http://journal.unoeste.br/index.php/cv
DOI: 10.5747/cv.2022.v14.n.v354
ISSN on-line 1984-6436

Colloquium Vitae

Submetido: 23/07/2022 Revisado: 01/08/2022 Aceito: 13/09/2022

FREQUÊNCIA DA OCORRÊNCIA DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS NA COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA

Alline Rafaela de Oliveira, Uerverton da Silva Fernandes Rocha, Diego Osvaldo dos Santos, Eliane Szücs dos Santos

Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP. E-mail: uerverton.rocha@gmail.com

RESUMO

A pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 tem afetado os serviços de saúde e o dia-a-dia de bilhões de pessoas ao redor do mundo. A COVID-19 é uma infecção pulmonar que causa sintomas leves e graves. Sabe-se que a desordem hemostática decorrente desta infecção produz uma resposta imune que desencadeia a ativação de fatores de coagulação e liberação de trombina, comunicando as vias de amplificação humoral e celular causando tromboinflamação. Eventos tromboembólicos representam uma parcela importante de consequências potencialmente fatais em pacientes que evoluíram para a forma grave e complicações secundárias, principalmente em sobreviventes portadores da síndrome pós-covid. Este artigo é um estudo revisional integrativo da literatura que analisa os eventos já relatados. Foram utilizadas as bases PubMed e Scielo para buscar os principais eventos tromboembólicos decorrentes desta infecção.

Palavras-chave: COVID-19, plaquetas, tromboembolia.

FREQUENCY OF THE OCCURRENCE OF THROMBOEMBOLIC EVENTS IN COVID-19: INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

The pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has affected the health services and day-to-day lives of billions of people around the world. COVID-19 is a lung infection that causes mild to severe symptoms. It is known that the hemostatic disorder resulting from this infection produces an immune response that triggers the activation of coagulation factors and thrombin release, communicating the pathways of humoral and cellular amplification causing thromboinflammation. Thromboembolic events represent an important portion of potentially fatal consequences in patients who have evolved to severe form and secondary complications, especially in survivors with post-covid syndrome. This article is an integrative revisional study of the literature that analyzes the events already reported. PubMed and Scielo databases were used to search for the main thromboembolic events resulting from this infection.

Keywords: COVID-19, platelet, thromboembolism.

INTRODUÇÃO

A pandemia decretada em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é a maior crise sanitária do século XXI. A doença em evidência é causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* - Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2), um vírus com alta capacidade de virulência que deu origem a mais de 1.234 mutações[1].

Os vírus da família *coronaviridae* recebem esse nome pela presença de espículas em forma de coroa, do latim corona, denominada proteína S ou proteína Spike que é utilizada como ferramenta evolutiva de infecção em células humanas. As descritas como variantes alfa e beta

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

do SARS-CoV-2, eram as únicas variantes capazes de infectar e causar a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em seres humanos[2].

Dessa forma, a COVID-19 (*Coronavírus Disease 2019*) têm um espectro sintomatológico amplo, causando desde quadros assintomáticos, síndromes gripais à SRAG, podendo evoluir a óbito. Levando em consideração a transmissibilidade e mutagenicidade viral elevada, tende a se manifestar de forma agravada em pacientes com comorbidades, principalmente em portadores de diabetes e hipertensão arterial sistêmica. Só no Brasil, foram registrados mais de 660 mil óbitos por COVID-19 desde o início da pandemia até o presente momento[3,4].

As células do epitélio pulmonar têm função primordial na regulação da pressão arterial, pois sintetizam as proteínas de membranas denominadas ECA2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2) que desempenham função vital no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Como forma de invasão, as células conseguem reconhecer a proteína S viral, permitindo o início da infecção. O vírus então adentra a célula através da ligação aos receptores ECA2 liberando o conteúdo viral no citoplasma, aumentando a síntese viral e causando lesão tecidual. Ocorre a formação de um processo inflamatório localizado com aumento plasmático de IL-2, IL-7, IL-10 (interleucinas 2, 7 e 10) entre outros mediadores que compõem a chamada tempestade de citocinas e é um fator determinante no prognóstico[5,6].

As citocinas, por sua vez, ao provocarem esse processo inflamatório, também levam à lesão endotelial e ativação das células endoteliais vasculares, susceptibilizando a trombocitopenia e reduzindo os anticoagulantes naturais, o que resulta em propriedades pró-trombóticas[7,8].

Assim, observou-se também a grande incidência de eventos tromboembólicos decorrentes da alta capacidade inflamatória, coagulação intravascular disseminada (CID), estresse oxidativo endotelial causado por hipóxia e desordem hemostática. O score de coagulopatia induzida por sepse (SIC) proposto pela International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) permite identificar pacientes suscetíveis ao desenvolvimento de coagulopatias relacionadas a essas alterações[9,10].

Sabe-se que a desordem hemostática decorrente desta infecção por SARS-CoV-2 produz uma resposta imune que desencadeia a ativação de fatores de coagulação e liberação de trombina, comunicando as vias de amplificação humoral e celular, ou seja, tromboinflamação. Por isso, os testes de coagulação apresentam alterações durante a fase inicial dessa infecção viral[11].

Como infecção sistêmica, a COVID-19 apresenta relevantes alterações no que se refere ao tecido hematopoiético. Com achados característicos e bem descritos na literatura, as alterações carecem de correlação clínica-laboratorial para a elaboração de condutas médicas personalizadas e, também, para melhor compreensão da gravidade de eventos secundários à infecção[12].

Os eventos tromboembólicos representam importantes complicações secundárias, principalmente em sobreviventes portadores da síndrome pós-COVID. Uma análise dos eventos já relatados, propiciará um melhor entendimento acerca da frequência de eventos potencialmente fatais, e poderá sugerir uma possível ordem cronológica dos eventos relacionados à infecção e seus impactos na morbimortalidade[13].

Este estudo tem o objetivo de analisar e discutir as pesquisas científicas que evidenciam os eventos tromboembólicos relacionadas ao contexto de infecção viral por SARS-CoV-2 descritas até a presente data, organizando a literatura acerca dos eventos tromboembólicos por representarem importantes complicações secundárias, principalmente em sobreviventes portadores da síndrome pós-COVID. A síndrome pós-COVID é uma condição recente e que tem se tornado uma problemática no contexto de saúde pública. São muitas as complicações causadas pela infecção, uma delas é uma provável alteração a longo prazo no perfil hematológico e hemostático evidenciados pelos autores incluídos na presente revisão. A revisão integrativa apresenta limitações no que refere à critérios quantitativos de risco. Embora estejam disponíveis, reunir evidenciais acerca da ocorrência de eventos tromboembólicos, em especial os assintomáticos, pode estimular pesquisas futuras no sentido de evidenciar melhor a epidemiologia e discutir critérios personalizados de manejo de pacientes sobreviventes portadores desta nova síndrome[14].

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura com o tema “Frequência da ocorrência de eventos tromboembólicos na COVID-19”. A Revisão Integrativa da Literatura é um método que tem por objetivo fornecer informações acerca de uma questão específica a partir de resultados obtidos em pesquisas já realizadas, de forma ordenada, abrangente e sistemática, consistindo em um estudo qualitativo com critérios bem estabelecidos para uma pesquisa nas bases de dados[14].

Posteriormente à escolha do tema, é importante estabelecer uma pergunta norteadora que orientará a predileção dos artigos. Dessa forma, utilizou-se a estratégia PICO que é uma metodologia de Medicina ou Prática Baseada em Evidência que visa a construção de elementos essenciais. O nome PICO é um acrônimo na qual "P" refere-se à população do estudo (pacientes adultos com COVID-19); "I" à intervenção estudada ou à variável de interesse (tratamento farmacológico com anticoagulantes); "C" à comparação com outra intervenção e "O" refere-se ao desfecho de interesse (incidência de eventos tromboembólicos)[15].

A pergunta norteadora busca responder qual é a frequência da ocorrência de eventos tromboembólicos em adultos com COVID-19 que foram ou não tratados com anticoagulantes e as complicações mais comuns. A partir desses parâmetros, foram utilizados artigos indexados nas bases de dados Scielo e PubMed utilizando descritores Decs/MesSH, na língua inglesa, e o operador booleano AND para relacionar os termos “COVID-19” AND “Thromboembolism”.

Para filtragem dos artigos, foram considerados como critério de inclusão estudos de prognóstico e de etiologia publicados nos últimos cinco anos, que tenham “COVID-19” ou “Thromboembolism” em seu título ou resumo e que estejam relacionados a eventos tromboembólicos, realizados em população adulta; e como critério de exclusão, foram descartados artigos anteriores a cinco anos, realizados em crianças, que não continham “COVID-19” e “Thromboembolism” em seu título ou resumo e, artigos duplicados.

Foram incluídos como critério de análise, estudos que mostravam o tempo de internação, critérios estratificação e diagnóstico, protocolo de manejo (quando disponível), classificação e frequência dos eventos. A análise dos resultados se pautou pela frequência encontrada na maior população estudada.

RESULTADOS

Foram encontrados 2790 artigos na PubMed e 45 na Scielo. A partir disso, 13 artigos foram excluídos por duplicação e os que restaram, foi realizada a leitura de título e resumo de 200 artigos. Após leitura, 12 artigos foram lidos na íntegra e foram incluídos na análise, todos provenientes de uma mesma base de dados. Os trabalhos incluídos foram organizados conforme disposto no Quadro 1.

Shi, Lv e Lin mostraram que mesmo com a ausência de fatores de risco, há incidência de embolia pulmonar, já Miesbach e Makris encontraram parâmetros de risco para Embolia Pulmonar Grave na COVID-19 utilizando o score de Pádua para estratificação dos pacientes. E Poissy et al relacionaram a obesidade com a frequência de Embolia Pulmonar por COVID-19.

Vinayagam e Sattu relataram a Microangiopatia associada ao COVID-19, desencadeando vasculite múltipla e trombose de vasos venosos e arteriais. Levi e Thachil associaram a presença de microangiopatia pulmonar a hemorragia, fator que contribui para o óbito na maioria dos casos.

Marietta, Coluccio e Luppi utilizaram a pontuação do score SIC ≥ 4 para associar o Tromboembolismo Venoso ao COVID-19 devido aos parâmetros de coagulação deficientes, além dos fatores de risco relacionados a internação em UTI. Connors e Levy consideraram o tempo de internação em UTI o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de Tromboembolismo Venoso. Ainda, Gómez-Mesa et al consideraram a idade avançada, presença de comorbidades e internação em UTI fatores de risco que colaboram para a mortalidade. Além disso, sugere a realização de ultrassonografia de compressão para identificar casos de trombose venosa profunda e prevenir a ocorrência de Tromboembolismo venoso. Kollias et al evidenciaram dois conjuntos que colaboraram para o alto risco de Tromboembolismo, que são os individuais (idade, obesidade, imobilização insuficiência respiratória ou cardíaca, trauma, gravidez, história pregressa de TEV, sepse e câncer) e os específicos da UTI (vasopressores ou cateteres venosos centrais, sedação e imobilização).

Para Yang et al, como a Coagulação Intravascular Disseminada geralmente não

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

apresenta manifestações e sinais clínicos específicos, deve-se utilizar o sistema de pontuação da ISTH para seu diagnóstico, com pontuação mínima igual à 5. Asakura e Ogawa demonstraram que o aparecimento da CID ocorre dentro de um período de 4 dias de internação, tendo um tempo de evolução extremamente rápido.

Todos os autores evidenciaram um valor de D-dímero elevado nos eventos investigados, demonstrando uma associação positiva entre COVID-19 e mortalidade, mesmo após tratamento com heparina.

Quadro 1. Representação dos resultados incluídos.

TÍTULO DO ARTIGO	AUTORES	BASE DE DADOS	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events	Shi W, Lv J, Lin L.	PubMed 2020	Discutir a hipercoagulabilidade envolvendo eventos trombóticos e os potenciais mecanismos subjacentes no contexto da COVID-19.	A COVID-19 pode causar disfunção respiratória grave combinada com múltiplas complicações. A hipercoagulabilidade está sendo discutida como uma característica proeminente da COVID-19, que pode afetar o prognóstico por promover eventos vasculares trombóticos, principalmente em casos graves.
Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence	Poissy J, *et al*	PubMed 2020	Relatar casos de pacientes com doença por COVID-19 com embolia pulmonar no Hospital Universitário de Lille, na França.	A falha em identificar e gerenciar com precisão o risco de embolia pulmonar pode piorar o prognóstico de pacientes com COVID-19.
COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation	Miesbach W, Makris M.	PubMed 2020	Coagulopatia e eventos trombóticos foram descritos em pacientes com COVID-19, e este estudo aborda relatórios existentes e recomendações de tratamento em pacientes com infecções por SARS-CoV-2.	A estratificação de risco de acordo com os valores do D-dímero pode ser uma opção para individualizar o tratamento ou usar doses mais altas, mesmo levando em conta o complexo quadro trombótico da COVID-19.
Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy-Either, Neither, or Both	Levi M, Thachil J.	PubMed 2020	Comparar coagulação intravascular disseminada (CID) e microangiopatia trombótica (MAT), abordando suas características e incidência na COVID-19.	Há evidências de uma microangiopatia localizada, evidenciada por trombose microvascular nos pulmões afetados por COVID-19, mas não há evidências fortes de uma MAT sistêmica.

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs	Vinayagam S, Sattu K.	PubMed 2020	Descrever como a SARS-CoV-2 causa a morte dos pacientes por coagulação, afetando diferentes sistemas de órgãos.	A COVID-19 associada à microangiopatia trombótica agrava a vasculite múltipla, contribuindo para a acumulação do coágulo sanguíneo nos diferentes órgãos e levando à falência múltipla.
COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers	Marietta S, Coluccio V. Luppi M.	PubMed 2020	Discutir as descobertas mais recentes da pesquisa básica e clínica sobre a coagulopatia associada à COVID, para promover um conhecimento mais aprofundado dos mecanismos subjacentes a essa doença.	A comunidade científica deve garantir um processo mais rápido, mas sempre metodologicamente sólido, para melhorar o conhecimento médico, partindo como de costume da fisiopatologia.
COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation	Connors JM, Levy JH.	PubMed 2020	Revisar os dados para anormalidades de coagulação que ocorrem em associação com o COVID-19 e as questões de manejo clínico que podem surgir.	A avaliação dos dados sugere que a coagulopatia na COVID-19 é resultado da resposta inflamatória à infecção por SARS-CoV-2, resultando em tromboinflamação e condução a trombose, mais pronunciado naqueles que apresentam sintomas mais graves da doença.
Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action	Kollias A, *et al*	PubMed 2020	Discutir sobre o risco tromboembólico e uso da terapia anticoagulante em pacientes com COVID-19.	Os pacientes graves com COVID-19 estão em alto risco de TEV e mortalidade e a terapia anticoagulante pode melhorar seu prognóstico.
Focus on coronavirus disease 2019 associated coagulopathy	Yang XH, *et al*	PubMed 2020	Compreender a prevalência de coagulopatia e possíveis causas de anormalidades dos parâmetros de coagulação em pacientes com COVID-19.	A coagulopatia contribui para a rápida progressão e mau prognóstico dos pacientes com COVID-19, sendo necessário monitorar de perto os indicadores de coagulação, rastrear os riscos e aplicar o tratamento anticoagulante adequadamente durante o manejo de pacientes com COVID-19.
Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19	Levi M, *et al*	PubMed 2020	Descrever as características da coagulopatia COVID-19, achados laboratoriais de coagulação em pacientes afetados, estado pró-hemostático e incidência de eventos tromboembólicos e	As alterações de coagulação associadas ao COVID-19 sugerem a presença de um estado de hipercoagulabilidade que pode aumentar o risco de complicações tromboembólicas, podendo precisar de tromboprofilaxia de dose mais alta do que geralmente é dada devido a esse estado.

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

			possíveis intervenções terapêuticas.	
Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19	Gómez-M JE, *et al*	PubMed 2021	Evidenciar os meios disponíveis de prevenção e tratamento de trombose e coagulopatia na COVID-19.	Existem diferentes maneiras pelas quais a pandemia de COVID-19 pode afetar a prevenção e o tratamento de doenças trombóticas ou tromboembólicas: efeito indireto relacionado a tempestade de citocinas, interações medicamentosas e atendimento de pacientes que possam apresentar complicações.
COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation	Asakura H, Ogawa H.	PubMed 2021	Visa diferenciar as características laboratoriais e fisiopatológicas da CIVD associada à COVID-19.	O D-dímero é um excelente marcador, mas apresenta limitações na avaliação da fisiopatologia das anormalidades da coagulação observadas na COVID-19. Espera-se que a condição patológica seja elucidada pela adição de marcadores como TAT, PIC e SF.

Fonte: Os autores

DISCUSSÃO

A maioria dos pacientes que contraem a COVID-19, manifestando sintomas leves, tem um bom prognóstico após a infecção, porém, alguns acabam desenvolvendo sintomas graves que podem ser fatais. Isso porque a doença tem a capacidade de causar complicações pulmonares, sendo em sua maioria, de maior risco para idosos e pessoas com comorbidades, conforme discutido por Miesbach e Makris (2020). Os autores evidenciaram parâmetros de risco para a EP na forma grave da COVID-19 a partir do score de Pádua que estabelece a estratificação de risco dos pacientes clínicos e cirúrgicos, sendo os mais frequentes a insuficiência cardíaca ou respiratória, a mobilidade limitada e a idade, em 39,9%, 15,2% e 12,3% dos casos, respectivamente. Já Shin, Lv e Lin (2020), discorrem que mesmo com a ausência de fatores de risco, pacientes positivados para SARS-CoV-2 apresentaram a formação de embolia pulmonar aguda, chegando a 11,4% no decorrer da pandemia, conforme dados obtidos no estudo. Salientam, ainda, que a EP pode ser responsável por casos de mortes por COVID-19, levando em consideração que autópsias realizadas revelaram a presença desse evento.

Poissy *et al* (2020) demonstra que a frequência de EP por COVID-19 foi de 20,6%, podendo estar associada a alta prevalência de obesidade. Outros fatores importantes são os valores de D-dímero, atividade do fator VIII e antígeno do fator Von Willebrand que parecem estar relacionados a um maior risco de EP. Miesbach e Makris (2020) também relataram um valor aumentado de D-dímero equivalente, em média, à 11,07 µg/mL, além de uma alta incidência de EP em 40% dos pacientes apesar do uso de uma dose padrão de heparina de baixo peso molecular (HBPM) na maioria dos casos, utilizando dose padrão de 40mg SC por dia.

A microangiopatia também é uma coagulopatia associada ao COVID-19 que, conforme discutido por Vinayagam e Sattu (2020), desencadeia vasculite múltipla e trombose de vasos venosos e arteriais. Esse distúrbio de coagulação se deve ao agravamento da trombocitopenia causada, tanto pela redução

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

da produção, gerando plaquetas imaturas, quanto pelo aumento do consumo periférico, além da produção de citocinas pró-inflamatórias que ativam a coagulação, gerando um ambiente favorável para eventos trombóticos. Levi e Thachil (2020) em concordância com os autores citados anteriormente, evidenciam uma MA localizada e não sistêmica, ou seja, que atinge apenas um órgão, apontando que a presença de microangiopatia pulmonar associada a hemorragia contribui fortemente para o óbito.

O valor aumentado de D-dímero, ressaltado por Vinayagam e Sattu (2020) tem sido novamente associado ao aumento da CID, afetando diversos órgãos, demonstrando uma associação positiva entre COVID-19 e mortalidade, mesmo após tratamento com HBPM em 33 dos 38 pacientes estudados no First Hospital da Universidade de Jilin, na China. Esse aumento no valor do D-dímero também foi identificado por Levi e Thachil (2020) em quase 50% dos pacientes, evidenciando que níveis superiores ao limite normal apresentam maior risco de morte.

Marietta, Coluccio e Luppi (2020) associaram TEV a COVID-19 devido aos parâmetros de coagulação deficientes em pacientes acometidos por pneumonia grave e pontuação SIC ≥ 4 ocasionada pela doença. Dados levantados no Centro Médico da Universidade de Amsterdã mostraram que a incidência de TEV nesses pacientes varia de 0% a 8% em enfermarias e de 16% a 35% em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), mesmo com a administração de HBPM recomendada pela OMS para a prevenção de TEV. Porém, chega a 58% a taxa dessa complicação sem suspeita prévia em autópsias realizadas em pacientes com COVID-19. Connors e Levy (2020) realizaram estudos em dois Hospitais Universitários Holandeses e também chegaram à conclusão que pacientes em UTI tem maior incidência de desenvolver TEV, chegando à 27%, considerando o tempo de internação um fator de risco.

O diagnóstico precoce de TEV é difícil, segundo Gómez-Mesa *et al* (2021), porque o valor de D-dímero pode ser elevado em pacientes com COVID-19 mesmo na ausência da complicação em questão, por isso a realização de ultrassonografia (US) de compressão poderia ajudar a identificar casos de trombose venosa profunda (TVP) e prevenir a ocorrência de TEV. Nesse estudo realizado em um Hospital Universitário de Milão, na Itália, observou-se que até 4,7% dos pacientes podem evoluir para a forma grave, sendo que quanto maior a idade e a presença de comorbidades, além da internação em UTI são fatores de risco que colaboram para a mortalidade.

Assim como Marietta, Coluccio e Luppi (2020), Kollias *et al.* (2020) também relataram TEV em pacientes graves com pneumonia relacionada a COVID-19 internados na UTI do Union Hospital, na China, nos quais 25% não estavam sob tromboprofilaxia e, 40% desses pacientes evoluíram a óbito. Nesse estudo, o D-dímero elevado > 1,5 µg/ml identificaram TEV com sensibilidade e especificidade de 85% e 88,5%, respectivamente. Esses pacientes internados apresentaram alto risco de TEV por conta de dois conjuntos de fatores de risco associados: os individuais, como idade, obesidade, imobilização insuficiência respiratória ou cardíaca, trauma, gravidez, história pregressa de TEV, sepse e câncer; e os específicos da UTI, que são vasopressores ou cateteres venosos centrais, sedação e imobilização.

Em relação à HBPM, Gómez-Mesa *et al* (2021) consideram seu uso em doses terapêuticas ou como profilaxia. Do mesmo modo, Marietta, Coluccio e Luppi (2020) relataram que utilizar anticoagulantes não só em pacientes graves, mas também em pacientes com a doença aguda, ou seja, SIC < 4 e D-dímero com valor menor, pode reduzir a atividade inflamatória e a tempestade de citocinas, diminuindo ainda mais a incidência de TEV. Kollias *et al* (2020) também evidenciaram o uso de anticoagulantes de forma terapêutica e profilática em pacientes hospitalizados. Já Connors e Levy (2020) mostraram em seu estudo que o uso de heparina em pacientes com COVID-19 para diminuir a atividade inflamatória pode não ser eficaz, pois não há dados suficientes sobre a interação da heparina com SARS-CoV-2, além da hipercoagulabilidade e resistência à heparina causada pelo aumento de fibrinogênio, sugerindo um monitoramento dos níveis de heparina administrados.

De acordo com Yang *et al* (2020) os sintomas da coagulopatia associada ao COVID-19 tem uma variação de anormalidades leves do processo de coagulação à CID, que é a forma mais grave e um forte preditor a mortalidade. A taxa de incidência da CID é considerada pequena, pois foi observada em apenas 8,74% dos casos estudados no Hospital Wuhan Tongji, na China. A CID geralmente não apresenta manifestações e sinais clínicos específicos, devendo-se utilizar o

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

sistema de pontuação da ISTH para seu diagnóstico, tendo como parâmetro o valor de plaquetas (mil/µL), o tempo de protrombina, marcadores de fibrina (PDF e D-dímero) e valor de fibrinogênio (mg/dL), sendo a pontuação mínima necessária igual a 5. Asakura e Ogawa (2021) realizaram seu estudo no Hospital Tongji, na China, com 183 pacientes com COVID-19, dos quais 0,6% preencheram os critérios de CID durante a internação, de acordo com a ISTH. Relataram, ainda, um intervalo de quatro dias desde a admissão no Hospital até o aparecimento da CID, ou seja, o tempo de evolução é extremamente rápido. Já Levi *et al* (2020), indicou que a complicação ocorreu em 15,7% dos pacientes após a admissão na UTI, a partir da obtenção de dados de prontuários de pacientes com COVID-19 do Hospital Wuhan Jinyintan.

Semelhante aos casos anteriores, os 3 artigos demonstram que a elevação do D-dímero consiste na anormalidade mais prevalente em pacientes com COVID-19, equivalente a 71,4% dos casos estudados por Asakura e Ogawa (2021), 46,5% por Yang et al (2020) e 46% por Levi *et al* (2020), indicando que a persistência dessa elevação é preditor de mau prognóstico. Ainda, o terceiro autor observou que pacientes admitidos na UTI tinham valores de D-dímero maiores que os pacientes em enfermarias.

Asakura e Ogawa (2021) aponta o uso da heparina como terapia anticoagulante na COVID-19. Ao mesmo passo, Levi *et al* (2020) sugere o uso de heparina não fracionada (HNF) caso a HBPM não estiver disponível, porém a administração deve ser mais frequente. Um fator importante descrito por Yang *et al* (2020) é a não utilização da HBPM em pacientes com alto risco de sangramento, pois trombose e sangramento podem ocorrer simultaneamente na CID, mesmo que não seja uma manifestação comum. Nesses casos, a reposição do fator de coagulação e os hemoderivados devem ser iniciados para manter a contagem de plaquetas acima de 50×10^9/L, fibrinogênio acima de 1,5 g/L e Razão de Normatização Internacional (INR) <1,5, como apontado pela ISTH. Levi *et al* (2020) ainda apontou que 5% dos pacientes apresentaram contagem de plaquetas $<100\times10^9$/L, sendo a trombocitopenia leve encontrada em pacientes com COVID-19 grave, não sendo um fator importante para a progressão da doença. Porém, quando combinada com o tempo de protrombina prolongado e D-dímero elevado, sugere-se CID. Já Asakura e Ogawa (2021) demonstraram que essa diminuição na produção de plaquetas pode ser induzida por medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19, observada pela fração de plaquetas imaturas.

A COVID-19 é uma doença infecciosa do trato respiratório superior que se mostra capaz de causar diversas alterações sistêmicas. As alterações hemostáticas representam risco a vida do paciente principalmente em quadros graves com progressão à UTI.

A medida de internação em UTI, conforme seis dos 12 artigos, pode estar associada ao aumento do risco de eventos tromboembólicos. Segundo alguns autores, mesmo com doses terapêuticas de heparina, ainda há risco do desenvolvimento. Sugere-se que durante a história natural da doença, ocorra resistência a esses medicamentos, porém, mais estudos podem elucidar os mecanismos envolvidos.

Com isso, conclui-se que dos 12 artigos, nove evidenciaram alterações laboratoriais que podem predizer coagulopatias e mau prognóstico. O D-dímero, produto da degradação da fibrina, é o principal marcador envolvido na fisiopatologia dessas condições e, ainda segundo um autor, tem sensibilidade de 85% e especificidade de 88,5% para identificar TEV. De acordo com os artigos incluídos, os eventos tromboembólicos mais frequentes são: Microangiopatia (com risco associado ao D-dímero em 86,84%), Tromboembolismo Venoso (25%), Embolia Pulmonar (20,6%) e Coagulação Intravascular Disseminada (8,74%).

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver qualquer potencial conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.

REFERÊNCIAS

1. Toyoshima, Y., Nemoto, K., Matsumoto, S. Nakamura, Y. Kiyotani, K. SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19. J Hum Genet. 2020;65:1075–1082. https://doi.org/10.1038/s10038-020-0808-9

2. Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D., Drosten, C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. Adv Virus Res. 2018;100:163–188. DOI: https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

3. Zhou, F., Yu, T., Ronghui, D., 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):1054-1062. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

4. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Estados Unidos (EUA): Universidade Johns Hopkins; 2020 [cited 2020 Dez. 12]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu/.

5. Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, WC., Wang CB, Bernardini C. The COVID-19 pandemic. Crit Rev Clin Lab Sci. 2020;57(6):365-388. DOI: 10.1080/10408363.2020.1783198. https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198

6. 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: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

7. Iba, T, Levy, JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. J Thromb Haemost. 2018;16: 231– 41. DOI:https://doi.org/10.1111/jth.13911

8. Fan, BE. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection: a reply. Am J Hematol. 2020; 95(8):E215-E215. DOI: https://doi.org/10.1002/ajh.25847

9. Carrillo-Esper, R., Melgar-Bieberach, RE, Jacinto-Flores, SA, Tapia-Salazar, M., Campa-Mendoza, AN. Alteraciones de la coagulación en la COVID-19. Cir Cir. 2020;88(6):787-793. https://doi.org/10.24875/CIRU.20000416

10. Uaprasert, N., Moonla, C., Sosothikul, D., Rojnuckarin, P., & Chiasakul, T. . Systemic Coagulopathy in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Appl Thromb Hemost, 2021. DOI: https://doi.org/10.1177/1076029620987629

11. Connors, Jm, Levy Jh. Covid-19 And Its Implications For Thrombosis And Anticoagulation. Blood. 2020;135 (23): 2033–2040. Doi: https://doi.org/10.1182/blood.2020006000

12. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol. 2020;95(7):834-847. DOI: https://doi.org/10.1002/ajh.25829

13. Salamanna, F., Veronesi, F., Martini, L., Landini, MP, Fini, M. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. Front Med. 2021;8(392). DOI: ttps://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516

14. Yong, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infectious diseases. 2021; 53(10):737-754. DOI: https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103268

15. Ercole, F. Melo, L.S.; Alcoforado, C.L.G.C. Integrative Review Versus Systematic Review. Rev Min Enferm. 2014;18(1). https://doi.org/10.5935/1415-2762.20140001

16. Santos, CMDC, Pimenta, CADM, Nobre, MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Rev Lat Am Enfermagem. 2007;15:508-511. DOI: https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).