



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Anticoagulação e COVID-19

Daniela Palheiro Mendes de Almeida
Médica Hematologista e Hemoterapeuta
INI-Fiocruz
Projeto Echo- BioManguinhos
Abril 2021





Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Formação acadêmica



Hospital Federal
Cardoso Fontes



Medicina
2006

Residência
Clínica Médica
2008

Residência em
Hematologia
2011

Mestrado em
Ciências
2019

Doutorado em
Oncologia
Início em 2019



UNIVERSITY
OF MINNESOTA



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Linhas gerais

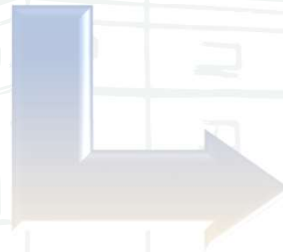
Hemostasia na COVID-19

- Manifestações: Trombose x Sangramento
- Coagulopatia da Covid-19
- Fisiopatologia da imunotrombose



Manejo

- Esquemas de anticoagulação
- Ajuste de dose
- Tratamento da coagulopatia



Situações especiais

- Grávidas
- Trombocitopenia trombótica induzida por vacina (TTIV)



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



INI
Instituto Nacional de Infectologia
Evandro Chagas

Homeostasia





Hemostasia na COVID-19

- COVID-19 mortalidade de 1-2%
- Complicações trombóticas (venosas > arteriais) 6-9%
- Associadas com mortalidade aHR 2.4; 95% CI (1.02–5.5)
- Incidência CID varia de <1% -8.7%
- Difere de CID associada a sepse bacteriana
- Sobreposição com:
 - ✓ Sd hemofagocítica
 - ✓ Sd anticorpo antifosfolípideo
 - ✓ Microangiopatia trombótica

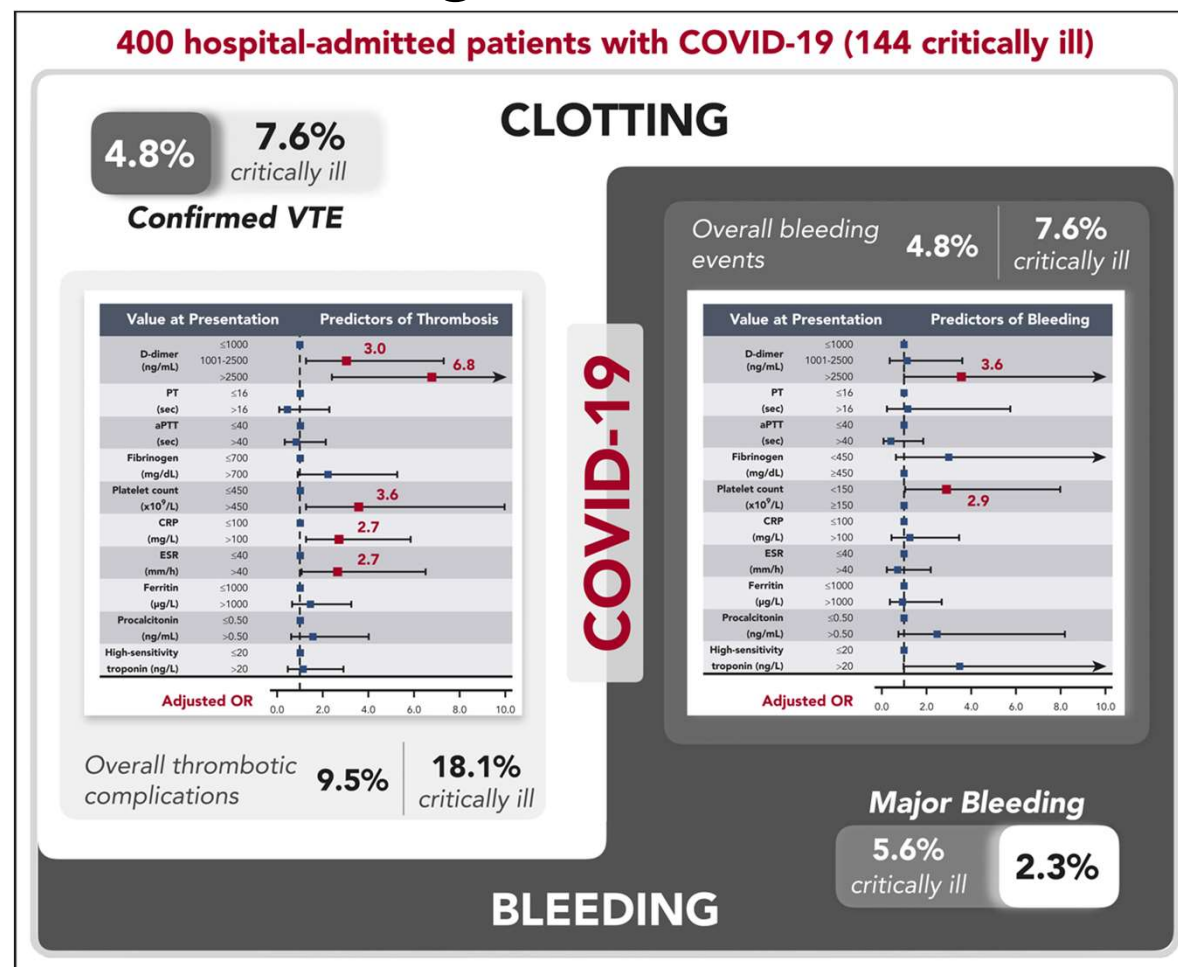
Helms et al; CRICS TRIGGERSEP Group. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020 Jun;46(6):1089-1098.

Tang et al, Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844-847

Iba et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. Crit Care. 2020 Jun 18;24(1):360.



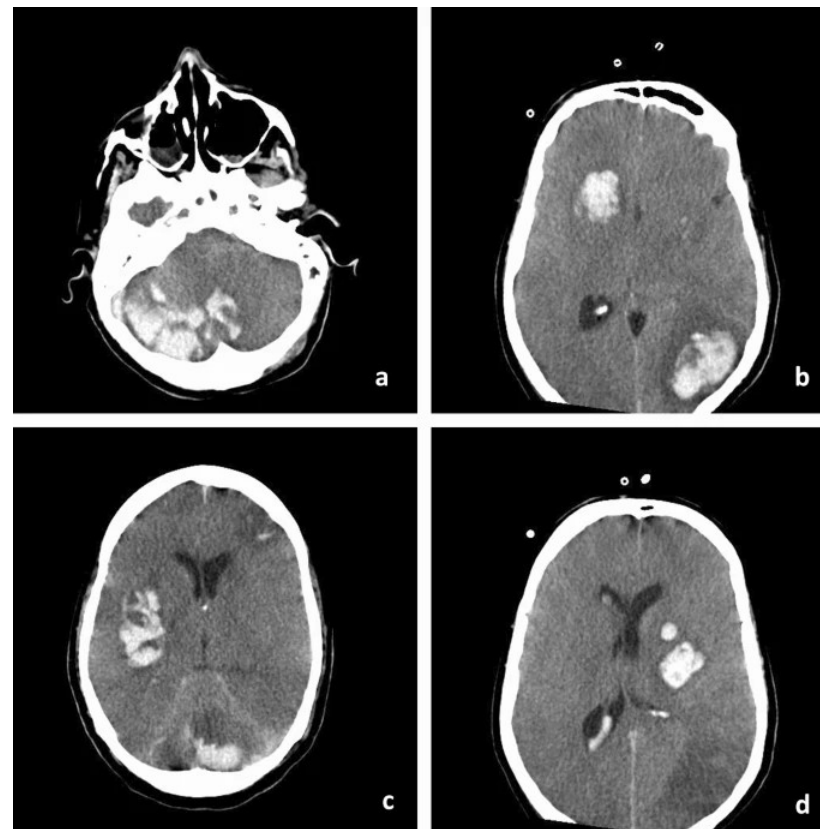
Trombose e sangramento na COVID-19



Hanny Al-Samkari et al, COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection, Blood, 2020



Hemorragia intracraniana e hematoma em pacientes graves com COVID-19



Gonçalves B, Righy C, Kurtz P. Thrombotic and Hemorrhagic Neurological Complications in Critically Ill COVID-19 Patients. Neurocrit Care. 2020 Oct;33(2):587-590.

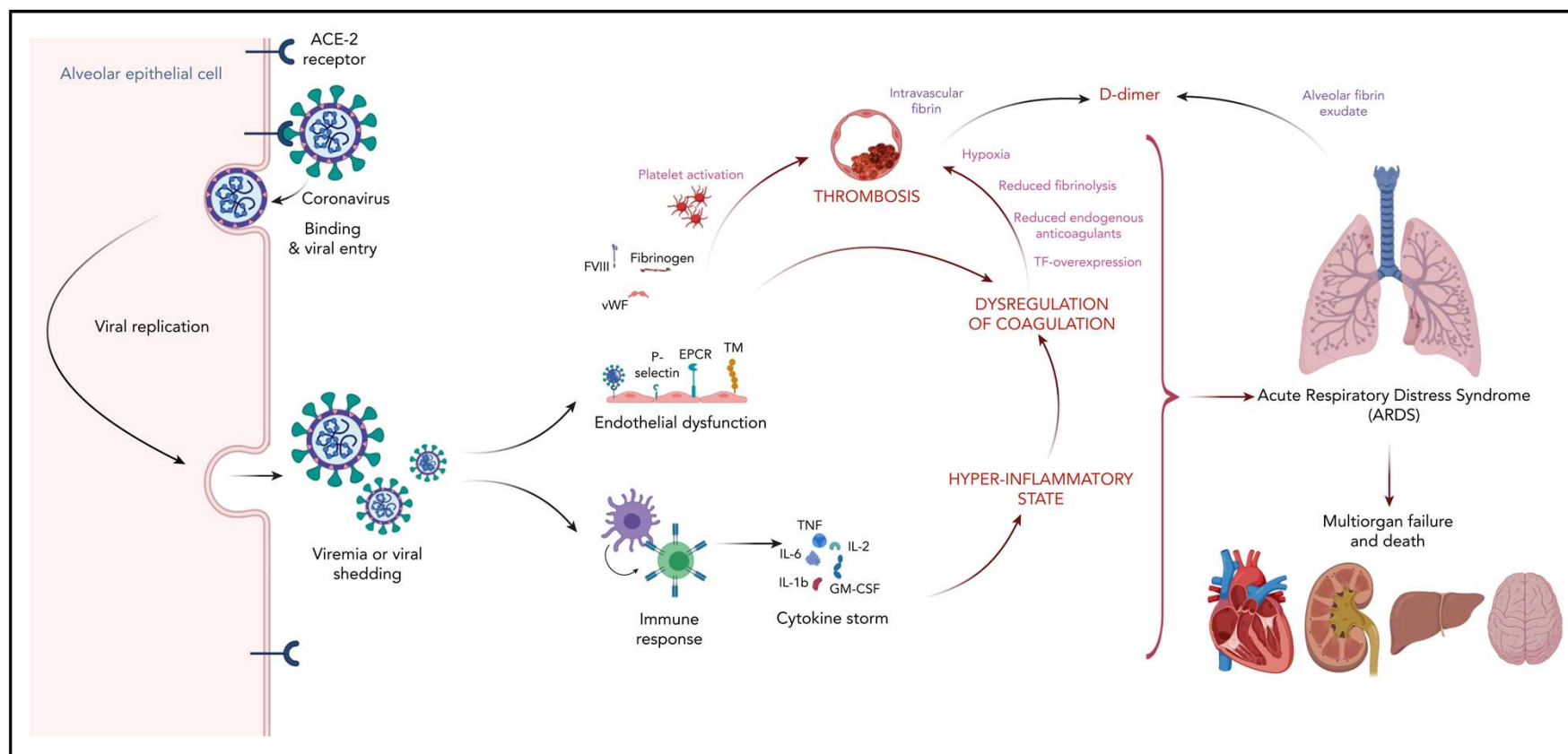


Table 1. COVID-19–associated coagulopathy

Summary of findings
1. Coagulopathy is manifest as elevated fibrinogen, elevated D-dimers, and minimal change in PT, aPTT, and platelet count in early stages of infection
2. Increasing IL-6 levels are correlated with increasing fibrinogen levels
3. Coagulopathy appears to be related to severity of illness and resultant thromboinflammation and not intrinsic viral activity
4. Elevated D-dimer at admission is associated with increased mortality
5. Rising D-dimer after admission precedes multiorgan failure and overt DIC - Noted to start at 4 d after admission in nonsurvivors - Longer duration of hospital stay associated with increasing D-dimer and development of sepsis physiology
6. Bleeding manifestations are not common despite coagulopathy

Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020 Jun 4;135(23):2033-2040.

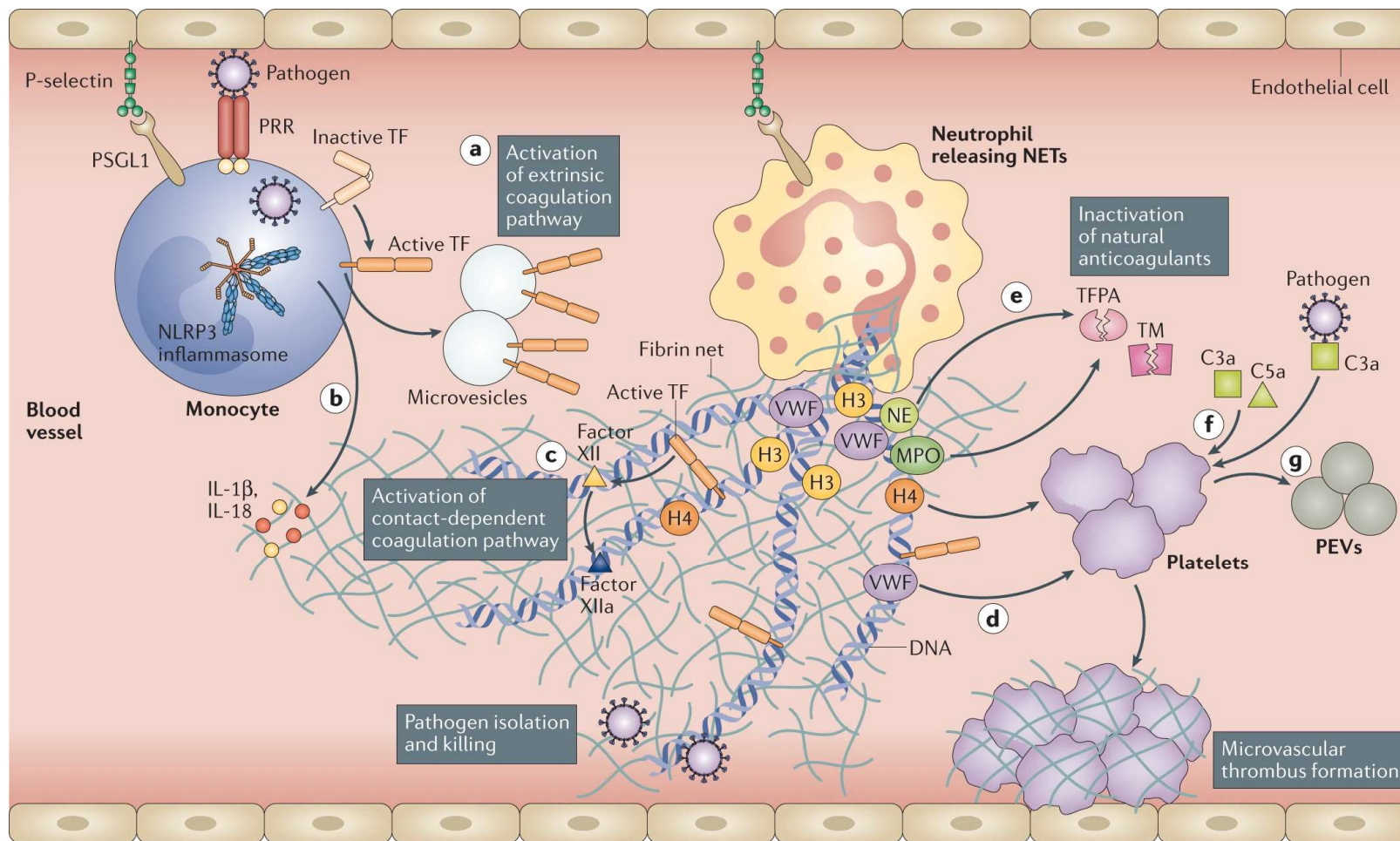
Coagulopatia, sangramento e trombose na COVID-19



Noel C. Chan, Jeffrey I. Weitz, COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding, Blood, 2020



Imunotrombose



Bonaventura A et al, Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19.
Nat Rev Immunol. 2021 Apr 6:1–11.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



PLATELETS AND THROMBOPOIESIS

Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19

Eugenio D. Hottz,^{1,2} Isaclaudia G. Azevedo-Quintanilha,¹ Lohanna Palhinha,¹ Lívia Teixeira,¹ Ester A. Barreto,¹ Camila R. R. Pão,¹ Cassia Righy,^{3,4} Sérgio Franco,³ Thiago M. L. Souza,^{1,5} Pedro Kurtz,^{3,6} Fernando A. Bozza,^{4,6} and Patrícia T. Bozza¹

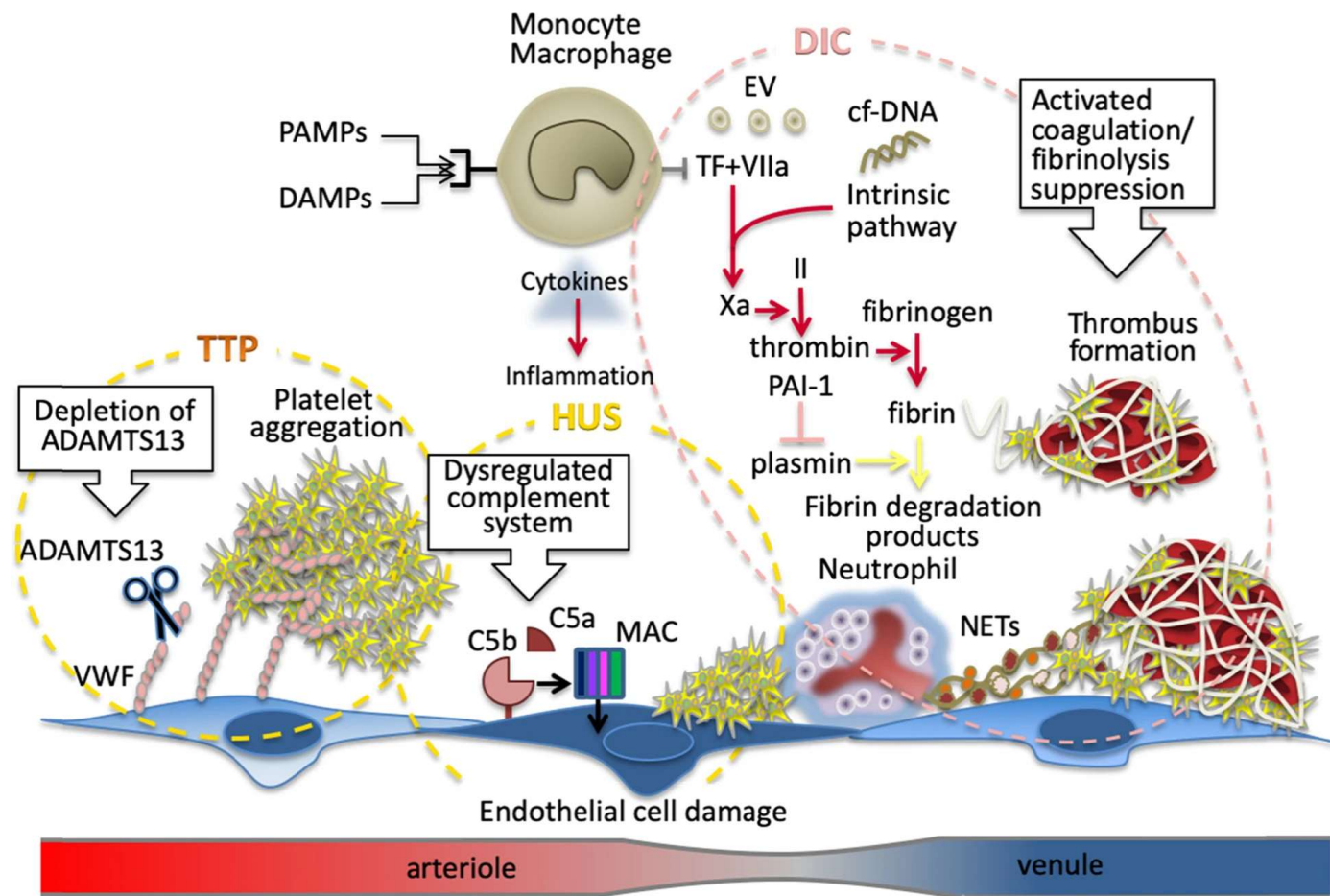


- ✓ Aumento da ativação plaquetária e agregados plaq-monócitos
- ✓ Expressão de fator tecidual induzido por estes agregados
- ✓ Plasma de pacientes graves induz ativação plaquetária
- ✓ Efeito sobre a expressão de FT correlacionado com marcadores de gravidade e ativação da coagulação

Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pão CRR, Righy C, Franco S, Souza TML, Kurtz P, Bozza FA, Bozza PT. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1330-1341



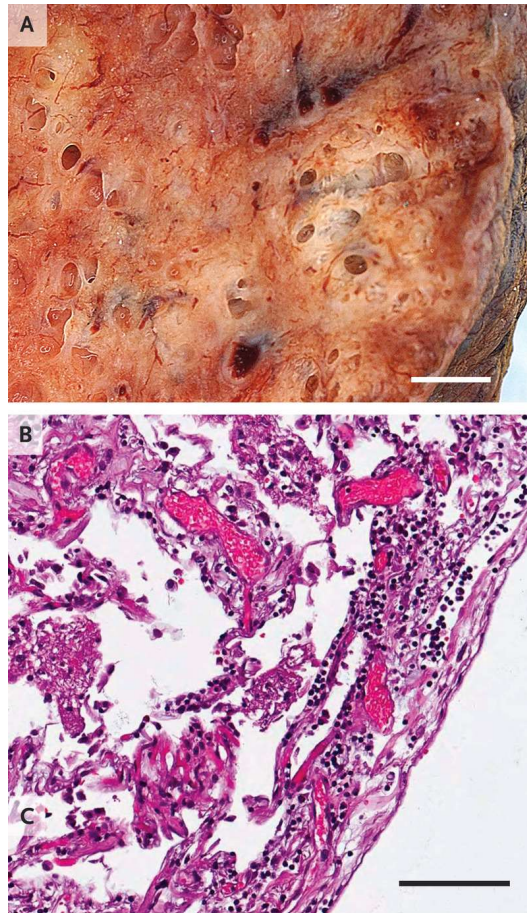
Fisiopatologia



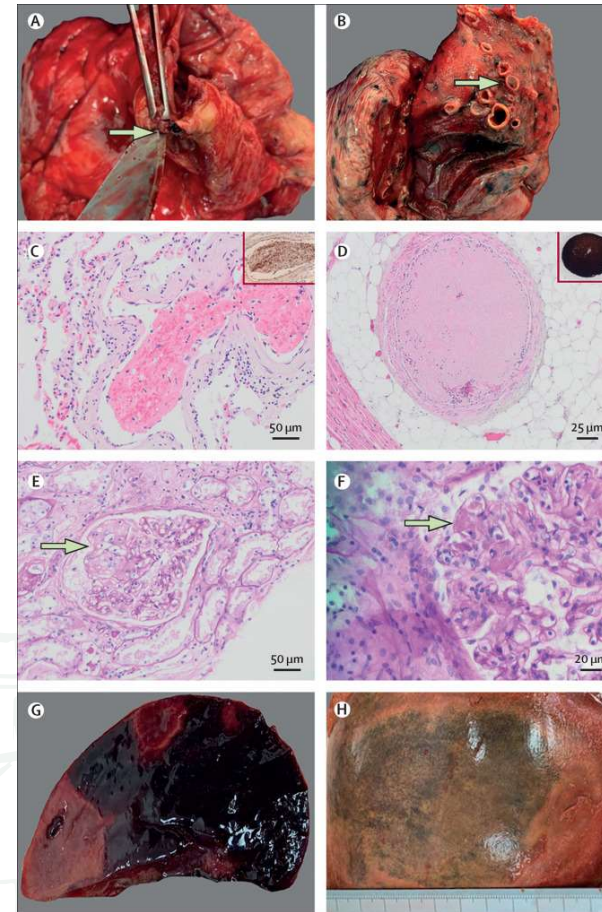
Iba et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. Crit Care. 2020 Jun 18;24(1):360.



Estudos post-mortem



Ackermann M et al Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jul 9;383(2):120-128



Hanley B et al Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe. 2020 Oct;1(6):e245-e253



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



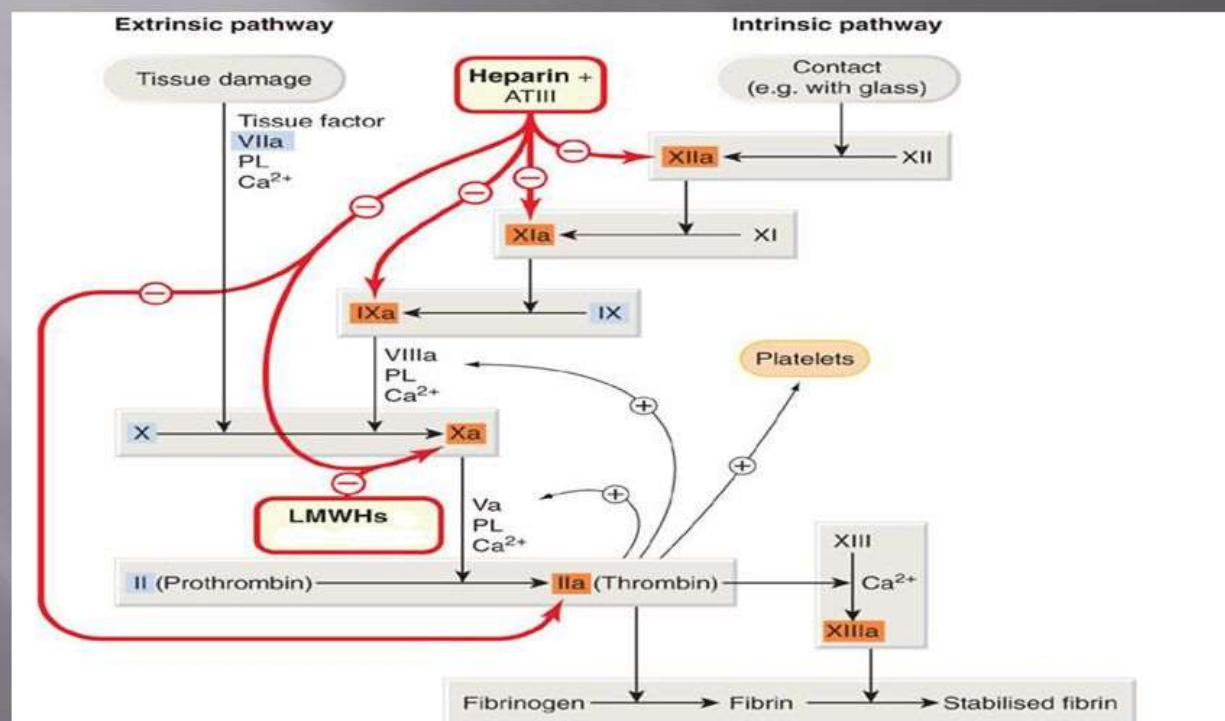
Fatores de risco para trombose

Diabetes
Inflamação
Imobilidade
Desidratação
Acessos venosos
Ventilação mecânica
Trombofilia hereditária
Gravidez
Falência renal
Doença cardíaca
Obesidade
Câncer
Doença respiratória
Hormônio
Infecção
Cirurgia
65 anos



Heparina

Cascata da coagulação e locais de ação dos anticoagulantes





Hospitalização

- 40% dos pacientes tem risco alto para tromboembolia;
- Sem profilaxia, 25% dos pacientes vão desenvolver TVP (x 5-15% outras doenças);
- Profilaxia para hospitalizados com diagnóstico confirmado ou altamente suspeito de COVID-19, independente do risco trombótico, exceto se contra-indicada: sangramento ativo ou trombocitopenia grave ($<30.000/\text{mm}^3$);
- Em caso de contra-indicação: compressor pneumático;
- Solicitar de rotina na internação e periodicamente:
 - ✓ Hemograma completo, TAP, PTT, fibrinogênio, D-dímero
 - ✓ Doppler venoso de MMII e ECO

Barnes G et al, Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis. 2020 Jul;50(1):72-81.



Anticoagulação profilática

Table 2 – Standard dose of LMWH, UFH and fondaparinux for prophylaxis and adjustments, according to body weight and renal function.

	Standard dose	Body weight	Chronic kidney disease
Enoxaparin	40 mg SC daily	80–99 kg: 40–60 mg SC daily ≥ 100 kg: 80 mg SC daily Or adjustments based on BMI BMI 30–40 kg/m ² : 40–60 mg daily BMI > 40 kg/m ² : 40 mg SC 12–12 h BMI > 50 kg/m ² : 60 mg SC 12–12 h	CrCl 15–29 mL/min: Give 50% of the dose CrCl < 15 mL/min: contraindication; consider UFH
Nadroparin	3800 UI SC daily	>70 kg: 5700 UI SC daily	CrCl 30–50 mL/min: Give 25% of the dose CrCl < 30 mL/min: contraindication; consider UFH
Dalteparin	5000 UI SC daily	100–139 kg: 7500 UI SC daily 140–180 kg: 5000 UI SC twice daily	CrCl = <30 mL/min: 5000 UI SC daily
Bemiparin	3500 UI SC daily	<60 kg: 2500 UI SC daily	CrCl = <30 mL/min: Give 25% of the dose
Tinzaparin	50 UI/kg/dia		CrCl < 20 mL/min: contraindication
Fondaparinux	2.5 mg SC daily		CrCl 20–29 mL/min: 2.5 mg every other day CrCl < 20 mL/min: contraindication; consider UFH
UFH	5000 UI SC twice daily	BMI > 30 kg/m ² : 5000–7500 UI SC every 8 h	No change

LMWH: low molecular weight heparin; UFH: unfractionated heparin; BMI: body mass index; SC: subcutaneous; CrCl: creatinine clearance; IU: international unit.

Orsi FA et al, Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. Hematol Transfus Cell Ther. 2020 Oct-Dec;42(4):300-308.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Anticoagulação profilática pós-alta

- Profilaxia por 30 dias reduz mortalidade e risco de trombose venosa em 46% em 90 dias;
- Casos selecionados com alto risco tromboembólico (IMPROVE VTE score ≥ 4 , D-dímero $> 2x$ /normal) e baixo risco de sangramento mínimo de 14 dias:
 - ✓ Enoxaparina (Clexane[®]) 40 mg/dia;
 - ✓ Betrixaban (Eliquis[®]) 160 dose ataque, seguida de 80 mg/dia;
 - ✓ Rivaroxaban (Xarelto[®]) 10 mg/dia.

Giannis D et al, Northwell Health CC. Post-Discharge Thromboembolic Outcomes and Mortality of Hospitalized COVID-19 Patients: The CORE-19 Registry. Blood. 2021 Apr 6;blood.2020010529

Barnes G et al, Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis. 2020 Jul;50(1):72-81.



Anticoagulação terapêutica

Table 3 – Therapeutic dose of LMWH, UFH and fondaparinux and adjustments, according to body weight and renal function.

	Therapeutic dose	Body weight	Chronic kidney disease
Enoxaparin	1 mg/kg SC twice daily		CrCl 15–29 mL/min: 1 mg/kg daily or UFH
Nadroparin	<50 kg: 3800 IU SC twice daily 50–59 kg: 4750 IU SC twice daily 60–69 kg: 5700 IU SC twice daily 70–79 kg: 6650 IU SC twice daily 80–89 kg: 7600 IU SC twice daily ≥90 kg: 8550 IU SC twice daily		CrCl < 15 mL/min: avoid, consider UFH CrCl 30–50 mL/min: Give 25% of the dose CrCl < 30 mL/min: contraindicated
Dalteparin	200 IU/kg SC daily in the first 30 days, then 150 IU/kg SC daily until end of treatment (maximum dose is 18,000 IU per day) Dose should be reduced by 17–33%, if platelet count < 100 × 10 ⁹ /L		CrCl = <30 mL/min: Dose must be adjusted according to anti-FXa activity with a target of 0.5–1.5 IU/mL CrCl = <30 mL/min: contraindicated CrCl < 20 mL/min: contraindicated CrCl < 30 mL/min: contraindicated
Bemiparin	115 IU/kg SC daily		CrCl = <30 mL/min: contraindicated
Tinzaparin	175 IU/kg SC daily		CrCl < 20 mL/min: contraindicated
Fondaparinux	<50 kg: 5 mg SC daily 50–100 kg: 7.5 mg SC daily	>100 kg: 10 mg SC daily	CrCl < 30 mL/min: contraindicated
UFH	Loading dose: 80 IU/kg Maintenance dose: 18 IU/kg/h continuous infusion		

LMWH: low molecular weight heparin; UFH: unfractionated heparin; BMI: body mass index; SC: subcutaneous; CrCl: creatinine clearance; IU: international unit.

Orsi FA et al, Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. Hematol Transfus Cell Ther. 2020 Oct-Dec;42(4):300-308.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



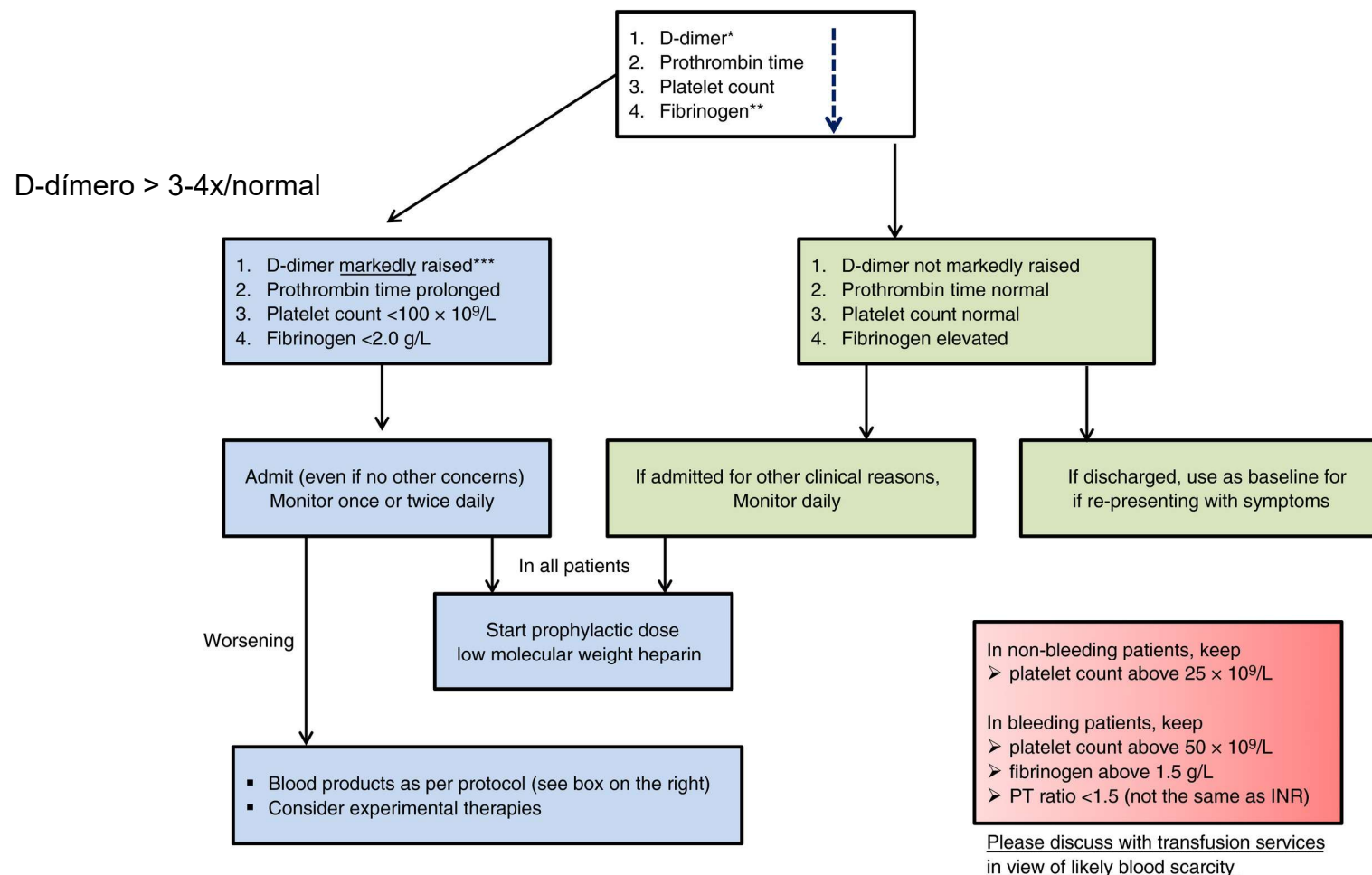
Manejo da anticoagulação

- Monitorar HNF com anti-Xa e não com PTT caso o PTT de base esteja alterado ou tenha resistência a HNF;
- Dar preferência para HNF na insuficiência renal aguda (Cl Cr <15-30ml/min);
- Trombolíticos são desaconselhados de rotina, exceto em casos especiais (ex IAM SST);
- Manter anticoagulação plena por 3 meses após trombose.

Barnes G et al, Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis. 2020 Jul;50(1):72-81.



Manejo da coagulopatia



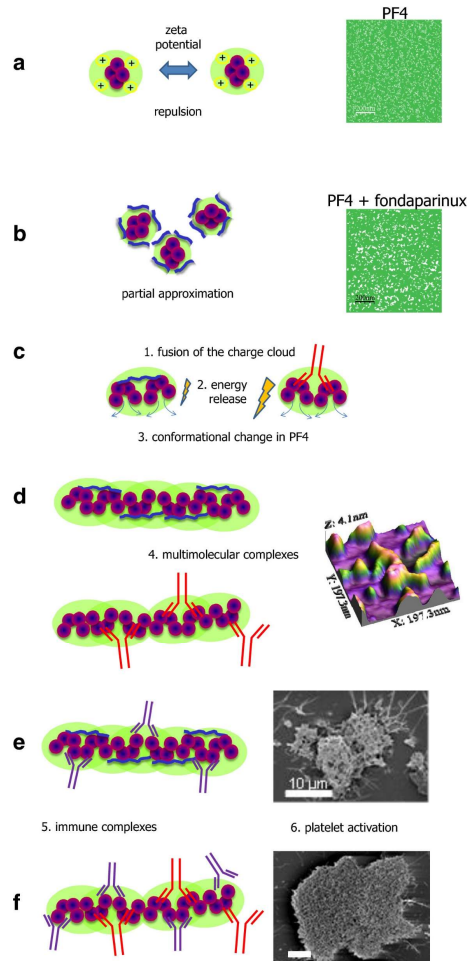


Situações especiais - Grávidas

- Risco aumentado para desenvolver formas graves em Covid – alterações imunes e na dinâmica pulmonar.
- Antes do parto, nível ambulatorial:
 - ✓ Estimular hidratação e movimentação
 - ✓ Estratificação de risco trombótico, considerar profilaxia em casos selecionados
- Internação:
 - ✓ HBPM 40 mg SC 1x/dia, exceto contra-indicação
 - ✓ Suspende 12h antes do parto
- Após alta:
 - ✓ Considerar profilaxia de 10 dias a 6 semanas, se alto risco trombótico



TTIV



- Incidência 5 casos por milhão (95% CI 4.3-5.8) após ChAdOx1 (AZ)
- Mecanismo anticorpos anti-FP4 (HIT símile)
- Outras causas (autoimunes):
 - ✓ Medicamentos polianiônicos;
 - ✓ Infecções virais e bacterianas;
 - ✓ Pós-operatório de ATJ
- Trombocitopenia mais severa, CID mais frequente e eventos trombóticos atípicos.



TTIV após ChAdOx1 (AZ)

- 39 indivíduos
- 5-24 dias depois
- Maioria mulheres < 50 anos, algumas em reposição hormonal ou contraceptivos
- Trombose em sítios não-usuais: cerebral, veia porta, veias baço e fígado. EP, TVP, trombozes arteriais
- Mediana de plaquetas 20.000-30.000 (10.000-110.000)
- Níveis aumentados de D-dímero e baixos de fibrinogênio
- Mortalidade de 40%
- Ausência de exposição a heparina
- Identificação de anticorpos anti-PF4

Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination

Andreas Greinacher, M.D., Thomas Thiele, M.D., Theodore E. Warkentin, M.D., Karin Weisser, Ph.D., Paul A. Kyrle, M.D., and Sabine Eichinger, M.D.

Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination

Nina H. Schultz, M.D., Ph.D., Ingvild H. Sørvoll, M.D., Annika E. Michelsen, Ph.D., Ludvig A. Munthe, M.D., Ph.D., Fridtjof Lund-Johansen, M.D., Ph.D., Maria T. Ahlen, Ph.D., Markus Wiedmann, M.D., Ph.D., Anne-Hege Aamodt, M.D., Ph.D., Thor H. Skattør, M.D., Geir E. Tjønnfjord, M.D., Ph.D., and Pål A. Holme, M.D., Ph.D.

Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination

Marie Scully, M.D., Deepak Singh, B.Sc., Robert Lown, M.D., Anthony Poles, M.D., Thomas Solomon, M.D., Marcel Levi, M.D., David Goldblatt, M.D., Ph.D., Pavel Kotoucek, M.D., William Thomas, M.D., and William Lester, M.D.

Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021 Apr 16.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



European Medicines Agency (EMA)

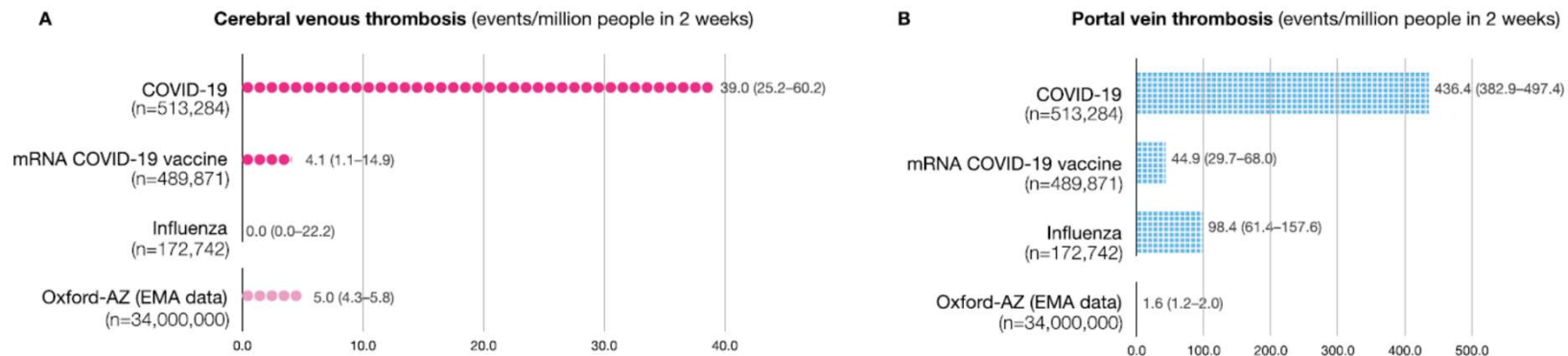
- AZ - 34 milhões de vacinados
 - 169 possíveis casos de trombose seio venoso
 - 53 possíveis casos de trombose de veia esplênica
 - Restrições
- JJ/Jansen – 7 milhões
 - 6 casos possíveis de trombose de seio venoso cerebral (com e sem trombose veia esplênica)
- Pfizer-BioNtech – 54 milhões
 - 35 possíveis casos de trombose em SNC
- Moderna – 4 milhões
 - 5 possíveis casos de trombose em SNC

Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021 Apr 16.

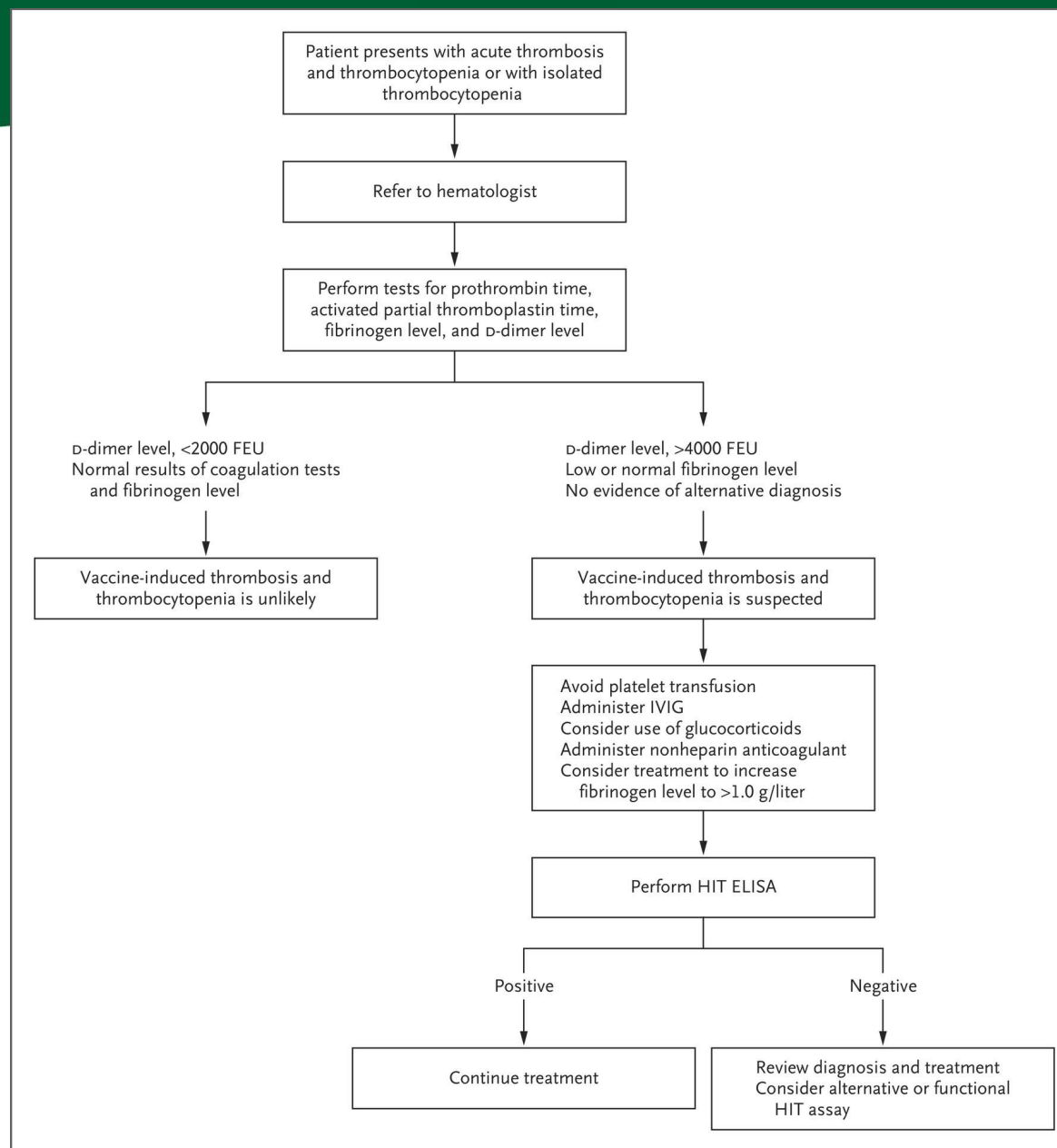


Risco de trombose após a COVID-19

- Risco de trombose é 10x maior com a doença do que com a vacina de RNAm e 100x maior do que na população em geral;
- 30% das trombozes cerebrais foram em < 30 anos;
- 39 por milhão (95% CI 25.2-60.2 milhão);
- Não se limita a trombose cerebral;
- Mortalidade de 20%.



Taquet et al, cerebral venous thrombosis: a retrospective cohort study of 513,284 confirmed COVID-19 cases and a comparison with 489,871 people receiving a COVID-19 mRNA vaccine Pre-print



Scully M et al, Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021 Apr 16



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Conclusões

- Trombose é uma complicação importante relacionada a Covid-19 associada a mortalidade;
- Profilaxia nos pacientes internados e pós-internação nos de alto risco (incluindo grávidas);
- Tratamento a base de heparina (HBPM), salvo contra-indicação;
- Na suspeita de TTIV, deve-se evitar heparinas (usar outros anticoagulantes) e transfusão de plaquetas e fazer Ig e corticóides, considerar plasmaférese em casos particulares;
- Risco de trombose pós-doença é superior a pós-vacina.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Valdiléia Veloso
Estevão Portela
Marcel Treptow
Alexandre Vizzoni
Joanna Bokel

Lurdinha Maia
Amanda Marques

Obrigada!

daniela.almeida@ini.fiocruz.br

