

## CAPÍTULO 2

# HIPERCOAGULABILIDADE NOS PACIENTES COM COVID-19 E A NECESSIDADE DE UM TRATAMENTO ANTITROMBÓTICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

ALCÍNIA BRAGA DE LIMA ARRUDA<sup>1</sup>  
ANA BEATRIZ VASCONCELOS GURGEL DE SOUSA<sup>2</sup>  
ISABELLE DE FÁTIMA VIEIRA CAMELO MAIA<sup>2</sup>  
MARIA ARIANE SILVA CARVALHO<sup>3</sup>  
REBECA SOUSA LIMA<sup>3</sup>  
LIGIANE DOS SANTOS ROCHA<sup>3</sup>  
JENNIFER RAYANE PEREIRA CIPRIANO<sup>3</sup>  
ANDRÉ CAZÉ MOREIRA FILHO<sup>3</sup>  
LUISE CHAGAS GIRÃO<sup>3</sup>  
PÂMELA KESSELY QUIRINO<sup>3</sup>  
LÍGIA RODRIGUES ROCHA<sup>3</sup>

1. Docente – Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal do Ceará.
2. Farmacêutica.
3. Acadêmico(a) – Farmácia da Universidade Federal do Ceará.

**Palavras-chave:**

*Covid-19; Hematologia; Trombofilia.*

## INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma enfermidade virótica altamente contagiosa causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) e seu espectro clínico varia desde a forma assintomática até complicações mais graves, como a síndrome respiratória aguda grave (HUANG *et al.*, 2020; XAVIER *et al.*, 2020).

O vírus SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19, é composto por uma fita simples de RNA positiva e é envolta por um envelope. O vírus possui em sua superfície de membrana a glicoproteína *spike* (S) ou espícula que se liga com um receptor denominado de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), expresso na superfície da célula-alvo. Essa interação primária proporciona a adesão do vírus às células, no entanto, antes desta adesão acontecer, a glicoproteína S precisa ser ativada por meio de uma clivagem proteolítica. Assim, a serino-protease transmembrana 2 (TMPRSS2) cliva a proteína S do vírus ativando-a e possibilitando sua entrada na célula por endocitose formando um vacúolo. A membrana do vírus funde-se ao vacúolo e o RNA viral é liberado no citoplasma. É a partir daí que se inicia todo o processo de replicação e tradução desse RNA regulada pela proteína do nucleocapsídeo (N) para síntese e liberação de novas partículas virais (ALMEIDA *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020; UZUNIAN, 2020).

O vírus promove a regulação negativa do receptor ECA2, prejudicando o sistema renina angiotensina (SRA) e favorecendo a lesão de órgãos vitais como pulmão, coração e rins (BRANDÃO *et al.*, 2020; JAVANMARD *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020). O aumento da replicação do vírus no pulmão e a distribuição das proteínas receptoras em vários tipos celulares amplificam o organotropismo do vírus,

piorando a gravidade do quadro (SUNGNAK *et al.*, 2020).

Associado a este efeito sobre o SRA, o organismo desenvolve uma resposta imune que pode entrar em descontrole gerando uma resposta inflamatória exacerbada (HICKMANN *et al.*, 2020). O sistema imune inicia a produção de citocinas, destacando-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ). O primeiro estimula a ativação neutrofílica e a coagulação, enquanto o segundo induz a liberação de citocinas (pró-inflamatórias, pró-fibróticas e regulatórias da resposta imune) e atividade macrófaga de destruição do patógeno (ALMEIDA *et al.*, 2020; BRANDÃO *et al.*, 2020; CONNORS & LEVY, 2020a; TUFAN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

Assim, com a intensificação do processo inflamatório ocorre a exposição do fator tecidual, instabilidade das placas de ateroma, ativação plaquetária e estase sanguínea, condições diretamente relacionadas a um estado de hipercoagulação (BRANDÃO *et al.*, 2020; CONNORS & LEVY, 2020b; NASCIMENTO *et al.*, 2020). A hipercoagulação pode dar origem a trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) (HICKMANN *et al.*, 2020; JARA GONZÁLEZ *et al.*, 2020; VIVAS *et al.*, 2020).

O relatório de Ranucci *et al.* (2020) sugere para os pacientes gravemente enfermos internados na unidade de terapia intensiva (UTI) o uso profilático da heparina para minimizar os resultados trombóticos. Pois sabe-se que a heparina de baixo peso molecular e a heparina não fracionada possuem propriedades anti-inflamatórias por meio do bloqueio da selectina, da inibição de bradicinina, da geração de trombina e pela ligação com citocinas pró-inflamatórias (YOUNG, 2008; HICKMANN *et al.*, 2020).

Diante do contexto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura a fim de analisar a produção científica, e descrever de modo sucinto o conteúdo dos artigos analisados, quanto à presença de hipercoagulabilidade na Covid-19 e ocorrência de eventos trombóticos nestes pacientes.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa sobre o tema “Hipercoagulabilidade na Covid-19 e a necessidade da profilaxia”. Esta revisão foi feita no período de março a julho de 2021.

A coleta dos artigos contou com auxílio das plataformas *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed, nas quais utilizou-se, para a busca de artigos, a combinação de descritores controlados com o auxílio do operador booleano AND.

Foram selecionados os artigos publicados no período de dezembro de 2019 a março de 2021, que tinham como conteúdo a fisiopatologia do vírus da Covid-19, o desenvolvimento de eventos tromboembólicos devido à infecção pelo SARS-CoV-2 e os relatos e estudos de profilaxia sugeridos. Foram excluídos artigos que não demonstravam correlação direta e de cunho científico com o tema abordado, artigos apresentados em duplicata entre as bases e artigos de revisões da literatura.

A análise foi realizada através da leitura minuciosa dos artigos selecionados, sendo estes identificados e catalogados por meio de uma ficha de leitura e submetidos à análise estatística descritiva simples, utilizando o *software* Excel 2016.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira etapa de seleção dos artigos, recuperou-se o total de 139 estudos de acordo com os descritores em cada plataforma, o que revelou 133 artigos na plataforma SciELO e seis na plataforma PubMed, entretanto, havia uma certa repetibilidade nos temas dos estudos (37), artigos sem relação com a temática (28) e 14 eram revisões, restando 60 artigos para leitura. Dos 60, 46 foram excluídos porque o assunto foi tratado de maneira confusa (por exemplo, a conclusão não se referia ao objetivo; a amostra era pequena e o trabalho foi considerado insignificante) e cinco trabalhos não foram concluídos, sendo selecionados ao final nove artigos.

Com relação à pesquisa bibliográfica, foram selecionados seis (66,7%) artigos na base SciELO e três (33,3%) na base PubMed (**Tabela 2.1**).

A menor frequência de artigos ocorreu na base PubMed, provavelmente devido aos critérios mais rígidos. A base PubMed leva em consideração diferentes etapas de avaliação de uma pré-candidatura de periódicos, dentre eles, destaca-se: solicitação do envio de informações pertinentes ao trabalho como o ISSN, data de primeira publicação, título, editor e para os autores é exigido que o autor possua ao menos histórico de 2 anos de publicações acadêmicas de qualidade, entre outras informações (PUBMED, 2021).

A plataforma SciELO, por sua vez, tem uma conotação de avaliação mais técnica, voltada para estrutura e volume de publicação dos periódicos, logo, podemos considerar a sua avaliação científica menos criteriosa (SANTOS, 2018).

**Tabela 2.1** Artigos selecionados, segundo a base de dados

Base de dados	Artigos selecionados	
	N	%
SciELO	6	66,7
PubMed	3	33,3
Total	<b>9</b>	<b>100</b>

No que tange ao autor principal, todos eram profissionais médicos. Em relação aos países que mais publicaram artigos sobre o tema supracitado, observou-se que 66,7% dos estudos selecionados foram realizados no Brasil e os demais (11,1% cada) ocorreram em países como China, Reino Unido e Espanha (**Quadro 2.1**).

Dos estudos selecionados, a maioria foi de autoria de brasileiros, um resultado não previsto. Como a China foi o epicentro do surto do novo coronavírus, era esperado maior número de publicações nesse país.

A hipótese para a grande maioria dos estudos ser do Brasil, pode ser justificada porque o país tem dimensões continentais e uma população com características genéticas humanas de diversos países do mundo, o que pode favorecer a análise de uma gama de grupos étnicos distintos em um único estudo, bem como a mistura dessas etnias e como se comporta o

padrão de relação do vírus em indivíduos com características genéticas variáveis (SOUZA *et al.*, 2013).

A predominância dos profissionais médicos como autores principais das publicações era esperada, pois trata-se de uma doença infectocontagiosa e os maiores centros de pesquisa científicas em saúde nacionais e internacionais possuem em suas equipes pesquisadores médicos.

Ainda no **Quadro 2.1**, tem-se o nome da instituição responsável pela publicação e o tipo de financiamento envolvido e, observou-se que 88,8% dos estudos foram realizados por instituições governamentais. As instituições governamentais envolvidas eram em sua maioria universidades e hospitais públicos e sabe-se que essas entidades recebem investimento financeiro por parte do governo, diferentemente do que ocorre no setor privado (EM DISCUSSÃO, 2012).

**Quadro 2.1** Artigos, segundo origem da publicação, autor principal, formação, instituição e tipo de financiamento

Artigos	Origem da publicação	Autor e ano	Formação	Instituição	Natureza
Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association?	Reino Unido	Danzi <i>et al.</i> (2020)	Médico	Oxford University	Governamental
Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia	China	Tang <i>et al.</i> (2020)	Médico	University of Science and Technology	Governamental

A panaceia dos anticoagulantes na infecção pela COVID-19	Brasil	Sobreira & Marques (2020)	Médico	Universidade Estadual Paulista, Universidade do Estado do Rio de Janeiro	Governamental
In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe COVID-19	Brasil	Espírito Santo <i>et al.</i> (2020)	Médico	Universidade de São Paulo	Governamental
Trombose venosa cerebral como complicação da COVID-19: relato de um caso	Brasil	Leite <i>et al.</i> (2020)	Médico	Universidade Federal do Rio de Janeiro	Governamental
Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID)	Brasil	Lemos <i>et al.</i> (2020)	Médico	Hospital Estadual Américo Brasiliense e Universidade de São Paulo	Governamental
Tromboembolismo pulmonar em um paciente jovem com COVID-19 assintomático	Brasil	Borges <i>et al.</i> (2020)	Médico	Pontifícia Universidade Católica do Paraná	Não Governamental
Incidência de eventos tromboembólicos na COVID-19	Brasil	Bernardi <i>et al.</i> (2021)	Médico	Universidade Federal do Espírito Santo	Governamental
Pulmonary embolisms in patients with COVID-19: a prevalence study in a tertiary hospital	Espanha	Chamorro <i>et al.</i> (2021)	Médico	Hospital Universitario 12 de Octubre	Governamental

Com relação ao tipo de estudo contido na publicação, constatou-se que dois artigos apresentaram estudos observacionais nos quais ambos eram do tipo caso-controle retrospectivo, três eram relatos de caso, dois eram

estudos descritivos, um era estudo clínico do tipo randomizado e um era artigo editorial. O conteúdo resumido de cada artigo está descrito a seguir (**Quadro 2.2**).

**Quadro 2.2** Síntese do conteúdo dos artigos publicados

Título do artigo	Tipo de estudo e amostra	Objetivo do artigo	Conclusão do artigo
Acute pulmonary embolism and Covid-19 pneumonia:	Relato de caso com um paciente	Mostrar a possível relação causal entre embolia pulmonar aguda e pneumonia por Covid-19.	A pneumonia bilateral difusa por Covid-19 parece ser um fator causal para o tromboembolismo venoso agudo.

a random association?			
Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus	Estudo retrospectivo com 183 pacientes	Descrever a característica da coagulação nos pacientes com a nova pneumonia por coronavírus	O estudo mostrou que os resultados anormais da coagulação, especialmente D-dímero e PDF acentuadamente elevados, foram comuns nas mortes dos pacientes com a nova pneumonia por coronavírus.
A panacea dos anticoagulantes na infecção pela Covid-19	Editorial	Relatar a associação da Covid-19 com a trombose venosa e o uso de anticoagulantes	O editorial relatou que o conhecimento a respeito da resposta dessa doença, a qualquer tipo de tratamento sugerido, era extremamente vulnerável, pois apareciam conceitos diuturnamente, sendo necessários muito critério e parcimônia na tomada de conduta terapêutica.
In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe Covid-19	Estudo descritivo com 19 pacientes e sem grupo-controle	Avaliar a importância da trombose microvascular na fisiopatologia da Covid-19 grave	A investigação demonstrou trombos na microcirculação desde o início da internação e nenhum paciente tinha critérios para DIC. Esta descoberta reforça que a trombose microvascular é uma marca registrada da Covid-19 e que esta ocorre de forma sistêmica, podendo afetar diferentes órgãos.
Trombose venosa cerebral como complicação da Covid-19: relato de um caso	Relato de caso com um paciente	Relatar um caso de trombose venosa cerebral com cefaleia no contexto da Covid-19	No trabalho, a cefaleia foi considerada um sintoma neurológico comum na doença e é um dado relevante na trombose venosa cerebral, especialmente, quando se trata de cefaleia em <i>thunderclap</i> . A avaliação cuidadosa é essencial a fim de determinar o diagnóstico, instituir o tratamento adequado e evitar demais complicações.
Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe Covid-19: a randomized phase II clinical trial (HESACOVID)	Estudo randomizado, de rótulo aberto, fase II, com 20 pacientes	Randomizar os pacientes com Covid-19 que necessitavam de ventilação mecânica para receber enoxaparina terapêutica ou a tromboprolifaxia	O estudo mostrou que a enoxaparina terapêutica melhorou a troca gasosa e diminuiu a necessidade de ventilação mecânica nos casos graves de Covid-19.
Tromboembolismo pulmonar em um paciente jovem com Covid-19 assintomático	Relato de caso com um paciente	Relatar um caso de tromboembolismo pulmonar em um paciente jovem com Covid-19 assintomático	O relato concluiu que, apesar do paciente com Covid-19 não ter apresentado fatores de risco para complicações, desenvolveu TEP agudo maciço. Isso poderia ser explicado a partir da teoria da Tríade de Virchow, onde disfunção endotelial, estase e hipercoagulabilidade sanguínea convergem para o desenvolvimento de processos trombóticos; dentre eles, destaca-se o tromboembolismo pulmonar.
Incidência de eventos tromboembólicos na Covid-19	Análise descritiva com 41 pacientes	Avaliar o perfil dos pacientes com diagnóstico de tromboembolismo venoso, a fim de buscar fatores preditivos para o diagnóstico precoce e discutir a necessidade e a duração da tromboprolifaxia em casos de Covid-19	O estudo concluiu que a investigação de TEV nos pacientes com Covid-19 torna-se imprescindível para o adequado tratamento precoce, considerando os indivíduos já gravemente enfermos.
Pulmonary embolisms in patients	Estudo retrospectivo de	Verificar a prevalência de embolia pulmonar em	O estudo concluiu que os pacientes com Covid-19 tiveram uma prevalência

with Covid-19: a prevalence study in a tertiary hospital	492 angiogramas de tomografia pulmonar de pacientes com Covid-19 e 147 de pacientes sem Covid-19	pacientes com Covid-19, para determinar a possível relação entre a gravidade do envolvimento pulmonar e os níveis de D-dímero e analisar a localização das embolias pulmonares nos pacientes com Covid-19 e comparar com a localização em pacientes sem Covid-19	aumentada de embolias pulmonares (26%) e a maioria (78,7%) teve envolvimento pulmonar moderado ou grave nos estudos de tomografia computadorizada. A localização das embolias pulmonares e o grau de elevação dos níveis de D-dímero não foram diferentes entre os pacientes com Covid-19 e aqueles sem.
--	--	--	--

A primeira publicação estudada foi o trabalho de Danzi *et al.* (2020), que foi um estudo de caso de uma mulher de 75 anos com Covid-19, hospitalizada por estar com pneumonia bilateral grave. Os autores observaram que a paciente apresentava leucocitose leve (11.360/mm<sup>2</sup>) com valores aumentados de proteína C reativa (180 mg/L), troponina I (3240,4 ng/mL) e dímero D (21 µg/mL). Um infiltrado basal direito foi evidenciado na radiografia de tórax, enquanto a avaliação ecocardiográfica mostrou o ventrículo direito dilatado e gravemente hipocinético. A tomografia computadorizada da paciente apresentou a presença de um defeito de enchimento bilateral diagnóstico de embolia pulmonar associado a extensas opacificações em vidro fosco envolvendo ambos os parênquimas pulmonares. A ultrassonografia de compressão de membros inferiores apresentou-se negativa. Os autores observaram que a infecção aguda estava associada a um risco aumentado de eventos tromboembólicos venosos, então o tratamento estipulado foi heparina de baixo peso molecular, lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina. Os autores observaram, ainda, o papel da infecção grave como fator precipitante do tromboembolismo venoso agudo (DANZI *et al.*, 2020).

A segunda produção analisada foi o trabalho de Tang *et al.* (2020), que estudou os resultados dos testes da coagulação de 183 pacientes com pneumonia pelo novo coronavírus (PNC). Os autores observaram que a taxa de mortalidade

geral foi de 11,5% e os não sobreviventes revelaram níveis significativamente mais altos de D-dímero e produto de degradação da fibrina (FDP), tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada mais longos em comparação com os sobreviventes do estudo. Os autores concluíram que os resultados anormais da coagulação, especialmente D-dímero e PDF acentuadamente elevados, foram comuns nos indivíduos que foram a óbito por PNC.

O terceiro artigo analisado foi dos autores Sobreira e Marques (2020) e tratou-se de um editorial, no qual foi feita uma breve explanação sobre a Covid-19, a inflamação do sistema vascular e a hipercoagulabilidade como causa da vasculite de pequenos vasos e trombose de micro e macrovascular de artérias e/ou veias. Os autores descreveram a relação entre a elevação do dímero-D (DD) e o mau prognóstico da doença é um dado comum. Nesse editorial, os autores chamaram atenção ao cuidado da normatização da profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso com anticoagulantes nas mais variadas posologias, pois, na ocasião que o artigo foi publicado, não havia evidências científicas apropriadas. Eles também ressaltaram que, em se tratando de anticoagulantes, é necessário sempre contrabalançar o binômio risco/benefício, pesando a eficácia e o risco de complicações, como o sangramento.

O quarto trabalho, de Espírito Santo *et al.* (2020), estudou 13 pacientes adultos com

infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e com insuficiência respiratória grave que necessitou de ventilação mecânica. Os pesquisadores realizaram a visualização da microcirculação sublingual com o paciente em decúbito dorsal e com a cabeceira elevada a 45 graus. Eles utilizaram o sistema de videocapilaroscopia portátil Capiscope HVCS e as imagens foram analisadas usando o sistema Glycocheck. Foi observada trombose microvascular em 11 pacientes (85%) e este trabalho representou a primeira documentação por imagem de trombose microvascular em pacientes vivos com Covid-19 grave desde o início da hospitalização. No entanto, a limitação do estudo foi o uso de uma pequena amostra de pacientes com Covid-19 e a ausência de grupo-controle nesta investigação.

O quinto artigo, de Leite *et al.* (2020), tratou de um relato de caso, de uma paciente do sexo feminino, 34 anos, com história de vitiligo e hipotireoidismo, em uso exclusivo de levotiroxina, com quadro clínico de Covid-19 e PCR positivo. A paciente apresentou, após 15 dias do diagnóstico, quadro de cefaleia súbita em *thunderclap* associada à foto e fonofobia, com refratariedade à terapia analgésica convencional, sendo indicada internação hospitalar. Foram realizadas ressonância nuclear magnética de crânio e angiorressonância magnética fase arterial e venosa, sem alterações. Exame do líquido com pressão inicial de 28 cm H<sub>2</sub>O, sem natureza infecciosa e D-Dímero positivo. Após 7 dias, realizada investigação hematológica ampla, inalterada e arteriografia sugerindo trombose venosa cerebral (TVC) recanalizada. Durante a internação, a conduta terapêutica foi uso de enoxaparina e o tratamento domiciliar pós-alta orientado foi rivaroxabana e acetazolamida. Após 1 semana, nova coleta de líquido revelou

pressão líquórica satisfatória (18 cm H<sub>2</sub>O) e melhora clínica importante.

Os autores concluíram que a cefaleia foi um sintoma neurológico comum da doença causada pelo SARS-CoV-2 e um dos mais relevantes na TVC, especialmente, quando se trata de cefaleia em *thunderclap*, é que é importante a avaliação cuidadosa a fim de se determinar o diagnóstico, instituir o tratamento adequado e evitar demais complicações (LEITE *et al.*, 2020).

O sexto artigo tratou-se de um estudo randomizado, aberto, de fase II, com pacientes com Covid-19 que necessitavam de ventilação mecânica para receber enoxaparina terapêutica ou a tromboprolifaxia anticoagulante padrão. Dez pacientes foram designados para a enoxaparina terapêutica e dez pacientes para anticoagulação profilática. Houve um aumento estatisticamente significativo na relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ao longo do tempo no grupo terapêutico. Em contraste, os autores não observaram essa melhora ao longo do tempo no grupo profilático. No grupo terapêutico, houve uma proporção maior de liberação bem-sucedida da ventilação mecânica e mais dias sem ventilação. Os autores concluíram que a enoxaparina terapêutica melhorou a troca gasosa e diminuiu a necessidade de ventilação mecânica nos casos graves de Covid-19 (LEMOS *et al.*, 2020).

A sétima produção foi um relato de caso de um paciente do sexo masculino, 22 anos, sem comorbidades prévias, sem uso de medicamentos e com Covid-19. Este deu entrada no pronto-socorro com dor ventilatório-dependente em hemitórax direito. Os sinais vitais revelaram hipertensão (132/78 mmHg), taquicardia (127 bpm), hipóxia (SpO<sub>2</sub> de 90% em ar ambiente) e febre (38,7 °C). Ao exame físico, chamou a atenção a diminuição dos sons respiratórios em hemitórax direito durante a ausculta pulmonar. Os escores de estratificação

de risco de Pádua e Wells foram aplicados, e os critérios indicaram um risco baixo (3 pontos) e um risco moderado (6 pontos), respectivamente. D-dímero (6,652 µg/L), Proteína C-Reativa (94 mg/L) e Troponina (119 pg/ mL) estavam entre os testes laboratoriais realizados. Foi solicitada uma tomografia computadorizada (TC) de tórax, que demonstrou a Corcova de Humpton, uma opacificação de base pleural no pulmão, mais comumente decorrente de embolia pulmonar. Em seguida, foi solicitada uma tomoangiografia pulmonar (angioTC), que evidenciou defeitos de enchimento nas artérias pulmonares bilateralmente, com extensão para seus ramos superior e médio compatível com quadro agudo de tromboembolismo pulmonar (BORGES *et al.*, 2020).

O tratamento foi iniciado com ceftriaxona (2 g ao dia), azitromicina (500 mg ao dia), dexametasona (6 mg ao dia) e oseltamivir (75 mg ao dia), associado à enoxaparina (80 mg ao dia) para profilaxia da trombose venosa. O paciente evoluiu com melhora progressiva e teve alta hospitalar definitiva, em uso de rivaroxabana (15 mg BID), sendo encaminhado para futura reavaliação ambulatorial. Após a alta, foram solicitados exames para investigação de trombofilia, incluindo: Proteína S funcional, Proteína C funcional, Homocisteína, Fator V de Leiden, Mutação do gene da protrombina, Antitrombina III, Anticoagulante Lúpico e Anticardiolipina IgM. Observou-se aumento da Antitrombina III (999%), fraca presença do Anticoagulante Lúpico (1,43) e níveis indeterminados de Anticardiolipina IgM. Além disso, foram solicitadas ecocardiografia e ultrassonografia doppler de membros inferiores, ambas dentro dos padrões de normalidade. Os autores concluíram que, apesar do paciente não apresentar fatores de risco para complicações, desenvolveu tromboembolismo pulmonar agudo maciço e isso poderia ser

explicado a partir da teoria da Tríade de Virchow, onde a disfunção endotelial, estase e hipercoagulabilidade sanguínea convergem para o desenvolvimento do tromboembolismo pulmonar (BORGES *et al.*, 2020).

A oitava publicação, de Bernardi *et al.* (2021), objetivou determinar o perfil dos pacientes com Covid-19 e com diagnóstico de tromboembolismo venoso, a fim de buscar fatores preditivos para o diagnóstico precoce e discutir a necessidade da trombopprofilaxia. Foram estudados pacientes após alta hospitalar (estes tiveram a forma grave de Covid-19 e necessitaram de suporte ventilatório ou suplementação de oxigênio), sendo excluídos indivíduos acima de 70 anos e aqueles que apresentavam cardiopatia, pneumopatia ou nefropatia. O diagnóstico de doença tromboembólica foi feito por angiotomografia arterial pulmonar (AP) e doppler de membros inferiores. Dos 41 pacientes avaliados com Covid-19 na forma grave, sete pacientes (três mulheres e quatro homens) apresentaram tromboembolismo venoso (TEV), sendo seis casos de tromboembolismo pulmonar e um caso de TVP. Além das imagens sugestivas de tromboembolismo, cinco dos seis indivíduos apresentaram lesão pulmonar parenquimatosa clássica para Covid-19. No teste de caminhada de 6 min, 50% apresentaram desnaturação, sendo que 83,6% deambularam menos que 400 m. Os autores concluíram que a prevalência de TEV nos pacientes com Covid-19 foi elevada devido à hipercoagulabilidade sistêmica, mas também por alterações locais pulmonares e que a investigação de TEV nos pacientes com Covid-19 torna-se imprescindível para o adequado tratamento (BERNARDI *et al.*, 2021).

Por fim, a nona publicação, de Chamorro *et al.* (2021), foi um estudo retrospectivo que avaliou as angio-TC das artérias pulmonares de pacientes com Covid-19 para saber a pre-

valência de tromboembolismo pulmonar (TEP) nesses pacientes; determinar a possível relação da gravidade da doença pulmonar com os níveis de dímeros D e analisar a localização do TEP nos pacientes com Covid-19. Foram estudados 492 angio-TC pulmonares, 342 (69,9%) de pacientes com Covid-19 e 147 (30,1%) de pacientes com infecção. A prevalência de TEP foi de 26% no grupo Covid-19 positivo e de 16,3% no negativo. Os autores concluíram que os pacientes com Covid-19 têm prevalência aumentada de TEP (26%) e a maioria (78,7%) apresenta uma extensão moderada ou grave de afecção pulmonar na tomografia computadorizada.

Após a dissertação resumida do conteúdo das publicações, observamos que os estudos realizados por Tang *et al.* (2020), Espírito Santo *et al.* (2020) e Bernardi *et al.* (2021) e Chamorro *et al.* (2021) evidenciaram uma relação direta entre a formação de trombos na microcirculação e a infecção por Covid-19. Além disso, mostraram meios de diagnósticos como a angiotomografia arterial pulmonar (AP), doppler e videocapilaroscopia que puderam identificar um estado de hipercoagulabilidade nos pacientes infectados pelo coronavírus na forma grave.

Os estudos de Danzi *et al.* (2020), Borges *et al.* (2020), Lemos *et al.* (2020) e Leite *et al.* (2020) mostraram que a enoxaparina melhorou as trocas gasosas e diminuiu a necessidade de ventilação mecânica, criando uma evidência científica importante, já que dentre os medica-

mentos que vêm sendo utilizados e avaliados para o estabelecimento de um protocolo medicamentoso no estado pró-trombótico da infecção por Covid-19 estão a enoxaparina e a heparina não fracionada. Os estudos atingiram seus objetivos e suas conclusões demonstraram informações valiosas quanto a terapêutica necessária.

Complementando os resultados supracitados, o artigo de Sobreira e Marques (2020) reportou que o paciente com Covid-19 e internado deve ser categorizado quanto ao risco de TEV para, então, receber a melhor profilaxia para cada caso específico. Em relação à extensão da profilaxia para os pacientes no pós-alta, foi sugerido que esses indivíduos também fossem categorizados com relação ao risco trombótico e hemorrágico, sendo, dessa forma, direcionados à melhor terapêutica. Também, devem ser orientados a se manter ativos mesmo quando confinados em ambiente doméstico.

## CONCLUSÃO

Observou-se que os estudos apresentaram, em sua maioria, um padrão de concordância sobre o tema. As pesquisas foram realizadas predominantemente por profissionais médicos, receberam investimento público e foram publicadas principalmente no Brasil.

O conteúdo dos artigos mostrou relação direta entre a infecção por Covid-19 e o quadro de hipercoagulabilidade e a necessidade de um tratamento antitrombótico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, J.O. *et al.* COVID-19: fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. *Revista Virtual de Química*. v.12, 2020. doi: 10.21577/1984-6835.20200000.
- BERNARDI, M.J. *et al.* Incidência de eventos tromboembólicos na COVID-19. *Infectious Diseases*. v. 25, p. 7, 2021. doi: 10.1016/j.bjid.2020.101091.
- BORGES, N.H. *et al.* Tromboembolismo pulmonar em um paciente jovem com COVID-19 assintomático. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, p. 1205, 2020. doi: 10.36660/abc.20200957.
- BRANDÃO, S.C.S. *et al.* COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 19, e20200131, 2020. doi: 10.1590/1677-5449.200131.
- CHAMORRO, M. *et al.* Pulmonary embolisms in patients with COVID-19: a prevalence study in a tertiary hospital. *Radiologia*, v. 63, p. 13, 2021. doi: 10.1016/j.rx.2020.09.010.
- CONNORS, J.M. & LEVY, J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 18, p. 559, 2020a. doi: 10.1111/jth.14849.
- CONNORS, J.M. & LEVY, J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, v. 135, p. 2033, 2020b. doi: 10.1182/blood.2020006000.
- DANZI, B.G. *et al.* Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *European Heart Journal*. v. 41, 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
- EM DISCUSSÃO. Setor de pesquisa e desenvolvimento no Brasil e em outros países: o setor privado. 2012. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/acervo-historico/em-discussao#/inovacao/ciencia-tecnologia-e-inovacao-no-brasil/investimento-em-pesquisa-e-desenvolvimento-no-brasil-e-em-outros-paises-o-setor-privado.aspx>. Acesso em: 02 ago. 2022.
- ESPÍRITO SANTO, D.A. *et al.* In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 50, p.790, 2020. doi: 10.1007/s11239-020-02245-x.
- HICKMANN, M.F.G. *et al.* Fisiopatologia da COVID-19 e alvo farmacológico tromboimunológico. *Vitalle – Revista de Ciências da Saúde*. v. 32, p. 30, 2020. doi: 10.14295/vitalle.v32i3.12021.
- HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. v. 395, p. 497, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- JARA GONZÁLEZ, F.E. *et al.* Hipercoagulabilidad, trombosis intravascular y trombocitosis asociada al COVID-19: reporte de un caso. *Bionatura*. v. 5, p. 1138, 2020. doi: 10.21931/RB/2020.05.02.11.
- JAVANMARD, S. *et al.* Angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and angiotensin II receptor blocker (ARB) use in COVID-19 prevention or treatment: a paradox. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 42, p. 118, 2020. doi: 10.1017/ice.2020.195.
- LEITE, I. *et al.* Trombose venosa cerebral como complicação da Covid-19: relato de caso. *Headache Medicine*, v. 11, p. 10, 2020. doi: 10.48208/HeadacheMed.2020.Supplement.10.
- LEMO, A.C.B. *et al.* Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: a randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis Research*, v. 196, p. 359, 2020. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.026.
- LI, Y. *et al.* Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacological Research*, v. 157, 2020. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104833.
- NASCIMENTO, P.H.J. *et al.* COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 114, p. 829, 2020. doi: 10.36660/abc.20200308.
- PUBMED. Como incluir um diário no PMC. *PubMed*, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/pub/addjournal/>. Acesso em: 2 ago. 2021.
- RANUCCI, M. *et al.* The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 18, p. 1747, 2020. doi: 10.1111/jth.14854.
- SANTOS, G. Fontes de indexação importantes para pesquisa. *Blog ppec*, 2018. Disponível em: <https://periodicos.sbu.unicamp.br/blog/index.php/2018/02/28/indexacao/>. Acesso em: 2 ago. 2021.
- SOBREIRA, M.L. & MARQUES, M.A. A panaceia dos anticoagulantes na infecção pela COVID-19. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 19, 2020. doi: 10.1590/1677-5449.200063.

- SUNGNAK, W. *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, v. 26, p. 681, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.
- TANG, N. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 18, p. 844, 2020. doi: 10.1111/jth.14768.
- TUFAN, A. *et al.* COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish Journal of Medical Sciences*, v. 21, p. 620, 2020. doi: 10.3906/sag-2004-168.
- UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e COVID-19. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 56, 2020. doi: 10.5935/1676-2444.20200053.
- VIVAS, D. *et al.* Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19: posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Revista Española de Cardiología*. v. 73, p. 749, 2020. doi: 10.1016/j.recesp.2020.04.006.
- WANG, C. *et al.* Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. v. 57, 2020. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102833.
- XAVIER, A.R. *et al.* COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 56, 2020. doi: 10.5935/1676-2444.20200049.
- YOUNG, E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thrombosis Research*, v.122, p.743, 2008. doi: 10.1016/j.thromres.2006.10.026.
- ZHANG, P. *et al.* Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circulation Research*, v. 126, p. 1671, 2020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.