAGULANTES

Situações de alto risco de trombose não relacionada a COVID- 19 (neoplasia em atividade, hipercoagulabilidade conhecida, etc.) considerar o uso de doses profiláticas mais elevadas da enoxaparina.

Contagem de plaquetas: a cada 3 dias, a partir de 3 a 5 dias (e até o 10º dia do início da heparina), para vigilância do desenvolvimento de trombocitopenia induzida por heparina (HIT).

Hemograma com reticulócitos e plaquetas, TP/TTPa, dímero-D, fibrinogênio deverão ser realizados nos seguintes momentos: admissão, piora clínica e transferência entre unidades (para vigilância de evolução para CIVD).

Anticoagulação plena: apesar da hipercoagulabilidade relatada na literatura e na experiência institucional, ainda não foram publicadas evidências robustas que justifiquem o uso rotineiro de dose terapêutica, sem que haja diagnóstico presuntivo ou confirmado de trombo-embolia.

Em pacientes críticos seu uso mostrou mais riscos do que benefícios e está contraindicado. A opção pela anticoagulação plena deve ser individualizada sempre considerando os potenciais RISCOS E BENEFÍCIOS.

Considerar anticoagulação plena nos pacientes sem condições de confirmação e com alta suspeita diagnóstica de fenômenos tromboembólicos.

Recomenda-se que o motivo da decisão terapêutica seja registrado em prontuário médico.

Avaliação do risco trombótico e hemorrágico e conduta sugerida: aplicável a todos os pacientes internados, diariamente (ideal), pois pode exigir modificação no tratamento (ANEXO I).

Anexo I. Avaliação do risco trombótico e risco hemorrágico (paciente internado)

Risco hemorrágico	Conduta
Doença hemorrágica prévia	Coagulopatia ou plaquetopatia hereditária, ou histórico de sangramento prévio: mandatório discutir com Hematologia PTI: pedir hemograma + discutir com Hematologia
Lesões potencialmente sangrantes: úlceras em TGI ou TGU, metástases cerebrais, varizes esofágicas, cirurgia recente	Uso de heparina somente em paciente com alto risco trombótico e se lesão tratada/ controlada e em ausência de sangramento < 30 dias Caso sangramento < 30 dias e/ou lesão não tratada: medidas mecânicas antitrombóticas, apenas Considerar possibilidade de tratamento/ erradicação da lesão se sangrante
HAS descompensada (PAS > 180 mmHg e/ou PAD > 110 mmHg)	Medidas mecânicas antitrombóticas até compensação
Uso de antiplaquetários	Necessário discutir caso a caso com Cardiologia/ Neurologia/Cirurgia Vascular Se dupla antiagregação por angioplastia < 30 dias: contagem plaquetária: ≥ 50.000/mm ³ : manter > 25.000 e < 50.000/mm ³ : reduzir para 1 antiplaquetário ≤ 25.000/mm ³ : interromper antiplaquetários
CIVD com plaquetopenia e/ou hipofibrinogenemia ⁷ Cálculo escore de CIVD da ISTH ⁸ (MDcalc online calculator)	Manter contagem plaquetária: ≥ 20.000/mm ³ em ausência de sangramentos e ≥ 50.000/mm ³ se sangramento ou antes de procedimento invasivo Manter fibrinogênio ≥ 200 mg/dL (crio: 1U/10 Kg peso) repetir diariamente se escore ≥ 5 repetir a cada 3 dias se escore < 5
Plaquetopenia	≥ 50.000/mm ³ : manter anticoagulante > 25.000 e < 50.000/mm ³ : reduzir dose do anticoagulante em 50% ≤ 25.000/mm ³ : interromper anticoagulante ou transfundir plaquetas se altíssimo risco trombótico (TEV agudo) + iniciar medidas antitrombóticas mecânicas
Uremia, insuficiência hepática	Monitorização de sangramento e laboratorial Considerar uso de dose reduzida de heparina até compensação
Prolongamento de TP ou	Repetir exame:

TTPA antes de iniciar heparina, sem histórico de sangramento	<ul style="list-style-type: none"> . TP prolongado: vitamina K1 (10mg/d por 3 dias) + repetir exame . TTPA prolongado: discutir com Hematologia . TP e TTPA prolongados: dosar fibrinogênio e discutir com Hematologia
Procedimentos invasivos (intubação, punção de veias profundas, biópsias, cirurgias, punção líquórica, etc)	<p>Baixo risco de sangramento:</p> <ul style="list-style-type: none"> . suspender HNF 8-12h antes e reintroduzi-la 8-12h depois . suspender enoxaparina 12h antes e reintroduzi-la 12h depois <p>Alto risco de sangramento:</p> <ul style="list-style-type: none"> . suspender HNF 24h antes e reintroduzi-la 12h depois . suspender enoxaparina 24h antes e reintroduzi-la 24h depois <p># Medidas mecânicas durante suspensão da heparina # Reintrodução da heparina: em ausência de sangramento</p>

PTI: trombocitopenia imune; TG: trato gastrointestinal; TGU: trato genitourinário; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CIVD: coagulação intravascular disseminada; TEV: tromboembolismo venoso; IMC: índice de massa corpórea; ISTH: Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (International Society of Thrombosis and Hemostasis)

¹O escore de CIVD da ISTH é calculado usando: contagem de plaquetas ($\geq 100.000/mm^3=0$; $50.000-99.999/mm^3=1$; $<50.000/mm^3=2$), nível de fibrinogênio ($\geq 100\text{ mg/dL}=0$; $<100\text{ mg/dL}=1$), prolongamento do tempo de protrombina acima do limite superior do normal (LSN) ($<3\text{ segundos}=0$, $3-6\text{ segundos}=1$, $>6\text{ segundos}=2$) e dímero D ($<2\text{ vezes LSN}=0$, $2-4\text{ vezes LSN}=2$, $>4\text{ vezes LSN}=3$). (<http://www.mócalc.com/isth-criteria-disseminated-intravascular-coagulation-dic>)

3. ANTI-COAGULAÇÃO DOS PACIENTES APÓS A ALTA HOSPITALAR (PROFILAXIA ESTENDIDA)

Avaliar escala de risco (score de Pádua e IMPROVE, ANEXO II); havendo indicação, optar por agentes orais (com agente anticoagulante oral direto – DOAC), frente à baixa dos estoques mundiais de heparina de baixo peso molecular e não fracionada.

3.1. PACIENTES SEM TROMBOSE

● Todos os pacientes deverão ser avaliados quanto ao risco trombótico (escore de Pádua > 4) e quanto ao risco hemorrágico (IMPROVE bleeding < 7) (ANEXO II). Havendo indicação, a profilaxia deverá ser mantida por 15 a 45 dias.

Anexo II. Avaliação do risco trombótico e risco hemorrágico (paciente ambulatorial)

Risco trombótico	
Escore de Pádua¹: > 4 indica alto risco de TEV	Pontuação
Mobilidade reduzida por pelo menos 3 dias	3
Câncer em atividade	3
TEV prévio (excluindo trombose superficial)	3
Trombofilia conhecida	3
Trauma e/ou cirurgia recente (\leq 1 mês)	2
Idade \geq 70 anos	1
Insuficiência cardíaca e/ou respiratória	1
IAM ou AVCi	1
Infecção aguda e/ou doença reumatológica	1
Obesidade (IMC \geq 30)	1
Uso atual de terapia hormonal	1
Risco hemorrágico	
IMPROVE bleeding:² < 7 indica baixo risco de sangramento	Pontuação
Insuficiência renal moderada (TFG 30 - 59 ml/min/m ²)	1
Sexo masculino	1
Idade 40 - 84 anos	1,5
Idade \geq 85 anos	3,5
Câncer em atividade	2
Doença reumatológica	2
Cateter venoso central	2
Internação em UTI	2,5
Insuficiência renal grave (TFG < 30ml/min/m ²)	2,5
Insuficiência hepática (INR > 1,5)	2,5
Contagem plaquetária < 50.000/mm ³	4
Sangramento nos últimos 3 meses (antes da admissão)	4
Úlcera gastroduodenal ativa	4,5

TEV: tromboembolismo venoso; IMC: índice de massa corpórea; TFG: taxa de filtração glomerular; INR: relação normalizada internacional.

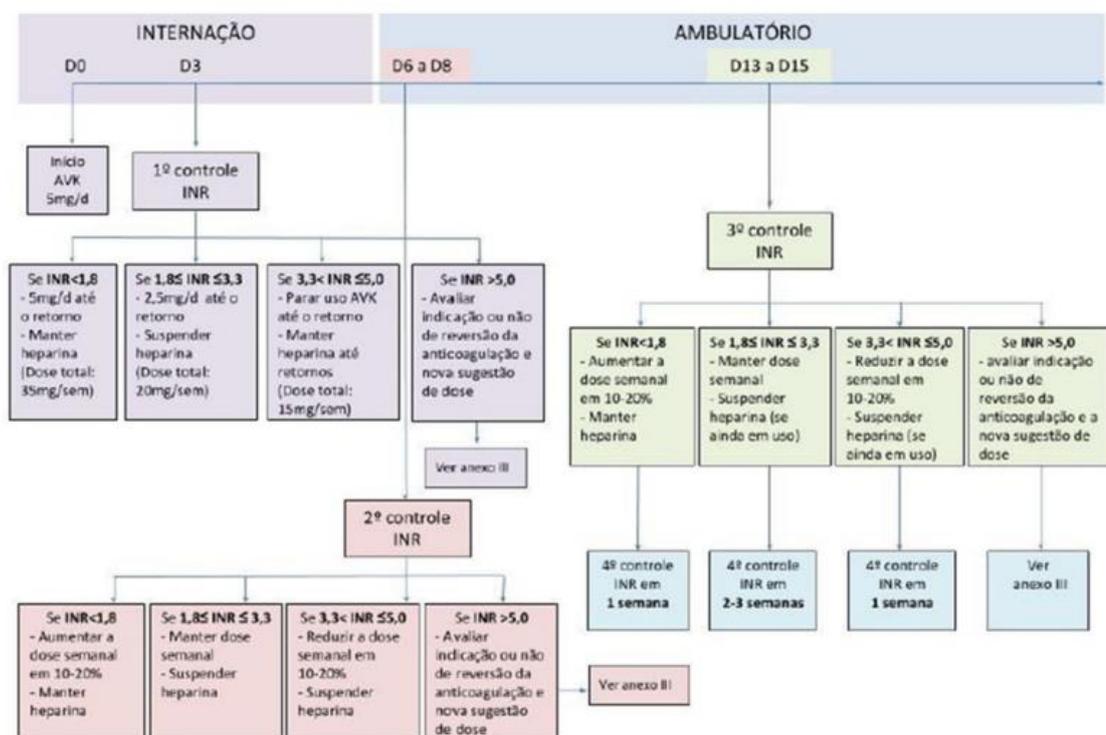
3.2. PACIENTES PREVIAMENTE ANTICOAGULADOS:

- discussão com a equipe quanto à anticoagulação (AVK - varfarina / HBPM / HNF)
- se for reintroduzir anticoagulante oral direto (DOAC), descartar interações medicamentosas proibitivas (www.drugs.com)

3.3. PACIENTES COM TROMBOSE DIAGNOSTICADA DURANTE A INTERNAÇÃO

- todos têm indicação de anticoagulação por no mínimo 3 meses (trombose associada a fator de risco - COVID-19)
- paciente: retorno para controle de anticoagulação na clínica de origem
- paciente ambulatorial: encaminhar para a rede básica; e solicitar acompanhamento de anticoagulação pós-COVID-19. Iniciar AVK (varfarina) quando programada alta hospitalar de acordo com a recomendação abaixo:

FLUXOGRAMA DO MANEJO INICIAL DE USO DE VARFARINA



4. RECOMENDAÇÕES PARA ANTICOAGULAÇÃO:

4.1 Critérios Diagnósticos de Resposta Imune Trombótica Associada a COVID-19 (RITAC):

Paciente com infecção confirmada de Covid-19 e sintomas respiratórios associado a um dos Critérios:

1. Dímero D: > 1.000 ng/ML
2. Ferritina >500 ng/mL
3. Dispneia de rápida progressão
4. Hipoxemia refrataria
5. Fenômenos trombóticos
6. Choque

TROMBOPROFILAXIA E ANTICOAGULAÇÃO NA INFECÇÃO POR COVID-19		
HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR X D-DÍMERO		
D-DÍMERO	PESO	HBPM OU HNF
< 1000	<100kg	Enoxaparina 40mg subcutânea 1 x ao dia
	100-150kg	Enoxaparina 40mg subcutânea de 12/12h
	>150kg	Enoxaparina 60mg subcutânea de 12/12h
1000 - 3000	<100kg	Enoxaparina 40mg subcutânea de 12/12h
	100-150kg	Enoxaparina 80mg subcutânea de 12/12h
	>150kg	Enoxaparina 120mg subcutânea de 12/12h
> 3000		Enoxaparina 1mg/kg subcutânea de 12/12h Heparina não fracionada 18UI/kg/h – ajustar conforme TTPa a cada 6h.

4.2 Anticoagulação Profilática

A anticoagulação profilática por via subcutânea (SC) com HNF ou HBPM é recomendada para todos os pacientes internados com diagnóstico de COVID-19 com D-Dímero < 1.000 de acordo com o clearance de creatinina (ClCr):

- ClCr > 30ml/min: HBPM 40mg 1x ao dia OU HNF 5.000 UI de 8/8h;
- ClCr < 30ml/min: HNF 5.000 UI de 12/12h.
- Pacientes obesos com IMC > 40: recomendado o uso de HBPM na dose de 0,5mg/Kg/dia.

4.3 Anticoagulação Terapêutica

A anticoagulação terapêutica com HNF ou HBPM é recomendada para todos os pacientes internados com COVID-19 que tenham o diagnóstico confirmado de TEV ou sem evento trombótico documentado, porém, com D-Dímero > 3.000 de acordo com o clearance de creatinina (ClCr):

- ClCr > 30ml/min: HBPM 1mg/Kg SC de 12/12h;
- ClCr < 30ml/min: não utilizar HBPM; utilizar preferencialmente HNF em dose terapêutica, com controle de TTPa a cada 6hs.

5. INFUSÃO INTRAVENOSA DE HEPARINA NÃO FRACIONADA INTRAVENOSA

Solução Padrão A solução padrão deverá conter 100U de heparina/ml. (SF 0,9% 250ml + Heparina 25.000UI)

Infusão Inicie a infusão de 18 UI/kg/hora, considerando o peso mínimo de 50kg e máximo de 120kg. Realizar o TTPa no início da infusão e a cada 6 horas. Os exames de TTPa de controle poderão ser feitos a cada 12 horas quando forem obtidos 2 controles seguidos dentro da faixa ideal. Ajustar a administração de heparina de acordo com a tabela abaixo (manutenção da infusão da solução de heparina):

TTPa (s)	Bolus	Interrupção da Infusão	Manutenção da Infusão	Repetir TTPa
< 35	80 UI/kg	0	Aumentar em 4 UI/kg/h	6 horas
35 – 45	40 UI/kg	0	Aumentar em 3 UI/kg/h	6 horas
46 – 60	40 UI/kg	0	Aumentar em 2 UI/kg/h	6 horas
61 – 85	0	0	Manter a infusão atual	6 horas
86 – 110	0	0	Diminuir em 2 UI/kg/h	6 horas
> 110	0	60 minutos	Diminuir em 4 UI/kg/h	6 horas

NÃO APLICAR ESTE PROTOCOLO EM PACIENTES NEUROLÓGICOS.

6. CONSULTA RÁPIDA

<p>PROFILAXIA ANTITROMBÓTICA</p>	<p>INDICAÇÃO: para todos os pacientes com idade superior a 18 anos e peso > 40 kg. ESQUEMA RECOMENDADO:</p> <p>HEPARINA NÃO FRACIONADA (HNF) Sub Cutânea: 5.000 UI 8/8 h 10.000 UI 12/12h (IMC > 40)</p> <p>OU</p> <p>ENOXAPARINA: 40 mg 1x/dia (<80 kg) 60 mg 1x/dia (80 a 120 kg) 40 mg 12/12h (≥120 kg)</p> <p>OBS: iniciar com heparina não fracionada, devido ao desabastecimento de enoxaparina</p> <p>SITUAÇÕES ESPECIAIS: Se ClCr < 30 ml/min: usar heparina não fracionada na dose de 5000 UI 12/12h com ajuste posterior se necessário. Se gestante/puérpera: HNF - 5.000 UI 8/8 h ou 7500 UI de 12/12 h Se gestante/puérpera <50 kg: HNF – 5.000 UI de 12/12 h Se gestante/puérpera IMC >40: HNF – 10.000 UI 12/12 h</p> <p>MANTER ALTA VIGILÂNCIA PARA TEV/TEP/OCLUSÃO ARTERIAL:</p> <ul style="list-style-type: none">• Coletar fibrinogênio e D-dímero em pacientes com aumento na demanda de O₂ e procurar confirmar o diagnóstico.• Usar métodos indiretos como eletro/ecocardiograma a beira leito e/ou doppler MMII. Se dados não suficientes e o paciente puder ser mobilizado, realizar angiotomografia de artérias pulmonares e/ou cintilografia pulmonar V/Q.• Considerar anti-coagulação plena naqueles com alta suspeita e sem condições de confirmação diagnóstica.
---	---

FONTE: Guia de Manejo COVID-19 - Versão 1 - 08/04/2021 HC/FMUSP

7. REFERÊNCIAS

1. Guia de Manejo COVID-19 - Versão 1 - 08/04/2021 HC/FMUSP.
2. Tratamento anticoagulante está associado à diminuição da mortalidade em doença coronavírus grave 2019 pacientes com coagulopatia, NingTang 1, HuanBai 1, XingChen 1, JialeGong 1, DengjuLi 2, ZiyongSun 1 Afiliações, PMID: 32220112 DOI: 10.1111/jth.1481
3. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy, Ning Tang et A. Journal of Thrombosis and Haemostasis Volume 18, Issue 5, First published: 27 March 2020, <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
4. Anticoagulation in the setting of COVID-19 – an interim guidance April 2020 ,NyuLangone Health
5. Wenzhong, liu; hualan, Li (2020): COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. ChemRxiv.Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v6>
6. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparin, bioRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.066761>
7. Heparin therapy improving hypoxia in COVID 19 patientes a case series.
8. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) , A Review, n James M. Sanders, PhD, PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD; James B. Cutrell, MD JAMA Published online April 13, 2020 , Downloaded From: <https://jamanetwork.com/> by Roberto Ferreira on 04/13/2020
9. REVISÃO DO PROTOCOLO DE TRATAMENTO – COVID-19 em relação a anticoagulação e corticoterapia. Hospital Municipal Tide Setúbal – protocolo nº1
10. Deliberação CIB-42, de 23-4-2021. COORDENADORIA DE PLANEJAMENTO DE SAÚDE. Nº 77 – DOE – 24/04/21 - seção 1 – p.38.