COVID-19 e eventos tromboembólicos venosos

Suely Meireles Rezende

Professora associada

Departamento de Clinica Médica - Faculdade de Medicina

Universidade Federal de Minas Gerais

Webinar sobre COVID-19 e distúrbios da coagulação – aspectos clinicos

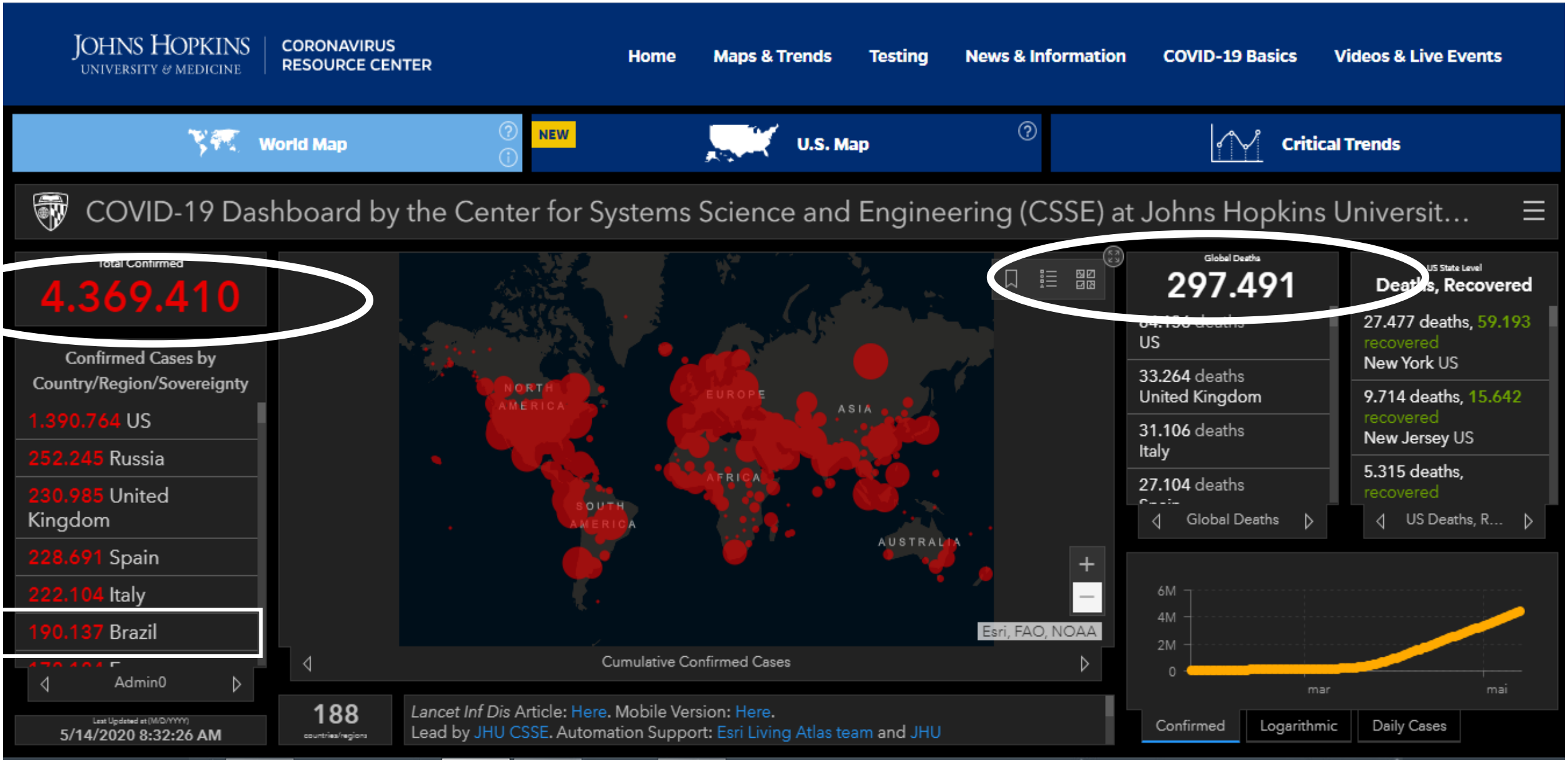
Live – 14 de maio de 2020 – 18:30 hs

Declaração de conflito de interesse

Declaro que possuo conflito de interesse na (s) categoria (s) abaixo:

Consultoria:	não
Financiamento de Pesquisa:	não
Honorário:	não
Patentes e Royalties:	não
Discussão de uso de drogas Off-label:	não
Afiliação na Diretoria de uma Entidade ou Conselho:	ISTH/ABHH

Tudo que eu disser aqui pode mudar nos próximos dias, semanas, meses...



Em comparação, em 2002-2003, 8.500 pessoas/27 paises foram infectadas pelo SARS-Cov, das quais 866 morreram.

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed ((covid19)) AND thrombosis

Create RSS Create alert Advanced

COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation.
Get the latest public health information from CDC: https://www.coronavirus.gov .
Get the latest research from NIH: https://www.nih.gov/coronavirus.

The new PubMed site will become the default in mid-May.
Click here to try it now!

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species
Humans

Format: Summary Sort by: Best Match Per page: 20 Send to

Search results

Items: 1 to 20 of 99

<< First < Prev Page 1 of 5 Next > Last >>

1. **COVID-19** and its implications for **thrombosis** and anticoagulation.
Connors JM, Levy JH.
Blood. 2020 Apr 27. pii: blood.2020006000. doi: 10.1182/blood.2020006000. [Epub ahead of print]
PMID: 32339221
Similar articles

2. **COVID-19** and haemostasis: a position paper from Italian Society on **Thrombosis** and Haemostasis (SISET).

1. O risco de TEV é aumentado na COVID-19?

Em comparação com o quê?

Incidência de tromboembolismo venoso

TEV	Incidência
Comunidade	1-2:1.000 pacientes/ano
Pacientes clínicos hospitalizados	~ 1.0%
TEP (departamento de emergência)	3%-10%
Pacientes críticos (UTI)	15%-32%

Relação TVP/TEP = 2-3/1

Naess et al, J Thromb Haem 2007; Cook DJ, et al. J Crit Care 2005; Corrigan et al, Clin Exp Emerg Med 2016

Tromboembolismo venoso e infecção

Autor	Incidência de TEV	Observação
Schmidt, 2011	Taxa de incidência ajustada (IRR) = 3.3 (95% CI: 2.9–3.8)	todos os tipos de infecção. TEV 3 meses após infecção
	2.6 (95% CI: 2.5–2.8); maior risco foi para pneumonia (IRR ajustado, 4.9; 95% CI, 4.1–5.9)	Infecção diagnosticada em hospital e tratada com atb
Roger, 2012	2.90 (2.13, 3.94) para todos os tipos de infecção; para infecção respiratória, IRR = 2.75 (95% CI: 1.91, 3.96).	Infecção é o principal gatilho para hospitalização devido a TEV, ocorrendo em 52.4% dos periodos de risco 90 dias antes da hospitalização .
Ribeiro, 2012	OR 5.0 (95% CI, 3.9–6.3) *vs* sem pneumonia O risco maior foi de TEP (OR, 8.1; 95% CI, 6.2–10.6)	Individuos que tiveram pneumonia no ano anterior tem um risco 5 vezes maior risco de desenvolver TEV

Schmidt et al JIM, 2011; Rogers et al, Circulation, 2012; Ribeiro et al, JTH, 2012

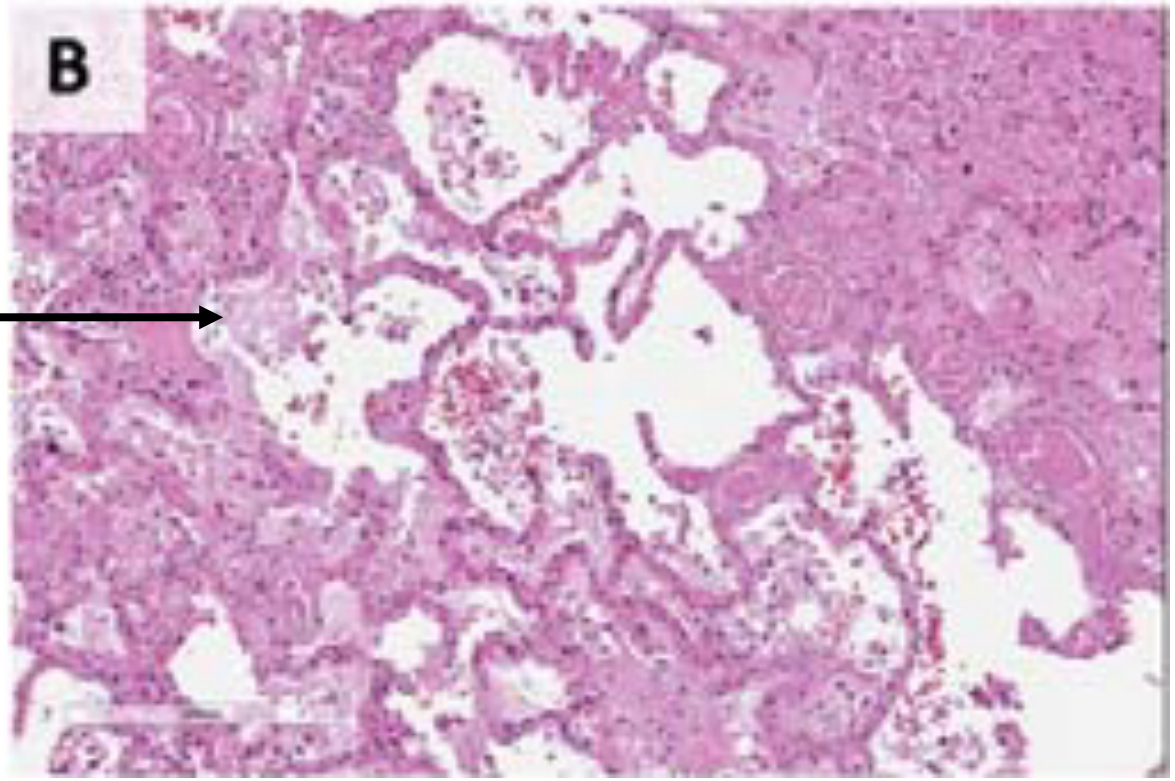
Tromboebolismo venoso nas síndromes respiratórias agudas graves

Infecção (SRAG)	Incidência de TEV	Referência
Influenza A H1N1	Retrospectivo, 119 pacientes, 7 (6.9%) eventos tromboembolicos (4 venosos e 3 arteriais). Todos receberam tromboprofilaxia. Mortalidade associou-se a trombose (31%) vs 8% sem (p=0.07).	Bunce et al, 2010
	Retrospectivo, TEP sem TVP em 6/7 cases (85.7%); TEP + TVP em 1 caso (14.3%)	Dimakokos et al, 2016
	75 SRAG (31 com H1N1) 23 e 18 vezes maior risco de EP e TEV, respectivamente.	Obi et al, 2019
SARS-CoV	22/199 (11%) pacientes com TEP/DVT	Lew et al, 2003
	Autópsia: 4 /8 TEP (artéria pulmonar, segmentar) 3 DVT, vegetação valvulas cardiacas, 2 com infarto em múltiplos orgãos	Chong et al, 2004

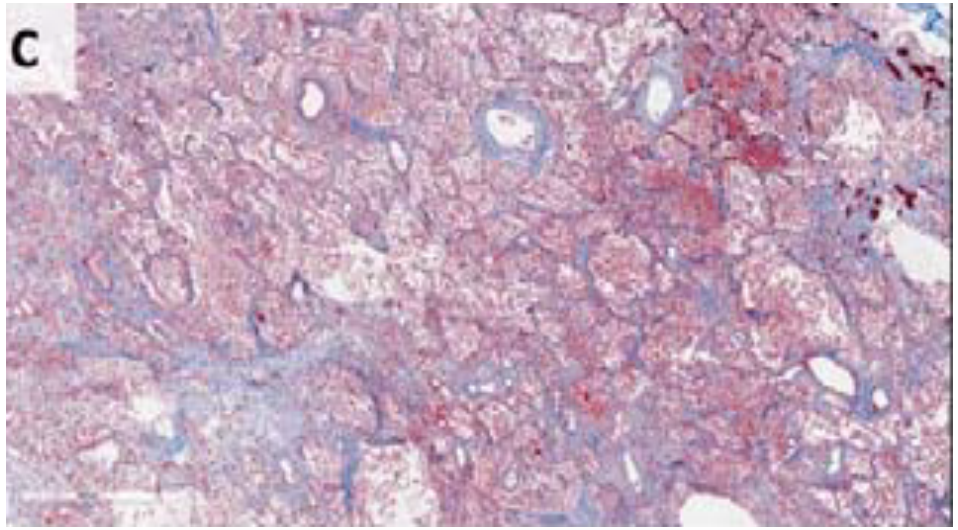
Lew, et al 2003; Obi et al, 2019; Bunce et al, 2010; Chong et al, 2004; Dimakokos et al, 2016

2. Quais são as evidências de hipercoagulabilidade na COVID-19?

Pulmão - Trombos em pequenos vasos do parênquima pulmonar periférico

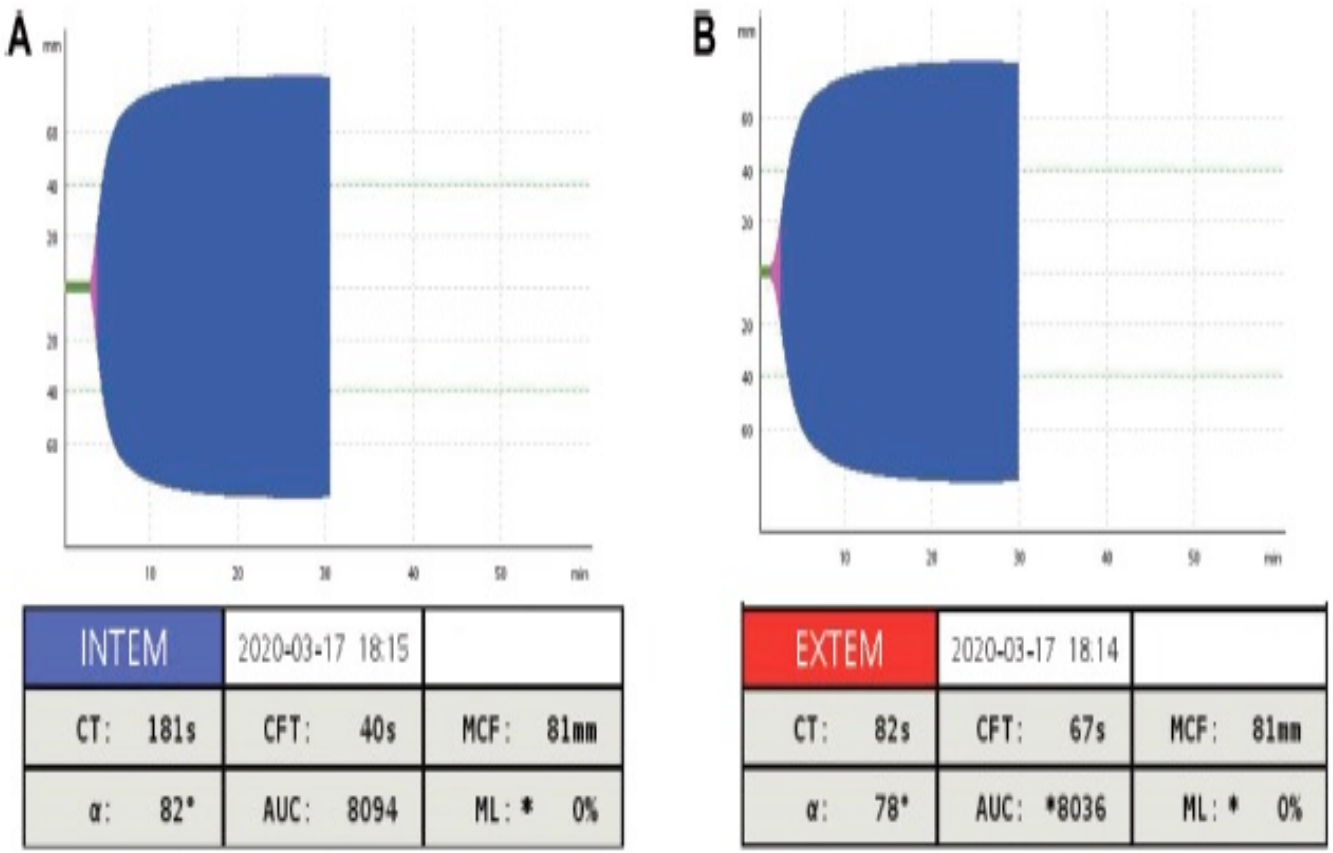


Pulmão - Trombose de fibrina em pequenos vasos e capilares distendidos



Pulmão - Extensa deposição extracelular de fibrina (azul); Tricrômico de Masson

Fox et al. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575.



	Cases	Controls	*p*-Value
INTEM			
CT, s	185 ± 49	174 ± 23	0.33
CFT, s	57 ± 13	70 ± 18	**0.0002**
MCF, mm	68 ± 6	62 ± 7	**< 0.0001**
ML, % (range)	1 ± 3	2 ± 3	0.22
AUC, *U*	6,808 ± 603	6,743 ± 563	0.68
EXTEM			
CT, s	75 ± 16	72 ± 8	0.11
CFT, s	66 ± 20	78 ± 26	**0.01**
MCF, mm	69 ± 6	64 ± 5	**0.0003**
ML, % (range)	1 ± 3	2 ± 3	0.22
AUC, *U*	6,924 ± 591	6,882 ± 569	0.79
FIBTEM			
MCF, mm	31 ± 9	18 ± 6	**< 0.0001**
AUC, *U*	3,101 ± 852	2,249 ± 1072	**0.001**

Varios estudos demonstrando aumento de D dimeros

Spieza et al, Thromb Haemost, 2020

Principais estudos clinicos sobre eventos tromboembólicos na COVID-19

Autor (país)	Tipo de estudo	Paci-entes CTI	Pacientes enferma-ria	Follow-up (em dias, mediana)	Proporção de pacientes ainda hospitalizados	Número de TEV (Prevalência/incidência/ incidência acumulada)	Relação TVP/EP	Trombo-profilaxia
Cui (China)	retro	81	Nenhum	NI	11%	20 (25%)	Todos TVP	Não
Klok2 (Holanda)	?	184	Nenhum	14	NI	IA = 49% (todos eventos tromboembólicos)	1/65	Sim
Helms (Franca)	pros	150	Nenhum	> 7	67%	16.7%	3/25	Sim
Lodigiani (Italia)	retro	61	327	10	7%	IA = 21% (27.6% UTI e 6.6% enfermaria)	5/10	Todos UTI; 75% enfermaria
Middledorp (Holanda)	retro	75	123	5	29%	IA = 48% (95% CI, 33-61) UTI vs 10% (95% CI, 2.9-24) enfermaria	22/11	Sim

Manifestações de T&H na COVID-19

- Macrovasculares e microvasculares
- Tromboembolismo venoso
  - TEP
  - TVP
  - TEP>TVP
  - Trombose pulmonar *vs* TEP
  - Trombose em cateter e em sitios raros
- Trombose arterial
  - AVEi, IAM, TAP
- CIVD?
- Plaquetopenia
- SAAF? AAF?

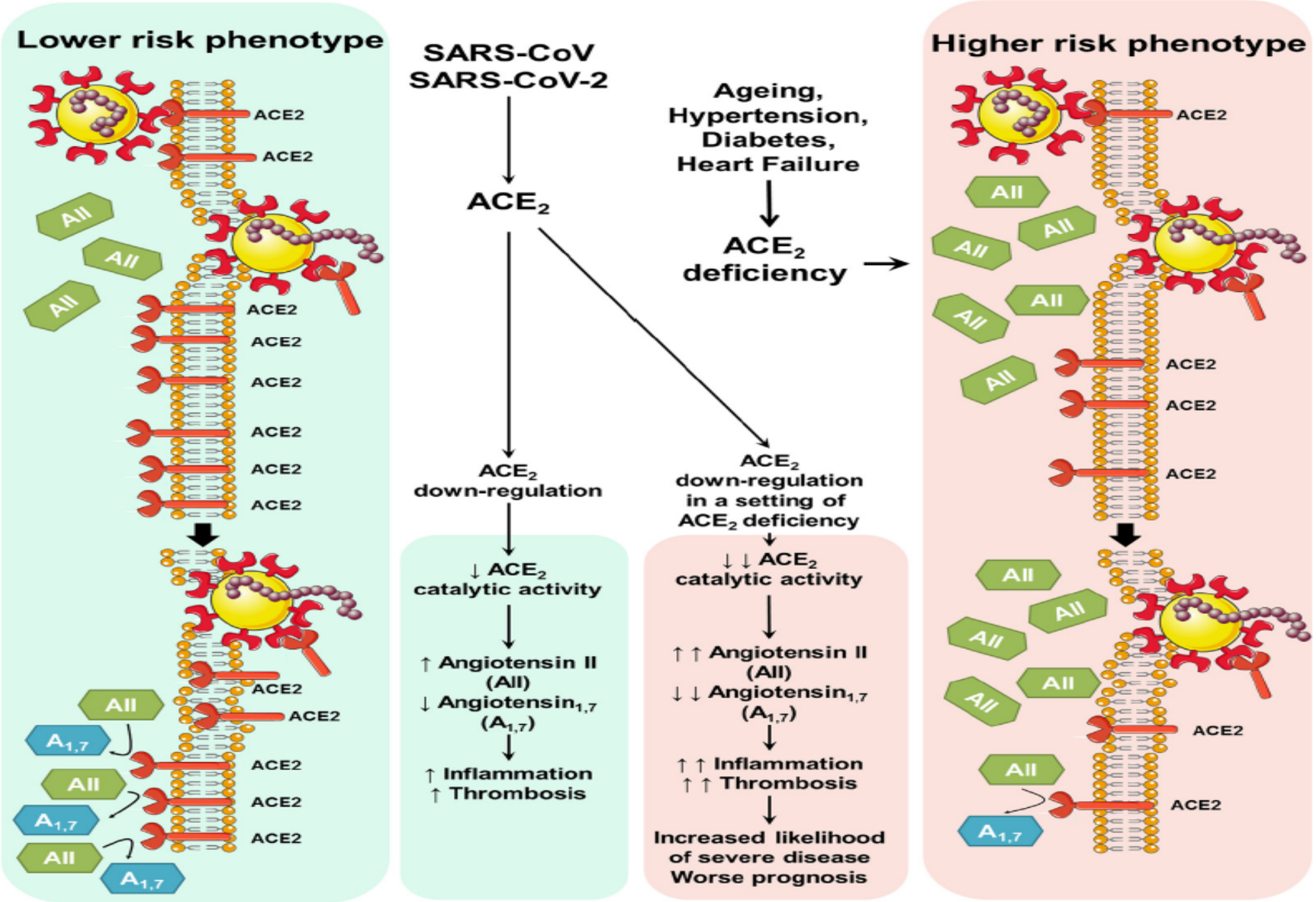
3. Quais são as causas de hipercoagulabilidade na COVID-19?

Hipercoagulabilidade da COVID-19

-NETS
-Deposição de fibrina
-Aumento de Fibrinogênio (2-10 x)
-Aumento de FVIII
-Aumento do FVW
-Anticorpos antifosfolípides e anti-cardiolipina

Hipofibrinólise:
-Aumento de PAI-1, TAFI e inibidor da PC

Whyte, JTH 2020; Barnes, JEM 2020



ACE2 receptors
heart
vessels
gut
lung
Kidney
testis
brain.

Verdecchia et al,
Eur J Int Med, 2020

Figure 2. Potential impact of ACE2 down-regulation induced by viral entry in a setting of pre-existing ACE2 deficiency.

4. Como abordar a hipercoagulabilidade na COVID-19?

Abordagem propedêutica no paciente hospitalizado

- Laboratório
  - Esfregaço de sangue periférico, contagem de plaquetas, PT, aPTT, fibrinogênio e níveis de dímero D
  - Esses parâmetros devem ser monitorados regularmente em pacientes críticos. O intervalo de tempo mais adequado entre os testes é incerto e os testes devem se basear na indicação clínica, disponibilidade dos ensaios e capacidade e instalação do laboratório local.
- Exames de imagem
  - Realizar duplex com compressão venosa regular em pacientes em UTI, sempre que disponíveis e em intervalos convenientes, para avaliar o diagnóstico de TVP e prevenir suas complicações.

Orsi et al, 2020 unpublished

Anticoagulação

- Dose profilática convencional*
  - Para todos os pacientes com COVID-19 hospitalizados, exceto se contra-indicada
- Dose intermediária profilática (metade da dose terapêutica)
  - Não há dados para apoiar o uso de uma dose aumentada de anticoagulante para profilaxia, exceto em pequenos estudos em pacientes obesos. Dadas as taxas aumentadas de TEV relatadas em pacientes de UTI infectados com COVID-19, muitos centros estão usando doses aumentadas
- Dose terapêutica
  - Para tratamento de TEV confirmado
  - Se piora do quadro respiratório, evidência de disfunção cardíaca direita no ecocardiograma e incapacidade de obter imagens

*Alguns profissionais consideram usar em pacientes ambulatoriais infectdaos com COVID-19 com obesidade mórbida ou história pregressa de TEV, ou com outros riscos aumentados para TEV.

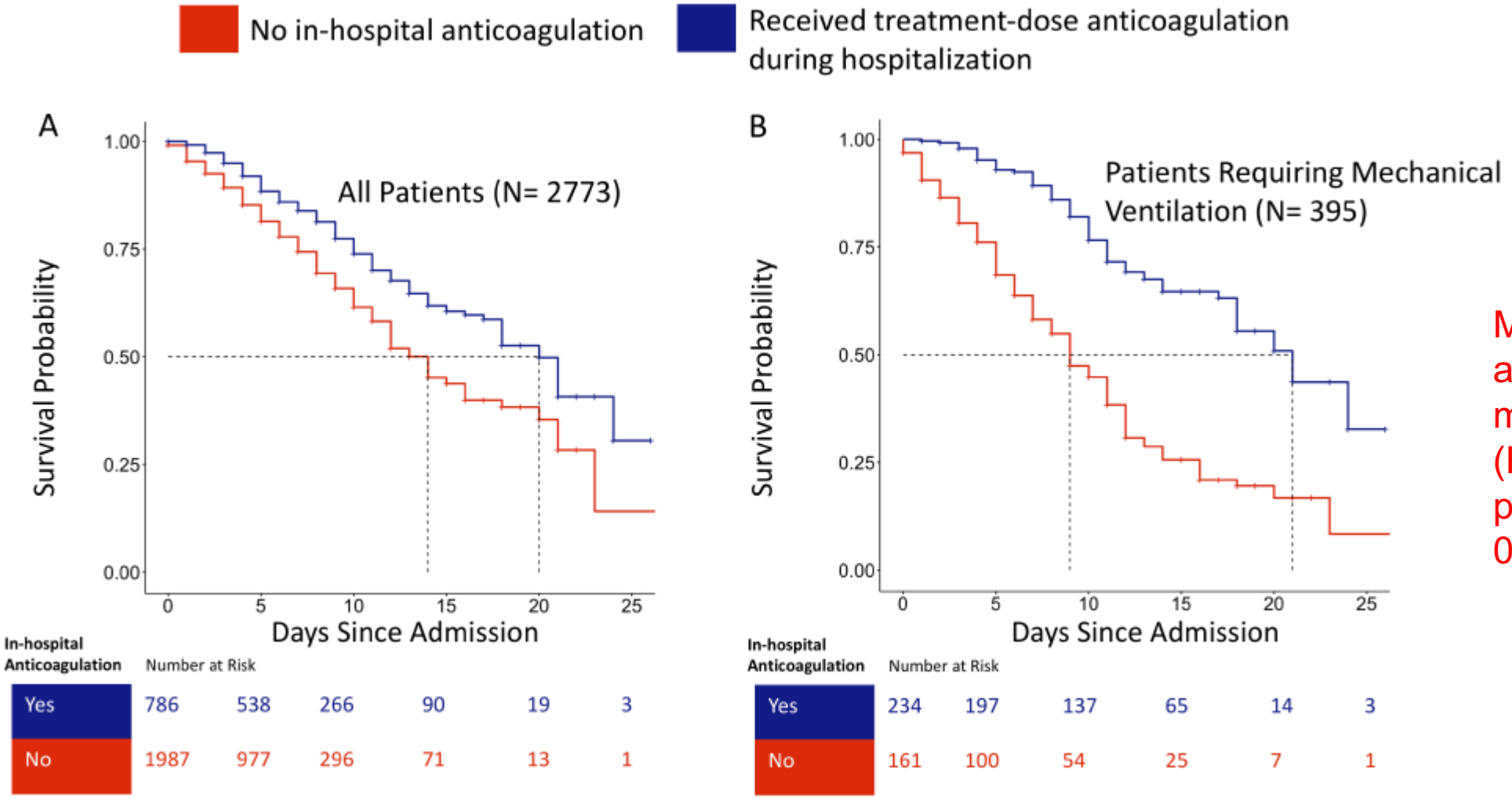
COVID-19 positive	Coagulation tests	Standard dose VTE prophylaxis	Escalated[1] dose VTE prophylaxis	Therapeutic dose anticoagulation
Outpatient		**Consider**[2]		
Inpatient	X			
Ward	X	X		
ICU	X		X	
Confirmed VTE	X			X
Presumed PE[3]	X			X
ARDS	X		X	

Anticoagulantes: HBPM, HNF e fondaparinux. O DOAC também pode ser considerado, exceto doses intermediárias. O fondaparinux e o DOAC devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência renal devido à meia-vida mais longa.

Connors et al, Blood 2020.

Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19

2.773 pacientes, analise ajustada para sexo, IMC, DM, HAS, etnia, IC

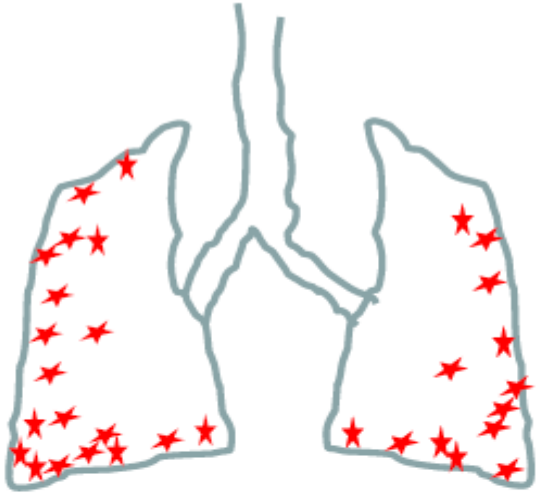


Maior duração da AC associou-se a menor mortalidade (HR ajustada de 0.86 por dia, 95% IC 0.82-0.89, p<0.001).

Paranjpe JACC 2020

COVID-19-associated hemostatic abnormalities (CAHA)

Stage 1

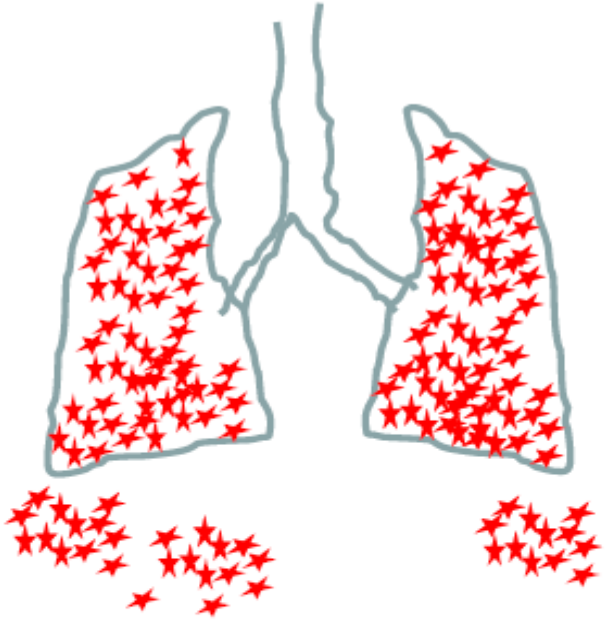


D-dimer	Two-three fold above normal
Platelet count	Normal
PT (aPTT)	Normal

Stage 2

D-dimer	Three-six fold above normal
Platelet count	100-150 x 10^9/L
PT (aPTT)	Minimally prolonged

Stage 3



D-dimer	Greater than six-fold above normal
Platelet count	<100x 10^9/L
PT (aPTT)	May be markedly prolonged

Ward → ICU → ICU

Thachil, RPTH 2020

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies | About Studies | Submit Studies | Resources | About Site

Home > Search Results

Modify Search | Start Over

1476 Studies found for: **COVID-19**

Also searched for **SARS-CoV-2**. See Search Details

Your search included: **COVID-19**

Learn more about clinical studies related to COVID-19:

- **ClinicalTrials.gov**: Federally-funded clinical studies related to COVID-19
- **WHO Trial Registry Network**: COVID-19 studies from the ICTRP database
- **NIH**: Therapeutic Options for COVID-19 Currently Under Investigation

List | By Topic | On Map | Search Details

Showing: 1-3 of **3** Conditions 25 per page

(filtered from 502)

Find in Table: thrombosis

Conditions	Studies
Embolism and Thrombosis	16
Thrombosis	17
Venous Thrombosis	9

Mensagens para casa (nesse momento!)

- COVID-19 associa-se à hipercoagulabilidade significativa e a ocorrência de TEV associa-se a maior mortalidade
- Administre tromboprofilaxia à admissão hospitalar (a não ser que haja contra-indicação)
- Considere dose tromboprofilatica intermediária para pacientes em UTI (baseada em consenso, sem evidência comprovada)
- Considere realizar exame de imagem mediante mínima suspeita de TEV
- Teste de dimeros D pode ser util para monitorar, mas não deve guiar a conduta terapêutica; não há valor de corte
- A maioria dos estudos apresentam importantes limitações metodologicas: número amostral pequeno, ausência de analise de fatores de confusão, etc
- Inexistem RCT para recomendação de diferentes esquemas de profilaxia.

Position Paper

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

Authors: Fernanda A. Orsi, Erich V. De Paula, Fernanda Santos, Marcelo Melzert, Dirceu Hamilton, Tayana Mello, Maria Chiara, Ariane, Ana Thereza Rocha, Eduardo Ramacciotti, Ana Clara Kneese, Joyce Annichino-Bizzacchi, Dayse Maria Lourenco, Joao Carlos de Campos Guerra, Suely Meireles Rezende, Cyrillo Cavalheiro Filho

Enquanto aguardamos os TRIALS, vamos manter os cuidados essenciais…

E ter em mente um dos pilares da ética médica:

Primum non nocere – acima de tudo (ou antes de tudo) não causar danos