

---

***DIRETRIZES SOBRE DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE  
COMPLICAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS NA COVID-19***

---

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

**Elaboração:** junho de 2020.

**Autoria:** Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH); Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia; Comitê de Trombose e Hemostasia da ABHH.

**Participantes:** Fernanda Andrade Orsi<sup>1</sup>, Erich V. De Paula<sup>2</sup>, Fernanda de Oliveira Santos<sup>3,4</sup>, Marcelo Melzer Teruchkin<sup>5</sup>, Dirceu Hamilton Cordeiro Campêlo<sup>6</sup>, Tayana Teixeira Mello<sup>7</sup>, Maria Chiara Chindamo<sup>8,9</sup>, Ariane Vieira Scarlatelli Macedo<sup>10,11</sup>, Ana Thereza Rocha<sup>12</sup>, Eduardo Ramacciotti<sup>13,14,15</sup>, Ana Clara Kneese Nascimento<sup>16</sup>, Joyce *Annichino-Bizzacchi*<sup>2</sup>, Dayse Maria Lourenco<sup>17</sup>, João Carlos de Campos Guerra<sup>6,18</sup>, Suely Meireles Rezende<sup>19</sup>, *Cyrillo Cavalheiro Filho*<sup>20, 21</sup>.

1. Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil
2. Centro de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil
3. AC Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil
4. Hospital 9 de julho, São Paulo, SP, Brasil
5. Laboratório de Doenças Vasculares. Hospital Moinhos de Vento, RS, Brasil
6. Hospital Israelita Albert Einstein, SP, Brasil
7. Instituto de Hematologia, Hemostasia e Trombose (IHHT), Campinas, SP, Brasil
8. Department of Internal Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil
9. Barra D'Or Hospital, Rede D'Or São Luiz, Rio de Janeiro, Brasil
10. Department of Cardiology, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
11. Department of Cardiology, Hospital São Luiz Jabaquara, São Paulo, Brasil

12. Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA e da EBMSP, Salvador, BA, Brasil
13. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
14. Hospital Christóvão da Gama, Grupo Leforte, Santo André, SP, Brasil.
15. Laboratórios de Pesquisa em Hemostasia e Trombose, Loyola University Medical Center, Maywood, IL, USA.
16. Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
17. Hematology and Hemotherapy Division, Federal University of Sao Paulo, SP, Brasil.
18. Centro de Hematologia de São Paulo (CHSP), São Paulo, SP, Brasil
19. Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.
20. Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil.
21. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Incor FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

**Key words:** venous thromboembolism, coronavírus disease 2019, sepsis, coagulopathy, prevention and control, treatment

## Introdução

A doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) é uma infecção aguda do trato respiratório causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave – 2 (SARS-CoV-2), inicialmente identificada na China no final de 2019 <sup>(1)</sup>. No Brasil, até 9 de maio de 2020, a COVID-19 já havia sido diagnosticada em mais de 150.000 pacientes e causado mais de 10.000 óbitos, segundo dados oficiais do Ministério da Saúde <sup>(2)</sup>.

Durante a epidemia de COVID-19 na China, observou-se que aproximadamente 80% dos pacientes com infecção confirmada por COVID-19 tiveram doença leve a moderada, o que inclui casos de infecção das vias aéreas superiores ou inferiores, 13,8% tiveram doença grave (dispneia, taquipneia, hipóxia) e 6,1% tiveram evolução para quadros críticos (insuficiência respiratória, choque séptico ou disfunção de múltiplos órgãos), que em geral requerem internação em unidades de terapia intensiva (UTI) <sup>(3)</sup>. Os sintomas graves da COVID-19 geralmente aparecem após aproximadamente 7 a 8 dias a partir do início da doença, e a progressão para a forma crítica geralmente ocorre após o 11º dia de sintomas <sup>(4, 5)</sup>.

A patogênese da COVID-19 está relacionada tanto à invasão de células epiteliais pulmonares pelo SARS-CoV-2 quanto à reação imune do hospedeiro contra o vírus <sup>(6)</sup>. A resposta inflamatória sistêmica não controlada, resultado da liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, é o principal mecanismo por trás da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e da falência de múltiplos órgãos, principais causadas de morte na COVID-19 <sup>(6)</sup>. Além da inflamação, pacientes com COVID-19 podem apresentar sinais de hipercoagulabilidade, caracterizada pela elevação dos níveis de fibrinogênio e D-dímero, podendo evoluir para coagulação intravascular disseminada (CIVD) nos estágios finais da doença <sup>(7, 8)</sup>. O aumento dos níveis de D-dímero e o diagnóstico de CIVD estão associados ao mau prognóstico e à morte <sup>(8)</sup>. Além disso, evidências crescentes mostram que a incidência de trombose arterial e venosa é aumentada na COVID-19, e que os eventos trombóticos estão associados à maior mortalidade <sup>(7)</sup>. Portanto, a prevenção da trombose é parte essencial do manejo clínico desses pacientes.

## Visão geral das evidências e uso deste documento

COVID-19 é uma doença nova com impacto sem precedentes na saúde pública. Uma grande quantidade de informações está sendo incorporada à literatura médica, com qualidade heterogênea e generalização desconhecida. Ao mesmo tempo, dilemas clínicos envolvendo o tratamento dos pacientes aumentaram a expectativa dos médicos por orientações clínicas de fontes confiáveis <sup>(9)</sup>. Anormalidades da hemostasia e o risco trombótico associados a COVID-19

estão entre os temas mais discutidos no manejo médico desses pacientes e levantam várias questões sobre o manejo clínico ideal <sup>(10-13)</sup>.

Nesse contexto, a Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia (SBTH) e o Comitê de Trombose e Hemostasia da Associação Brasileira de Hematologia, *Hemoterapia e Terapia Celular* (ABHH) constituíram um painel de especialistas para discutir as evidências atualmente disponíveis sobre trombopprofilaxia e tratamento de eventos trombóticos em pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19.

## Métodos

Um painel de especialistas composto por 15 membros da SBTH e do Comitê de Hemostasia da ABHH foi responsável pela revisão da literatura e discussão das evidências disponíveis a respeito da associação entre coagulopatia, trombose e COVID-19. Para esse fim, pesquisamos os bancos de dados eletrônicos do MEDLINE para selecionar os manuscritos. As pesquisas combinaram os termos MESH relacionados à exposição (ou seja, coronavírus 2019, SARS-COV-2, covid-19, sepses, SARS), intervenções (ou seja, anticoagulante, antiagregante, testes) e desfechos (ou seja, hemostasia, coagulação, tromboembolismo venoso, embolia e trombose). Estudos clínicos, particularmente relatos de casos, séries de casos, relatos de resultados terapêuticos, coortes prospectivas e casos-controle, foram selecionados para esta revisão.

Diante da falta de ensaios clínicos robustos sobre prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso, e do fato da literatura médica estar em rápida evolução, não foi possível organizar um guia formal, baseado em evidências, sobre esses temas. No entanto, organizamos uma revisão narrativa e formulamos orientações baseadas na opinião de especialistas. Acreditamos que fornecer a opinião de um painel de especialistas com base em uma revisão cuidadosa e equilibrada das evidências disponíveis seria útil para a comunidade médica no Brasil. Além disso, o contexto da atenção à saúde no Brasil e dos recursos disponíveis é bastante heterogêneo e certamente difere da realidade em outros países onde outros artigos de orientação foram publicados <sup>(10-12, 14-16)</sup>.

As orientações contidas neste documento baseiam-se em literatura internacional e foram adaptadas à situação local do Brasil e, em pontos controversos ou sem acordo, foram registradas as opiniões divergentes. Os dados discutidos neste documento foram revisados até 9 de maio 2020. As recomendações e sugestões refletem a opinião do painel e devem ser revistas periodicamente à medida que novas evidências surgirem.

## **Papel da coagulação intravascular disseminada na COVID 19**

A resposta do hospedeiro aos patógenos e a evolução da sepse envolvem a ativação de múltiplos sistemas entre os quais a imunidade inata e a hemostasia. Tem-se demonstrado que ambos os sistemas contribuem para a erradicação de patógenos, facilitando o acesso e a função microbicida dos fagócitos <sup>(17)</sup>. No entanto, a desbalanço e/ou perda de localização dessa chamada resposta imunotrombótica pode levar a danos secundários mediados pela formação de trombos <sup>(18)</sup>. Sendo assim, alterações laboratoriais consistentes com a ativação da hemostasia e fibrinólise, tais como aumento dos níveis de D-dímero, prolongamento do tempo de protrombina (TP), aumento de fibrinogênio, bem como o consumo de plaquetas e fibrinogênio em casos mais graves, podem ser observados no curso de várias infecções, e devem ser considerados como parte da resposta do hospedeiro a patógenos <sup>(19)</sup>. Isso é particularmente evidente em pacientes com COVID-19, nos quais o aumento dos níveis de D-dímero (paralelamente ao aumento de IL-6) foi identificado como um marcador independente de gravidade <sup>(6)</sup>. De fato, a associação entre o aumento dos níveis de D-dímero e mau prognóstico também foram descritas em outras formas de sepse e pneumonia <sup>(20, 21)</sup>.

Nota-se que, em uma recente comparação dos níveis de D-dímero entre COVID-19 e pacientes com pneumonia não-COVID-19 na China, níveis semelhantes foram observados em ambas as condições <sup>(22)</sup>. Da mesma forma, fenômenos como o acúmulo de fibrina em espaços alveolares e a formação de trombose microvascular descritos na COVID-19, que levantou questões sobre se os anticoagulantes devem ser usados em doses mais elevadas nesses pacientes, também fazem parte da imunotrombose e tem sido descritos em outras formas de SRAG <sup>(23, 24)</sup>. Além disso, tratamentos com moléculas anticoagulantes não foram capazes de melhorar a sobrevida da sepse nesses pacientes <sup>(21, 25-27)</sup>.

Portanto, até que o benefício do uso de doses terapêuticas de anticoagulantes em pacientes com COVID-19 baseado apenas nos níveis de D-dímero (ou seja, na ausência de suspeita ou comprovação de tromboembolismo venoso [TEV]) seja demonstrado por ensaios clínicos, o uso de anticoagulantes na COVID-19 deve ser restrito à profilaxia de TEV, ou ao tratamento de eventos agudos de trombose. Isso inclui trombose venosa profunda (TVP) (tanto sintomática quanto assintomática, detectada por métodos de triagem), embolia pulmonar (TEP) e trombose associada ao cateter.

## Monitoramento da coagulopatia

A hipercoagulabilidade na COVID-19 é caracterizada pelo aumento dos níveis de fibrinogênio e D-dímero, TP e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) prolongados, trombocitopenia leve ( $100-150 \times 10^9/L$ ), níveis elevados do fator VIII (FVIII) e fator Von Willebrand (VWF) (4, 6, 26, 28-30). Além disso, sinais de DIC foram observados em estágios avançados da COVID-19 grave (6-8).

Os níveis de D-dímero são particularmente altos em pacientes gravemente doentes, em UTI (4, 29) e entre os não-sobreviventes (6), o que sugere que o D-dímero é um marcador de prognóstico da COVID-19 e deve ser inicialmente solicitado para todos os pacientes hospitalizados. A associação entre o aumento do D-dímero e a COVID-19 grave pode ser explicada, em parte, pela interação acima mencionada entre resposta inflamatória e ativação da coagulação. Sob essa perspectiva, os níveis de D-dímero podem representar um indicador da gravidade da COVID-19 (8).

Em pacientes não-COVID-19, valores de D-dímero tem sido utilizados como parte de sistemas de pontuação para identificar pacientes com risco aumentado de TEV (31). Além disso, um estudo brasileiro recente mostrou que níveis elevados de D-dímero são comuns em infecções virais no Brasil, como Zika vírus e Chikungunya, que podem estar associados a um aumento no risco de tromboembolismo (32). Por fim, D-dímeros estão elevados em idosos e indivíduos com comorbidades como infecção, inflamação e câncer. No entanto, até o momento, não há valor de corte validado de D-dímero para orientar mudanças no manejo da anticoagulação em pacientes COVID-19.

Portanto, considerando o impacto clínico da hipercoagulabilidade na COVID-19, recomenda-se a análise do esfregaço de sangue periférico, contagem de plaquetas, TP, TTPa, fibrinogênio e D-dímero para todos os pacientes hospitalizados. Esses parâmetros devem ser monitorados regularmente em pacientes graves. Aumento dos valores de D-dímero e outras variáveis clínicas, como níveis de oxigenação e parâmetros do ventilador, e possivelmente estudos de imagem, sempre que possível, devem ser avaliados em conjunto para a suspeita de eventos trombóticos, e a necessidade de anticoagulação. O intervalo de tempo mais adequado entre os testes é incerto e a realização dos testes deve ser baseada na indicação clínica, na disponibilidade dos ensaios e na capacidade e instalações laboratoriais locais.

## **Avaliação sistemática de tromboembolismo venoso**

A incidência acumulada TEV em pacientes com COVID-19 varia de 8% a 69% <sup>(7, 33-36)</sup>, com maior incidência entre os pacientes em UTI. As discrepâncias na incidência de TEV entre os estudos podem ser atribuídas a diferenças populacionais, gravidade da doença, estratégias de trombopprofilaxia e práticas relativas à realização de exames de imagem. Vale ressaltar que cerca de metade dos pacientes com TEV em uma coorte da Holanda foram assintomáticos <sup>(35)</sup> e a maior incidência de TEV (69%) foi relatada em um estudo francês em que exames de ultrassom de membros inferiores foram realizados regularmente <sup>(36)</sup>.

Com base na preocupação com o aumento do risco de TEV e a importância da detecção precoce da doença, alguns especialistas e sociedades médicas recomendam a triagem de TVP em pacientes com COVID-19 na admissão em UTI e posteriormente a cada 4 a 5 dias <sup>(12, 35)</sup>. Nesse contexto, o Doppler venoso é o exame de escolha, pois é de fácil realização e confere poucos riscos. Além disso, pode ser realizado no leito do paciente, sem a necessidade de retirar o paciente da UTI. Atenção especial deve ser dada para evitar a exposição da equipe médica durante a realização dos exames e para evitar o transporte desnecessário de pacientes mais graves para fora das unidades de isolamento.

Sendo assim, sugerimos a realização de Doppler venoso em pacientes na admissão em leito de UTI e regularmente (idealmente a cada 4-5 dias), conforme disponibilidade, para detectar TVP e prevenir suas complicações. Sugerimos também a vigilância para sinais clínicos e ecográficos de TEP <sup>(37)</sup>, tendo em vista que o TEP parece ser mais incidente do que TVP em pacientes com COVID-19. A triagem de rotina para TEV com base apenas nos valores de D-dímero não pode ser recomendada neste momento para pacientes hospitalizados com COVID-19.

## **Profilaxia de tromboembolismo venoso**

### *Indicação de trombopprofilaxia*

A avaliação de risco de TEV é recomendada para todos os pacientes cirúrgicos ou médicos internados em um hospital e aqueles com doenças respiratórias e infecciosas agudas são considerados como tendo alto risco de TEV hospitalar, de acordo com diretrizes internacionais <sup>(38-40)</sup>. Vários hospitais brasileiros têm implementado protocolos de avaliação sistemática do risco de TEV na assistência médica de rotina, como parte de medidas de melhoria da qualidade, sendo que diferentes ferramentas estão disponíveis para a avaliação de risco de TEV neste cenário,

como escore IMPROVE<sup>(41)</sup>, a Diretriz Brasileira para a Profilaxia de TEV<sup>(42)</sup>, o escore Caprini<sup>(43)</sup> ou o escore Pádua<sup>(44)</sup>.

Entretanto, o risco de TEV hospitalar parece ser maior em pacientes hospitalizados com COVID-19 do que em outros pacientes médicos<sup>(7)</sup>. Foi demonstrado que 40% dos pacientes com COVID-19 (407/1026) já apresentam alto risco trombótico pelo escore de Pádua (maior ou igual a 4) na internação<sup>(45)</sup> e, sem trombotoprofilaxia uma grande proporção de pacientes pode desenvolver TEV, como mostra uma coorte chinesa de casos graves de COVID-19 em que 25% dos pacientes apresentaram TVP dos membros inferiores durante a internação<sup>(46)</sup>. Essas observações sugerem que o risco de trombose na COVID-19 é resultado não apenas dos problemas respiratórios e da doença infecciosa, mas também da coagulopatia associada à doença.

Apesar do maior risco de trombose ser relatado entre os pacientes em UTI, a alta incidência de TEV também tem sido observada nos internados em enfermarias gerais<sup>(33, 35)</sup>. A incidência acumulada de TEV em pacientes com COVID-19 durante a internação em enfermarias gerais varia de 6% a 9%<sup>(33, 35)</sup>. Metade desses eventos trombóticos foram diagnosticados nas primeiras 24 horas de internação<sup>(33)</sup> e 56% dos pacientes não estavam recebendo trombotoprofilaxia<sup>(33)</sup>. Além disso, a ocorrência de TEV esteve independentemente associada ao óbito (HR para óbito, ajustado para idade, sexo e permanência em UTI, 2,4; IC 95%, 1,02-5,5) em uma coorte holandesa<sup>(35)</sup>.

Sendo assim, recomendamos que todo o paciente internado por suspeita ou confirmação de COVID-19 deve receber trombotoprofilaxia farmacológica, na ausência de contraindicações absolutas. Sugerimos o uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) devido à facilidade de uso e à posologia diária única. Como alternativa, a heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux (particularmente para pacientes com trombocitopenia induzida por heparina) podem ser utilizados para trombotoprofilaxia. No caso da trombotoprofilaxia farmacológica ser contraindicada, a profilaxia mecânica deve ser usada como alternativa. A Tabela 1 contém as contraindicações para trombotoprofilaxia farmacológica em pacientes médicos hospitalizados.

#### *Dose de anticoagulação para profilaxia*

Entre os pacientes COVID-19 graves internados em UTI, a incidência cumulativa de eventos trombóticos hospitalares varia de 40% a 60%<sup>(7, 34-36)</sup>, mesmo com o uso de trombotoprofilaxia farmacológica. A complicação trombótica mais diagnosticada tem sido o TEP<sup>(7, 33-35)</sup>.

Com base nessa observação, alguns autores e sociedades médicas defendem o uso de doses intermediárias ou terapêuticas de HBPM para profilaxia de TEV em pacientes com

COVID-19 internados em UTI <sup>(7, 11, 12, 34, 35)</sup>. As medicações e posologias já propostos nesse sentido são enoxaparina 40 mg duas vezes por dia <sup>(12)</sup>, enoxaparina 1mg por Kg uma vez ao dia <sup>(11)</sup>, doses terapêuticas de HBPM (tipo de HBPM não especificado) <sup>(33, 36)</sup>, nadroparina 5.700 UI uma vez ao dia <sup>(34)</sup> e nadroparin 2.850 UI duas vezes por dia (peso corporal < 100kg) <sup>(35)</sup>. É importante pontuar que eventos trombóticos também foram diagnosticados em pacientes que já recebiam doses intermediárias ou terapêuticas de HBPM <sup>(33, 35, 36)</sup>. Middeldorp et al. relataram, ainda, que o risco de TEV em pacientes com COVID-19 internados em UTI foi semelhante no período em que a dose padrão de profilaxia com nadroparina foi dobrada (58%) em comparação ao período em que a profilaxia padrão foi utilizada (41%) <sup>(35)</sup>. Embora o risco trombótico seja alto na COVID-19 grave, possivelmente maior do que em pacientes graves não-COVID-19 <sup>(7)</sup>, não há evidências, até o momento, que apoiem o aumento da dose de profilaxia farmacológica para doses intermediárias nem terapêuticas. No entanto, ajustes nas doses profiláticas de HBPM e HNF têm sido sugeridas para pacientes cirúrgicos e clínicos obesos, sendo portanto razoável que essas doses sejam utilizadas em pacientes obesos hospitalizados com COVID-19 <sup>(38, 47)</sup>.

Também não há evidências de fatores associados ao maior risco trombótico que possam discriminar pacientes que se beneficiariam de uma abordagem diferente de trombotprofilaxia. Além disso, estudos de autópsia demonstraram a predominância da trombose microvascular nos pulmões, coincidente com marcadores de inflamação, que é uma marca registrada de infecção prolongada e sepse <sup>(48, 49)</sup>. Como mencionado acima, o tratamento anticoagulante para sepse falhou em vários estudos no passado <sup>(21, 25-27)</sup>.

Portanto, até que surjam novas evidências sobre o benefício do aumento das doses profiláticas, sugerimos o uso de HBPM na dose padrão para trombotprofilaxia, ajustada para peso corporal e função renal, em pacientes internados em enfermarias gerais ou UTI, a menos que haja contraindicações específicas. A Tabela 2 contém as dosagens recomendadas para profilaxia de TEV. Estamos cientes de que o aparente aumento da incidência de TEV na COVID-19 levou alguns centros a mudarem a conduta, aumentando a dose profilática de anticoagulação para doses intermediárias ou terapêuticas em pacientes de UTI ou em pacientes com valores altos de D-dímero ou fibrinogênio. No entanto, o benefício dessa abordagem ainda não foi confirmado e são necessários estudos clínicos que avaliem essa questão.

### *Duração da profilaxia farmacológica*

Estudos anteriores demonstraram que a profilaxia antitrombótica deve ser prescrita durante todo o período de internação, e por pelo menos 6 a 14 dias, para os pacientes clínicos com alto risco de trombose <sup>(50, 51)</sup>. A extensão da profilaxia farmacológica após a alta pode ser benéfica para

pacientes com imobilidade persistente ou para aqueles com mobilidade reduzida e fatores adicionais de risco para trombose, como idade mais avançada (acima de 75 anos), histórico pregresso de TEV, trombofilia conhecida, câncer ativo, obesidade, uso de estrogênio, insuficiência cardíaca crônica ou insuficiência respiratória <sup>(52)</sup>.

Na COVID-19, embora não existam estudos específicos sobre a duração mais adequada da trombopprofilaxia, esta deve ser prescrita ao menos durante todo o período de internação, exceto se houver contraindicação. Uma vez que há uma pressão generalizada para a alta precoce dos pacientes, uma consideração importante é completar um curso mínimo de trombopprofilaxia farmacológica por pelo menos 7 dias <sup>(40)</sup>.

Seguindo esse raciocínio, sugerimos a manutenção da trombopprofilaxia após a alta hospitalar para pacientes com COVID-19 com alto risco para TEV ou imobilidade, a menos que haja contraindicações específicas. Os riscos e benefícios dessa abordagem devem ser reavaliados periodicamente.

### **Diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso**

A suspeita de TVP baseia-se na presença de edema, dor, vermelhidão ou cianose unilateral do membro. A suspeita de TEP baseia-se em características clínicas, como a piora abrupta da PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e instabilidade hemodinâmica sem causa aparente, a presença de marcadores visualizados em ecocardiografia, como hipertensão pulmonar ou dilatação abrupta, *hipocinesia* ou trombo em trânsito no ventrículo direito, e o aumento de troponina cardíaca ou do pro-peptídeo natriurético tipo-B <sup>(53)</sup>. O diagnóstico de TVP e TEP agudos deve ser confirmado por exames de imagem, dos quais, idealmente, ultrassom das extremidades inferiores e angiotomografia pulmonar, respectivamente.

No caso de a realização do exame de imagem não ser viável devido à dificuldade de transporte ou posicionamento do paciente em ventilação mecânica nos tomógrafos, à necessidade de proteger os funcionários da exposição a pacientes COVID-19 ou contraindicações para o teste, o diagnóstico presuntivo de TEV agudo pode ser realizado com base no histórico clínico associado ao exame físico e exames laboratoriais ou outros testes disponíveis. Dado que os pacientes com COVID-19 apresentam uma elevação significativa de D-dímero na admissão <sup>(6)</sup> e não há valor de corte validado para discriminar pacientes com alto risco de TEV <sup>(7)</sup>, o diagnóstico de TEV não deve ser baseado apenas nos valores de D-dímero.

A abordagem terapêutica do evento trombótico agudo deve ser baseada nas diretrizes atuais <sup>(54, 55)</sup>. Recomendamos o uso de HBPM para o tratamento de TEV aguda. Pode-se usar,

como alternativa, HNF ou fondaparinux. Doses terapêuticas de HBPM, HNF e fondaparinux estão demonstradas na Tabela 3.

### **Manejo de pacientes em uso de anticoagulantes orais diretos (DOAC) ou antagonistas de vitamina K (AVK)**

Pacientes com COVID-19 grave são frequentemente tratados com múltiplos medicamentos, incluindo terapia antiviral, que podem interagir fortemente com DOACs <sup>(56)</sup>. Dado que os DOACs e AVK interagem com vários medicamentos, é altamente recomendável que os médicos verifiquem a interação medicamentosa antes de prescreverem qualquer medicamento concomitantemente ao DOAC e AVK. Em uma coorte de pacientes graves com COVID-19 em uso de DOACs e medicamentos antivirais, Testa et al <sup>(57)</sup> mostraram que os níveis plasmáticos de DOAC foram 6 vezes maiores durante a internação em comparação com o período pré-hospitalização.

Portanto, consideramos razoável que pacientes clinicamente estáveis admitidos na enfermaria usando DOAC ou AVK continuem seu tratamento anticoagulante durante a internação se não houver interação medicamentosa relevante entre o anticoagulante e os medicamentos utilizados para tratar a COVID-19. Recomendamos a troca de DOAC e AVK para HBPM se o paciente estiver internado em UTI ou tiver risco de apresentar interação medicamentosa significativa.

#### **Resumo das recomendações**

1. Análises do esfregaço de sangue periférico, contagem de plaquetas, TP, TTPa, fibrinogênio e D-dímero são recomendadas para todos os pacientes na data da internação. Esses parâmetros devem ser monitorados regularmente em pacientes em estado crítico. O intervalo de tempo mais adequado entre os testes é incerto e a realização dos testes deve ser baseada na indicação clínica, na disponibilidade dos ensaios e na capacidade e instalação laboratorial local.
2. Sugerimos a realização de ultrassom Doppler venoso na admissão em UTI e posteriormente em intervalos regulares, conforme disponibilidade, para detectar TVP e prevenir suas complicações. Sugere-se também vigilância para sinais clínicos e ecocardiográficos de TEP.

3. O diagnóstico de CIVD não indica anticoagulação, a menos que um evento trombótico esteja presente. O uso de anticoagulantes na COVID-19 deve ser restrito à profilaxia do TEV, ou ao tratamento de eventos trombóticos.
4. Todos os pacientes internados por suspeita ou confirmação de COVID-19 devem receber trombotprofilaxia farmacológica, a menos que haja contraindicações (Tabela 1). Sugerimos o uso de HBPM. Como alternativa, HNF ou fondaparinux podem ser usados para trombotprofilaxia. No caso da trombotprofilaxia farmacológica ser contraindicada, a profilaxia mecânica deve ser usada.
5. Sugere-se a profilaxia com HBPM em dose padrão, ajustada para peso corporal e função renal (Tabela 2), para os pacientes internados em enfermarias ou UTI, a menos que haja contraindicações específicas (Tabela 1). Estamos cientes de que o aparente aumento da incidência de TEV na COVID-19 levou alguns centros a mudarem a conduta, aumentando a dose profilática de anticoagulação para doses intermediárias ou terapêuticas em pacientes de UTI ou em pacientes com valores altos de D-dímero ou fibrinogênio. No entanto, o benefício dessa abordagem ainda não foi confirmado e são necessários estudos clínicos que avaliem essa questão.
6. A profilaxia para trombose deve ser prescrita durante todo o período de internação. É razoável manter a profilaxia após a alta hospitalar para pacientes com alto risco de trombose ou para aqueles com imobilidade, a menos que haja contraindicações específicas. Os riscos e benefícios dessa abordagem devem ser reavaliados periodicamente.
7. Os eventos agudos de TEV devem ser confirmados por exames de imagem. No caso de a realização do exame não ser viável, o diagnóstico presuntivo de TEV agudo pode ser feito com base no histórico clínico combinado com exame físico, parâmetros laboratoriais e outros exames disponíveis. O diagnóstico de TEV agudo não deve ser baseado unicamente nos valores de D-dímero.
8. Recomendamos o uso de HBPM para o tratamento de TEV agudo. Como alternativa, pode-se usar HNF ou fondaparinux (Tabela 3).
9. Recomendamos trocar DOAC e AVK para HBPM se o paciente estiver internado em UTI ou tiver risco de interação medicamentosa significativa.

## Tabelas

**Tabela 1. Fatores de risco para sangramento que contraindicam tromboprolaxia farmacológica**

1. Sangramento ativo	6. Acidente vascular cerebral agudo
2. Distúrbios adquiridos da coagulação	7. Trombocitopenia < 25 x10 <sup>9</sup> /L (*)
3. Uso simultâneo de anticoagulantes	8. Hipertensão sistólica não controlada
4. Punção lombar/peridural/anestesia espinal esperada nas próximas 12 horas	9. Doenças hemorrágicas hereditárias não tratadas
5. Punção lombar/peridural/anestesia espinal nas últimas 4 horas	

Adaptação de Nice Clinical Guidelines 92 – Tromboembolismo venoso. 2010 (<https://www.acutemedicine.org.uk/wp-content/uploads/2015/12/NICE-Reducing-VTE-201015.pdf>) e (\*) ASH COVID Resources. 2020 (<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>)

**Tabela 2. Padrão dose de HBPM, HNF, e fondaparinux para profilaxia e ajustes de acordo com o peso corporal e função renal**

	Dose padrão	Peso corporal	Doença Renal Crônica
<b>Enoxaparina</b>	40 mg SC diariamente	<b>80 – 99 kg:</b> 40-60 mg SC diariamente <b>&gt;= 100 Kg:</b> 80 mg SC diariamente Ou ajustes baseados no IMC <b>IMC 30 – 40 Kg/m<sup>2</sup>:</b> 40-60 mg por dia <b>BMI &gt; 40 Kg/m<sup>2</sup>:</b> 40 mg SC 12-12h <b>BMI &gt; 50 Kg/m<sup>2</sup>:</b> 60 mg SC 12-12h	<b>CrCl 15 – 29 mL/min:</b> Redução 50% da dose <b>CrCl &lt; 15 mL/min:</b> contraindicação; considerar HNF
<b>Nadroparina</b>	3,800 UI SC diariamente	<b>&gt; 70 Kg:</b> 5,700 UI SC diariamente	<b>CrCl 30 – 50 mL/min:</b> Redução de 25% da dose <b>CrCl &lt; 30 mL/min:</b> contraindicação; considerar HNF
<b>Dalteparina</b>	5,000 UI SC diariamente	<b>100 – 139 kg:</b> 7,500 UI SC diariamente <b>140 - 180 Kg:</b> 5,000 UI SC duas vezes por dia	<b>CrCl =&lt; 30 mL/min:</b> 5.000 UI SC diariamente
<b>Bemiparina</b>	3,500 UI SC diariamente	<b>&lt; 60 Kg:</b> 2500 UI SC diariamente	<b>CrCl =&lt; 30 mL/min:</b> Redução de 25% da dose
<b>Tinzaparina</b>	50 UI/Kg/ dia	- x -	<b>CrCl &lt; 20 mL/min:</b> contraindicação
<b>Fondaparinux</b>	2,5 mg SC diariamente	2,5 mg sc diariamente	<b>CrCl 20 – 29 mL/min:</b> 2,5 mgs a cada dois dias <b>CrCl &lt; 20 mL/min:</b> contraindicação; considerar HNF
<b>HNF</b>	5,000 UI SC duas vezes ao dia	<b>IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>:</b> 5.000 - 7.500 UI SC a cada 8 horas	Nenhuma mudança

Abreviaturas: HBPM, Heparina de baixo peso molecular; HNF, Heparina não fracionada; IMC, Índice de massa corpórea; SC, subcutâneo; CrCl, liberação de creatinina; UI, unidade internacional

**Tabela 3. Dose terapêutica de HBPM, HNF e fondaparinux e ajustes de acordo com o peso corporal e função renal**

	Dose terapêutica	Peso corporal	Doença Renal Crônica
<b>Enoxaparina</b>	1mg/Kg SC duas vezes ao dia		<b>CrCl 15 – 29 mL/min:</b> 1 mg/kg diário ou HNF  <b>CRCl &lt; 15 mL/min:</b> evitar, considerar HNF
<b>Nadroparina</b>	<50 Kg: 3,800 UI SC duas vezes por dia 50-59 Kg: 4,750 UI SC duas vezes por dia 60-69 Kg: 5,700 UI SC duas vezes por dia 70-79 Kg: 6,650 UI SC duas vezes por dia 80-89 Kg: 7,600 UI SC duas vezes por dia ≥90 Kg: 8,550 UI SC duas vezes ao dia		<b>CrCl 30 – 50 mL/min:</b> Dê 25% da dose <b>CRCl &lt; 30 mL/min:</b> contra-indicação
<b>Dalteparina</b>	200 UI/Kg SC diariamente nos primeiros 30 dias, depois 150 UI/Kg SC diariamente até o fim do tratamento (a dose máxima é de 18.000 UI por dia) A dose deve ser reduzida em 17 – 33% se a contagem de plaquetas < 100 x 10 <sup>9</sup> /L		<b>CrCl =&lt; 30mL/min:</b> A dose deve ser ajustada de acordo com a atividade anti-FXa com uma meta de 0,5 – 1,5 UI/mL
<b>Bemiparina</b>	115 UI/Kg SC diariamente		<b>CrCl =&lt; 30 mL/min:</b> contra-indicação
<b>Tinzaparina</b>	175 UI/Kg SC diariamente		<b>CRCl &lt; 20 mL/min:</b> contra-indicação
<b>Fondaparinux</b>	< 50 kg: 5 mg SC diariamente 50 - 100 kg: 7,5 mg SC diariamente	>100 kg: 10 mg SC diariamente	<b>CRCl &lt; 30 mL/min:</b> contra-indicação
<b>HNF</b>	Dose de ataque: 80 UI/kg Dose de manutenção: 18 UI/kg/hour infusão contínua		

Abreviaturas: HBPM, Heparina de baixo peso molecular; HNF, Heparina não fracionada; IMC, Índice de massa corpórea; SC, subcutâneo; CRCl, liberação de creatinina; UI, unidade internacional

## Conflitos de interesse

FOS is on *speaker's* bureau for *Bayer*

MCC is a consultant/advisor for *Sanofi-Aventis* on VTE prophylaxis

AVSM is a consultant/advisor for *Pfizer, Bayer, Novartis, Daiichi-Sankyo, Zodiac* and *Roche*

ATR is on *speaker's* bureau for *Bayer, Boehringer and Pfizer*. ATR is a consultant/advisor for *Pfizer* and *Sanofi*

ER is on *speaker's* bureau for *Bayer, BMS/PFE, Aspen, BI, Daiichi Sankyo*. ER is a consultant/advisor for *Pfizer, BMS, Bayer, Sanofi, Amgen, Daiichi-Sankyo, Cristalia* and *Aspen*

JAB is on *speaker's* bureau for *Pfizer, Bayer, Daiichi-Sankyo* and *Sanofi*

DML is on *speaker's* bureau for *Bayer, Stago, Daiichi Sankyo, Novartis* and *Sanofi*

CCF is on *speaker's* bureau for *Bayer*

The remaining authors declare no conflict of interest

## Referências

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*. 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. PubMed PMID: 31978945; PubMed Central PMCID: PMC7092803.
2. Painel de casos de doenças pelo coronavírus (COVID-19) no Brasil <https://covid.saude.gov.br/>: Ministério da Saude do Brasil; 2020.
3. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) <https://who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>: World Health Organization; 2020.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. PubMed PMID: 31986264.
5. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed PMID: 32235945.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. PubMed PMID: 32171076.
7. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*. 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x. PubMed PMID: 32367170; PubMed Central PMCID: PMC7197634.
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(4):844-7. doi: 10.1111/jth.14768. PubMed PMID: 32073213; PubMed Central PMCID: PMC7166509.
9. Berwick DM. Choices for the "New Normal". *Jama*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6949. PubMed PMID: 32364589.
10. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. PubMed PMID: 32311448; PubMed Central PMCID: PMC7164881.
11. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones->

[tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19\\_2020-04-29.pdf](#): Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; 2020.

12. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISSET). *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2020. doi: 10.2450/2020.0083-20. PubMed PMID: 32281926.

13. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020. doi: 10.1182/blood.2020006000. PubMed PMID: 32339221.

14. The ASH COVID Resources <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>: American Society of Hematology 2020.

15. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(5):1023-6. doi: 10.1111/jth.14810. PubMed PMID: 32338827.

16. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19 <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>: Thrombosis UK; 2020.

17. Fiusa MM, Carvalho-Filho MA, Annichino-Bizzacchi JM, De Paula EV. Causes and consequences of coagulation activation in sepsis: an evolutionary medicine perspective. *BMC medicine*. 2015;13:105. doi: 10.1186/s12916-015-0327-2. PubMed PMID: 25943883; PubMed Central PMCID: PMC4422540.

18. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature reviews Immunology*. 2013;13(1):34-45. doi: 10.1038/nri3345. PubMed PMID: 23222502.

19. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16037. doi: 10.1038/nrdp.2016.37. PubMed PMID: 27250996.

20. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Critical care medicine*. 2004;32(12):2416-21. doi: 10.1097/01.ccm.0000147769.07699.e3. PubMed PMID: 15599145.

21. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Critical care medicine*. 2005;33(2):341-8. doi: 10.1097/01.ccm.0000153520.31562.48. PubMed PMID: 15699837.

22. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of thrombosis and*

thrombolysis. 2020. doi: 10.1007/s11239-020-02105-8. PubMed PMID: 32246317; PubMed Central PMCID: PMC7124128.

23. Greene R, Lind S, Jantsch H, Wilson R, Lynch K, Jones R, et al. Pulmonary vascular obstruction in severe ARDS: angiographic alterations after i.v. fibrinolytic therapy. *AJR American journal of roentgenology*. 1987;148(3):501-8. doi: 10.2214/ajr.148.3.501. PubMed PMID: 3492876.

24. Pfeiler S, Massberg S, Engelmann B. Biological basis and pathological relevance of microvascular thrombosis. *Thrombosis research*. 2014;133 Suppl 1:S35-7. doi: 10.1016/j.thromres.2014.03.016. PubMed PMID: 24759139.

25. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;290(2):238-47. doi: 10.1001/jama.290.2.238. PubMed PMID: 12851279.

26. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *The New England journal of medicine*. 2012;366(22):2055-64. doi: 10.1056/NEJMoa1202290. PubMed PMID: 22616830.

27. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, Turgeon AF, Kumar A, Houston DS, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Critical care medicine*. 2015;43(3):511-8. doi: 10.1097/CCM.0000000000000763. PubMed PMID: 25493972.

28. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavírus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. PubMed PMID: 32167524; PubMed Central PMCID: PMC7070509.

29. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavírus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585. PubMed PMID: 32031570; PubMed Central PMCID: PMC7042881.

30. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25770. PubMed PMID: 32181911.

31. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro TE, De Sanctis Y, et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH open : companion journal to thrombosis and haemostasis*. 2020;4(1):e59-e65. doi: 10.1055/s-0040-1705137. PubMed PMID: 32190813; PubMed Central PMCID: PMC7069762.

32. Ramacciotti E, Agati LB, Aguiar VCR, Wolosker N, Guerra JC, de Almeida RP, et al. Zika and Chikungunya Virus and Risk for Venous Thromboembolism. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25:1076029618821184. doi: 10.1177/1076029618821184. PubMed PMID: 30808213; PubMed Central PMCID: PMC6714924.
33. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research*. 2020;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. PubMed PMID: 32353746; PubMed Central PMCID: PMC7177070.
34. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis research*. 2020. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041. PubMed PMID: 32381264; PubMed Central PMCID: PMC7192101.
35. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020. doi: 10.1111/jth.14888. PubMed PMID: 32369666.
36. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020. doi: 10.1111/jth.14869. PubMed PMID: 32320517.
37. Squizzato A, Galli L, Gerdes VE. Point-of-care ultrasound in the diagnosis of pulmonary embolism. *Critical ultrasound journal*. 2015;7:7. doi: 10.1186/s13089-015-0025-5. PubMed PMID: 26034556; PubMed Central PMCID: PMC4447771.
38. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S. doi: 10.1378/chest.11-2296. PubMed PMID: 22315261; PubMed Central PMCID: PMC3278052.
39. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood advances*. 2018;2(22):3198-225. doi: 10.1182/bloodadvances.2018022954. PubMed PMID: 30482763; PubMed Central PMCID: PMC6258910.
40. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>: National Institute for Health and Clinical Excellence 2018.

41. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(6):e001152. doi: 10.1161/JAHA.114.001152. PubMed PMID: 25404191; PubMed Central PMCID: PMC4338701.
42. Rocha AT, Paivall EF, Bernardo WM. Atualização em tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(4): 363-81. doi: 10.1590/S0104-42302009000400008.
43. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Disease-a-month* : DM. 2005;51(2-3):70-8. doi: 10.1016/j.disamonth.2005.02.003. PubMed PMID: 15900257.
44. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2010;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x. PubMed PMID: 20738765.
45. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology*. 2020;7(5):e362-e3. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5. PubMed PMID: 32278361; PubMed Central PMCID: PMC7158946.
46. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2020. doi: 10.1111/jth.14830. PubMed PMID: 32271988.
47. Ikesaka R, Delluc A, Le Gal G, Carrier M. Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2014;133(4):682-7. doi: 10.1016/j.thromres.2014.01.021. PubMed PMID: 24508449.
48. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2020. doi: 10.1111/jth.14844. PubMed PMID: 32294295.
49. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of internal medicine*. 2020. doi: 10.7326/M20-2003. PubMed PMID: 32374815.
50. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical

patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. The New England journal of medicine. 1999;341(11):793-800. doi: 10.1056/NEJM199909093411103. PubMed PMID: 10477777.

51. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Bmj*. 2006;332(7537):325-9. doi: 10.1136/bmj.38733.466748.7C. PubMed PMID: 16439370; PubMed Central PMCID: PMC1363908.

52. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. The New England journal of medicine. 2011;365(23):2167-77. doi: 10.1056/NEJMoa1110899. PubMed PMID: 22077144.

53. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2008;29(18):2276-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310. PubMed PMID: 18757870.

54. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. PubMed PMID: 26867832.

55. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood advances*. 2018;2(22):3257-91. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893. PubMed PMID: 30482765; PubMed Central PMCID: PMC6258922.

56. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clinical pharmacokinetics*. 2020. doi: 10.1007/s40262-020-00879-x. PubMed PMID: 32157630.

57. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce C, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020. doi: 10.1111/jth.14871. PubMed PMID: 32329231.