

Efeito do COVID-19 sobre eventos tromboembólicos e controle deste com anticoagulantes

Effect of COVID-19 on thromboembolic events and its control with anticoagulant

DOI:10.34117/bjdv7n7-074

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 05/07/2021

Gustavo Mariano Rodrigues Santos

Complexo Hospitalar São Francisco de Assis
Rua Itamaracá 535, Concórdia, Belo Horizonte, MG. CEP: 31110-580
E-mail: mariano.gustavo000@gmail.com

Daniella de Lourdes Baggio Rehfeld Ribeiro

Discente do curso de Medicina pela Faculdade de Saúde e Ecologia Humana
Endereço: Rua São Paulo, 958, Jardim Alterosa - Vespasiano - Minas Gerais, CEP
33200-664
E-mail: daniellalbr@gmail.com

Emanuela Carvalho Rodrigues

Discente do curso de Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
Endereço: Rua São Paulo, 958, Jardim Alterosa - Vespasiano - Minas Gerais, CEP
33200-664
E-mail: emanuelarodriguesmg@hotmail.com

Giovanna Maiolli Signori

Discente do curso de Medicina pela Universidade Luterana do Brasil- Ulbra
Endereço: Rua Aurora, 1250, Marechal Rondon- Canoas, Rio Grande do Sul, CEP:
92020-510
E-mail: giovannasignori@hotmail.com

Kesley Silveira de Albuquerque

Médico formado pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos
Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro - Araguari, Minas Gerais, CEP: 38444-
128
E-mail: kesleyalbuquerque@hotmail.com

Letícia Prestini Tomelin

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH
Endereço: Avenida Professor Mário Werneck, 1685, Bairro Buritis - Belo Horizonte,
Minas Gerais, CEP: 30575-180
E-mail: leptomelin@gmail.com

Luisa Bambirra Pereira

Discente do curso de Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
Endereço: Rua São Paulo, 958, Jardim Alterosa - Vespasiano - Minas Gerais, CEP
33200-664

E-mail: luisa.bambirra@gmail.com

Maria Beatriz Siqueira de Araújo

Discente do curso de Medicina pela Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS
Endereço: Avenida Marechal Mascarenhas de Moraes, 486, Imbiribeira - Recife, PE,
CEP: 51150-000.

E-mail: beatrizsdaraujo@gmail.com

Natália Ferrari

Formação acadêmica mais alta, pela Instituição Faculdade Ceres
Endereço: Avenida Anísio Haddad, 6751, Bairro Jardim Francisco Fernandes - São José
do Rio Preto, SP, CEP: 15090-305
E-mail: nathy.ferrari24@gmail.com

Tereza Dália de Freitas Barroso

Discente do curso de Medicina pela Universidade Potiguar - UNP/RN
Endereço: Rua Desembargador Hemetério Fernandes, 1162, Bairro Tirol, Natal, RN,
CEP: 59015-110.

E-mail: terezadalia@gmail.com

Thaís Nacur Pimenta

Discente do curso de Medicina pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais -
FCMMG
Endereço: Rua Marquês de Maricá, 181, Bairro Santo Antônio, Belo Horizonte, MG,
CEP:30350-070.

E-mail: tatapimenta99@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A COVID-19, está associada à inflamação e a um estado pró-trombótico com um prognóstico ruim. O objetivo deste trabalho é avaliar o uso de anticoagulantes como profilaxia e/ou tratamento em eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática, com busca realizada nas bases de dados clinicaltrials.gov e Pubmed, usando os descritores “anticoagulant”, “COVID-19”. Foram considerados artigos publicados em 2020 e 2021. **RESULTADOS:** Observou-se que pacientes com COVID-19 têm níveis elevados de dímero-D, altas taxas de tromboembolismo venoso e coagulação intravascular disseminada. Além disso, observou-se que o uso de dose maior de HBPM, como profilaxia tromboembólica, reduziu a incidência de complicações trombóticas. **DISCUSSÃO:** A heparina mostra-se eficaz na prevenção de fenômenos tromboembólicos durante a infecção pelo COVID19. Além disso, o aumento dos níveis de dímero D e inflamação sistêmica apresentam-se como fatores de mau prognóstico. Já à dose da anticoagulação, corroborou-se o uso de doses baixas na prevenção de eventos trombóticos, porém, divergiu-se quanto ao uso de doses intermediárias. **CONCLUSÃO:** Há um consenso de que a COVID-19 aumenta a probabilidade de eventos tromboembólicos, porém, há a necessidade de mais estudos sobre a utilização de terapia anticoagulante, e suas doses, em pacientes com COVID19.

Palavras-chave: anticoagulante”, “COVID-19”, “tromboembolismo”

ABSTRACT

INTRODUCTION: COVID-19, is associated with inflammation and a prothrombotic state with a poor prognosis. The objective of this study is to evaluate the use of anticoagulants as prophylaxis and/or treatment of thromboembolic events in patients with COVID-19. **METHODS:** This is a systematic review, with a search for studies in the clinicaltrials.gov and Pubmed databases using the descriptors “anticoagulant”, “COVID-19”. Articles published in 2020 and 2021 were considered. **RESULTS:** Patients with COVID-19 have been observed to have high levels of D-dimer, high rates of venous thromboembolism, and disseminated intravascular coagulation. Furthermore, the use of a higher dose of LMWH, as thromboembolic prophylaxis, was found to reduce the incidence of thrombotic complications. **DISCUSSION:** Heparin is effective in preventing thromboembolic phenomena during COVID-19 infection. Furthermore, increased levels of D-dimer and systemic inflammation are factors of poor prognosis. Regarding the dose of anticoagulation, the use of low doses in the prevention of thrombotic events was confirmed, however, there was a divergence about the use of intermediate doses. **CONCLUSION:** There is a consensus that COVID-19 increases the probability of thromboembolic events, but it is necessary more studies to get to an agreement about anticoagulant therapy, and the dosage of the medication, in patients affected with COVID-19.

Keywords: “anticoagulant”, “COVID-19”, "thromboembolism"

1 INTRODUÇÃO

A infecção da nova síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e a síndrome resultante, COVID-19, foram associadas à inflamação e a um estado pró-trombótico, com aumento da fibrina, produtos de degradação da fibrina, fibrinogênio e D-dímeros, podendo predispor eventos tromboembólicos tanto circulação venosa quanto arterial.¹⁻²⁻³

Os D-dímeros e os produtos de degradação da fibrina foram considerados especialmente preditivos da progressão da doença, os quais são capazes de prever a mortalidade em pacientes com COVID-19, pelo fato desta doença ser frequentemente acompanhada por coagulação anormal.⁴ Portanto, o monitoramento de rotina parece aconselhável em pacientes com COVID-19, sendo que, em alguns estudos, as elevações dos marcadores foram associadas a piores desfechos clínicos, como tromboes venosas, acidentes vasculares cerebrais e infartos agudos do miocárdio.²⁻⁵

Os eventos tromboembólicos são provavelmente multifatoriais, havendo hipercoagulabilidade, lesão endotelial e estase de fluxo sanguíneo ⁶. A doença se correlaciona com citocinas pró-inflamatórias. A tempestade sistêmica de citocinas atua

no sistema de coagulação e no estado hipercoagulável, evidenciando lesão endotelial. Os achados colaboram com a estreita relação mútua entre eventos trombóticos e inflamatórios, visto que os fatores de coagulação (pró e anticoagulantes) e as plaquetas estão diretamente implicados na modulação da resposta imune do hospedeiro, exibindo funções pró-inflamatórias que são independentes de efeitos hemostáticos.^{6,7} A gravidade de eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 foi associada a um prognóstico ruim, e o uso de heparina de baixo peso molecular em doses registradas para prevenção de tromboembolismo venoso foi endossado pelo World Health Organization e por diversas sociedades científicas.⁸

Assim, a profilaxia pode ser de extrema importância.⁹ Identificou-se que pacientes não hospitalizados com COVID-19 não devem iniciar com anticoagulantes e terapia antiplaquetária como profilaxia; e pacientes hospitalizados com COVID-19 que fazem uso de terapia anticoagulante ou antiplaquetária devem manter o tratamento. Entretanto, não há dados suficientes para recomendar a favor ou contra o uso de terapia anticoagulante.^{5,9} Diante do exposto, justifica-se a relevância de sistematizar evidências de estudos sobre eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 relacionados ao uso de anticoagulante. Partiu-se da questão de pesquisa: eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 e o uso de anticoagulantes como profilaxia e/ou tratamento.

Dito isso, o objetivo deste trabalho é avaliar o uso de anticoagulantes como profilaxia e/ou tratamento em eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19.

2 METODOLOGIA

Esse estudo é uma revisão sistemática feita em abril de 2021. A busca foi realizada nas bases de dados clinicaltrials.gov e [Pubmed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), e foram selecionados artigos publicados em 2020 e 2021, do tipo coorte, ensaios clínicos randomizados ou não, e foram encontrados no total 8 artigos.

Na base de dados [Pubmed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) foram usados os descritores “anticoagulant” , “COVID-19”, com o operador booleano AND e foram considerados ensaios clínicos randomizados ou não. Foram usados os filtros: ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, com data de publicação dentro de um ano, em humanos, e publicados em português ou inglês. A partir dessa busca foram encontrados um total de 22 artigos. Desses artigos, 17 foram eliminados pois não se enquadram no tema do trabalho, ou por não ter acesso ao artigo completo. E após a filtragem de artigos feita por dupla de

revisores restaram 5 artigos, os quais foram usados para a confecção deste trabalho. Além disso, foram incluídos 2 dos artigos que foram encontrados através do mecanismo de busca do Clinical Trials e que já haviam sido publicados no Pubmed.

Na Base de dados Clinical Trials foram realizadas duas pesquisas usando os descritores “thromboembolism”, “COVID19”, com o operador booleano AND, sendo considerados ensaios clínicos randomizados ou não, e coorte. Na primeira foram usados os filtros: completos ou terminados, todos os sexos, intervencional e estudos realizados do dia 01/03/2020 até 01/04/2021. A partir dessa busca foram encontrados 4 estudos. Na segunda pesquisa foram usados os filtros: completos ou terminados, todos os sexos, observacional. A partir dessa busca foram encontrados 11 estudos. Do total de 15 trabalhos encontrados, após a filtragem de artigos feita por dupla de revisores, foram eliminados 12 artigos, por não se enquadrarem no tema do trabalho e por serem repetidos. Ao final, restaram 3 artigos, sendo 1 da primeira pesquisa e 2 da segunda.

Os critérios de inclusão foram estudos que abordem do trabalho, que ainda foram terminados, ou concluídos e os que já foram publicados em 2020 e 2021, do tipo coorte, ensaios clínicos randomizados ou não, nos idiomas português e inglês; e de exclusão aqueles que não entram nos critérios de inclusão e os que não foram feitos em humanos.

Nesta revisão, PICOT (sigla para P: população / pacientes; I: intervenção; C: grupo controle; O: desfecho, T: tempo)¹⁰⁻¹¹ foi utilizado como estratégia, conforme apresentado na (**Tabela 1**), e visa avaliar o uso de anticoagulantes como profilaxia e/ou tratamento em eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19.

Tabela 1: PICO

População	Pacientes infectados com o Sars-COV-19, que apresentaram ou não eventos tromboembólicos.
Intervenção	Uso de agentes anticoagulantes.
Controle	Pacientes em uso de placebo, ou sem o uso de outros medicamentos
Outcomes	Efeito do covid sobre eventos tromboembólicos, e o controle deste com anticoagulante.

Tempo	2020 a 2021
-------	-------------

Fonte: Rodrigues EC, Albuquerque KS (2021).

A ferramenta da colaboração Cochrane foi usada para avaliar o risco de viés em artigos selecionados, e também, analisar a qualidade metodológica do estudo. Os critérios usados para essa classificação foram: viés de seleção (geração da sequência aleatória e ocultação de alocação), viés de performance (cegamento de participantes e profissionais), viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho), viés de atrito (presença de desfechos incompletos), viés de relato (ocorrência de desfecho seletivo), e outros vieses (outras fontes de viés).¹² Com isso podemos concluir que este estudo possui um alto risco de viés.

Tabela 2: Risco de Viés

Citação	Viés de seleção	Viés de performance	Viés de detecção	Viés de atrito	Viés de relato	Outros vieses
AL-SAMKARI H et al., 2020.	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés
IBAÑEZ C et al., 2020	Alto risco de viés	Alto risco de viés	Risco de viés incerto	Baixo risco de viés	Risco de viés incerto	Baixo risco de viés
VANASSC HE T et al., 2020	Baixo risco de viés	Alto risco de viés	Alto risco de viés	Baixo risco de viés	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto
GONZALE Z-OCHOA AJ, 2020	Baixo risco de viés	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto
LE MOS ACB et al., 2020	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés
MEIZLISH ML et al., 2021	Alto risco de viés	Baixo risco de viés	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto
STESSEL	Alto risco de	Baixo risco de	Risco	Risco	Risco	Alto risco de

B et al., 2020	viés	viés	de viés incerto	de viés incerto	de viés incerto	viés
JONMAR KER S et al., 2020	Alto risco de viés	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Baixo risco de viés	Risco de viés incerto

Fonte: Rodrigues EC, Albuquerque KS (2021).

3 RESULTADOS

Os estudos concordam que pacientes com COVID-19 têm níveis elevados de dímero-D, descrevendo altas taxas de tromboembolismo venoso (TEV) e coagulação intravascular disseminada (CIVD), porém os dados ainda são limitados. Além disso, um dímero-D elevado foi associado a um prognóstico desfavorável em pacientes com COVID - 19.^{13,14,15}

Em um estudo de coorte recente, 71% dos pacientes que morreram correspondiam aos critérios da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) para CIVD, enquanto essa porcentagem era de apenas 0,6% nos pacientes que sobreviveram.¹⁴ Em dois estudos, os autores descreveram a presença de um estado de hipercoagulabilidade em pacientes acometidos por COVID - 19, porém na ausência de sinais patognomônicos de CIVD. Evidências clínicas sugerem que a coagulopatia relacionada a COVID-19 está associada a um risco aumentado de eventos trombóticos venosos e arteriais.¹³ O manejo dessas complicações tromboembólicas é baseado no uso de heparina na ausência de contraindicações. No entanto, a eficácia da heparina ainda precisa ser validada. O risco-benefício do uso de heparina, bem como o momento de início dos anticoagulantes e em que dose, é controverso.¹⁵

Em uma análise com pacientes internados em uma UTI com diagnóstico de COVID-19 e submetidos a análises de tromboelastografia. Os ensaios convencionais de coagulação, os níveis de dímero-D e as medidas viscoelásticas foram analisados usando uma curva de característica de operação do receptor para prever resultados tromboembólicos e insuficiência renal de início recente. O desligamento da fibrinólise, evidenciado por dímero-D elevado e falha completa da lise do coágulo em 30 minutos no tromboelastografia, prediz eventos tromboembólicos e necessidade de hemodiálise em pacientes criticamente enfermos com COVID-19.¹⁵

Um estudo multicêntrico retrospectivo descreveu a taxa e a gravidade das complicações hemostáticas e trombóticas de pacientes internados em hospital com COVID-19 que receberam principalmente anticoagulação profilática. Dímero-D elevado

na apresentação inicial foi preditivo de complicações associadas à coagulação durante a hospitalização, doença crítica e morte¹⁶. Os marcadores adicionais na apresentação inicial preditivos de trombose durante a hospitalização incluíram trombocitose, proteína C reativa, taxa de sedimentação de eritrócitos, VHS, PCR, fibrinogênio, ferritina e procalcitonina foram maiores em pacientes com complicações trombóticas do que naqueles sem.¹⁴

Outras análises demonstram que pacientes em uso de terapia antitrombótica (anticoagulante ou antiplaquetário) no momento da infecção por COVID-19 não apresentam risco de mortalidade significativamente diferente daqueles pacientes que não fazem uso desses medicamentos.^{16,17} Tendências de menor mortalidade em pacientes que tomam aspirina e de aumento da mortalidade em pacientes que fazem uso de warfarin, entretanto, o tamanho limitado da amostra significa que não alcançaram significância estatística.¹⁸⁻¹⁹

Pacientes gravemente enfermos com COVID-19 desenvolvem um estado de hipercoagulabilidade que também está presente durante a administração de Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM). O uso de dose maior de HBPM, como profilaxia tromboembólica, reduziu a incidência de complicações trombóticas sem aumento de eventos hemorrágicos.²⁰

Dois estudos avaliaram pacientes com COVID-19 que necessitavam de ventilação mecânica para receber enoxaparina terapêutica ou tromboprofilaxia anticoagulante.¹⁸ A enoxaparina terapêutica melhora as trocas gasosas e diminui a necessidade de ventilação mecânica na COVID-19 grave. Em um desfecho primário, a anticoagulação de dose intermediária e aspirina também foram associados a uma menor incidência cumulativa de morte intra-hospitalar.¹⁹

Em um ensaio clínico randomizado, foi avaliada a associação entre a estratégia de dosagem inicial de tromboprofilaxia em pacientes graves com COVID-19 e o risco de morte, tromboembolismo e sangramento, sendo a razão de risco de morte 0,33 (IC 95% 0,13-0,87) entre aqueles que receberam dose alta e 0,88 (IC 95% 0,43-1,83) entre aqueles que receberam dose média, em comparação com aqueles que receberam dose baixa tromboprofilaxia. Entre os pacientes com COVID-19 gravemente enfermos com insuficiência respiratória, a tromboprofilaxia em altas doses foi associada a um menor risco de morte e uma menor incidência cumulativa de eventos tromboembólicos em comparação com doses mais baixas. A mortalidade, o risco cumulativo de TEV e a necessidade de Terapia de Substituição Renal Contínua (CRRT) podem ser

significativamente reduzidos em pacientes com COVID-19 pela implementação de um protocolo de trombopprofilaxia mais agressivo.^{2º}

Nessa revisão foi incluído também um estudo não concluído, o qual avaliou o uso de sulodexida em pacientes com início precoce dos sintomas de COVID-19, sendo os resultados preliminares favoráveis ao uso para mitigar a progressão do processo da doença permitindo a recuperação domiciliar limitando a necessidade de atendimento hospitalar e desenvolvimento de uma manifestação clínica mais grave.¹⁶

Outro estudo em processo de conclusão objetivou a resposta tromboinflamatória em vários níveis, identificando a dose de heparinas de baixo peso molecular para reduzir as complicações trombóticas. Como resultado preliminar, a aprotinina foi identificada como um potente inibidor da via da calicreína que reduz a fibrinólise, a ativação da via de contato da coagulação e a resposta inflamatória local. Além disso, a aprotinina mostrou efeitos inibitórios in vitro na entrada celular da SARS-CoV-2, modulando a resposta sistêmica e evitando assim a progressão da doença com um desfecho potencialmente fatal.¹⁷

Tabela 3: Resumo dos estudos

Citação	N	Tipo de estudo	Características da intervenção	Desfechos
AL-SAMKARI H et al., 2020.	400	Retrospectivo	Comparar medidas de coagulação e marcadores inflamatórios associados às complicações entre pacientes que receberam anticoagulação profilática e aqueles que não a receberam no momento da admissão.	COVID-19 está relacionado com padrões semelhantes de eventos trombóticos e hemorrágicos, assim como de pacientes hospitalizados com o grau de acometimento da doença (crítico/não crítico).

<p>IBAÑEZ C et al., 2020</p>	<p>19</p>	<p>Ensaio clínico não randomizado</p>	<p>Expor o perfil de tromboelastometria de pessoas com COVID-19, a fim de correlacioná-lo com os resultados do teste de coagulação laboratorial padrão e a possível hipótese fisiopatológica por trás disso. Apresentar estratégias de tratamento em pacientes com COVID-19.</p>	<p>Não houve correlação significativa entre os parâmetros ROTEM ou dímero-D e o escore SOFA.</p>
<p>VANASSCHE T et al., 2020</p>	<p>210</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<p>Seguindo as diretrizes da Sociedade Belga de Trombose e Hemostasia e Sciensano, neste estudo foi utilizada uma dose de tromboprolaxia maior do que o normal no braço de controle. Os pacientes com COVID-19 hospitalizados em UTI recebem uma dose de 50 UI de anti-Xa / kg de HBPM duas vezes ao dia; aqueles pacientes de UTI com depuração de creatinina abaixo de 30 mL/min e pacientes internados nas enfermarias recebem uma dose de 50 UI de anti-Xa / kg de HBPM uma vez ao dia.</p>	<p>O desfecho primário é o tempo desde o dia 0 até a melhora clínica sustentada ou alta, o que ocorrer primeiro, em que uma melhora clínica sustentada é definida como uma melhora de 2 pontos na escala de status clínico da Organização Mundial de Saúde de 7 classificações. Os desfechos secundários incluem desfechos clínicos e marcadores de tromboinflamação em pontos de tempo predefinidos.</p>

GONZALEZ- OCHOA AJ, 2020	250	Ensaio clínico randomizado	<p>O estudo testa o medicamento sulodexida em pacientes com sintomatologia precoce de COVID-19, na intenção de atenuar o desenvolvimento da doença, e assim proporcionar a sua recuperação em casa e limitar a necessidade de cuidados hospitalares e as manifestações mais graves, que incluem insuficiência respiratória fulminante, lesão renal aguda, cardiomiopatia e trombose.</p>	<p>Os desfechos primários incluem apontar a necessidade de atendimento hospitalar e quantos dias de cuidados hospitalares, bem como quantos dias de necessidade de oxigênio suplementar via máscara facial ou nasal, num prazo de 21 dias desde o início da participação no estudo. Aponta também o nível sérico de d-dímero (em ng/dl) e o nível sérico de creatinina (mg/dl), no intervalo de tempo: mudança entre o nível basal e em 14 dias de acompanhamento.</p> <p>Já os desfechos secundários incluem analisar a ocorrência de evento tromboembólico, em 21 dias a partir do início do julgamento, bem como a necessidade de ventilação mecânica com tubo orotraqueal em 21 dias a partir do início do ensaio.</p>
-----------------------------	-----	-------------------------------	--	--

<p>LEMOS ACB et al., 2020</p>	<p>20</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<p>Avaliar se a anticoagulação terapêutica pode melhorar a troca gasosa em comparação com a tromboprolifaxia anticoagulante padrão, permitindo assim a retirada da ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 em estágio grave.</p>	<p>O desfecho primário foi a variação nas trocas gasosas ao longo do tempo, mensurada por meio da relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂) e a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) no início do estudo, 7 e 14 dias após a randomização. Os desfechos secundários foram o tempo até a liberação bem-sucedida da ventilação mecânica, os dias sem ventilação (durante os 28 dias após a inclusão no estudo), a variação nos níveis de dímero D coletados na linha de base durante a inclusão no estudo e repetido 72-96 h mais tarde, todas as causas de mortalidade em 28 dias, mortalidade hospitalar e dias livres na unidade de terapia intensiva (UTI) aos 28 dias.</p>
<p>MEIZLISH ML et al., 2021</p>	<p>2785</p>	<p>Coorte</p>	<p>Analisar qual o impacto da anticoagulação em dose intermediária comparada à profilática, bem como o uso da aspirina em comparação com nenhuma terapia antiplaquetária, na mortalidade hospitalar em paciente com COVID-19.</p>	<p>Anticoagulação de dose intermediária (intensidade aumentada) e aspirina foram associados a uma menor incidência cumulativa de morte intra-hospitalar.</p>

STESSEL B et al., 2020	78	Coorte	Aplicar um protocolo de trombopprofilaxia individualizado e mais agressivo, baseado em três pilares: um aumento na dosagem de Heparina de Baixo Peso Molecular profilático próximo às doses terapêuticas, introdução de ultrassonografia venosa de rotina e medições diárias da atividade plasmática de anti-fator Xa.	O desfecho primário é a análise da mortalidade em um mês. Os desfechos secundários incluem mortalidade de duas e três semanas, a incidência de Tromboembolismo Venoso, a incidência de lesão renal aguda e terapia de substituição renal contínua (CRRT), a relação P / F mais baixa e o escore SOFA mais alto durante a internação na UTI, duração de permanência na UTI e no hospital, e bilirrubina mais alta, AST e ALT durante a internação na UTI.
JONMARKER S et al., 2020	152	Coorte	Verificar a associação entre a estratégia de dosagem inicial de trombopprofilaxia em pacientes graves com COVID-19 e o risco de morte, tromboembolismo e sangramento.	Entre os pacientes com COVID-19 gravemente enfermos com insuficiência respiratória, a trombopprofilaxia em altas doses foi associada a um menor risco de morte e uma menor incidência cumulativa de eventos tromboembólicos em comparação com doses mais baixas.

Fonte: Autoria própria, 2021.

Sobre as dificuldades durante as análises, os autores sugerem a limitação do estudo devido à necessidade de um protocolo de pesquisa que inclua eventos trombóticos em pacientes com suspeita de tromboembolismo venoso. A quantidade de amostra para análise laboratorial não foi incluída no prontuário eletrônico dos pacientes resultando em viés. Na ausência de rotina de broncoscopia, achados como sangramento pulmonar focal ou hemorragia alveolar difusa não foram analisados. Sangramentos e eventos trombóticos ocorreram em um número pequeno de pacientes, resultando em intervalos de confiança mais amplos para as razões de chance que descrevem associações com esses resultados.

Além disso, os dados laboratoriais não foram disponibilizados de maneira uniforme e não foram coletados de acordo com o protocolo e o tempo-padrão sugerido.¹³

Apesar da randomização do ensaio clínico, a amostra pequena e o não acompanhamento de médio a longo prazo dificulta a aferição de um papel preditivo dos seus achados em pacientes complicados e em resultados hemostáticos de relevância clínica, apesar de esse não ter sido o objetivo do estudo. Além disso, o ROTEM tem sensibilidade limitada para a quantificação da atividade fibrinolítica e não é adequado para a detecção de outras alterações hemostáticas, como disfunção plaquetária ou papel endotelial na coagulação.¹⁴

O estudo analisado apresentou alto risco de viés de seleção, contudo ainda não concluído. Os resultados do estudo são baseados no protocolo mestre da Organização Mundial de Saúde (OMS), que foi proposto para todas as pesquisas relacionadas ao COVID pela OMS. Todos os resultados serão apresentados em geral, bem como separadamente para pacientes com doença leve / moderada vs. grave no início do estudo.¹⁵

Outro estudo ainda não concluído busca um efeito superior no grupo B (sulodexida) em relação ao grupo A (controle que receberá placebo), um nível significativo será estabelecido em 5% ($p < 0,05$) com um intervalo de confiança de 95%. A randomização será realizada de acordo com o programa de computação Castor EDU e apenas o líder da pesquisa será conhecido como alocação de randomização.¹⁸

Embora realizado um ensaio clínico randomizado com amostra pequena, os resultados apontam para o uso de enoxaparina terapêutica em pacientes graves com COVID-19 para a melhora da troca gasosa ao longo do tempo e aumento da proporção de liberação bem-sucedida da ventilação mecânica, indicando assim a necessidade urgente de um ensaio clínico maior para avaliar a terapia anticoagulante nesse grupo de pacientes.¹⁶

Alguns estudos apresentaram limitações, sendo a mais pertinente o fato de ser retrospectivo. A adesão geral do provedor às diretrizes de tratamento COVID-19 da instituição estava sujeita à preferência do provedor, embora muitos dos fatores de confusão decorrentes de tal viés pudessem ser contabilizados por meio do uso de correspondência de escore de propensão. Características não observadas associadas aos resultados dos pacientes podem ter introduzido variáveis de confusão adicionais, apesar de terem usado a análise de regressão multivariável. Além disso, a heterogeneidade no número de doses de anticoagulação de dose intermediária ou aspirina que cada paciente recebeu durante seu internamento pode ter influenciado a análise quanto à detecção de

algumas associações significativas, incluindo pacientes no grupo de intervenção que receberam exposição limitada à intervenção.¹⁷

Realizado um estudo de coorte de um braço só, com pequena amostragem, sem randomização, porém com observações que trazem a implementação de um protocolo individualizado de uma trombotoprofilaxia mais agressiva em pessoas com COVID-19, como sendo algo que reduz a mortalidade, o risco cumulativo de Tromboembolismo Venoso e a necessidade de CRRT, apontando um caminho para estudos futuros com desenho aleatório e que se concentrem em descobrir os mecanismos subjacentes a esses resultados.²⁰

Em outro estudo realizado, os pacientes foram agrupados de acordo com a dose inicial de trombotoprofilaxia na admissão na UTI, e os desfechos em relação à totalidade da dose de trombotoprofilaxia recebida não foram avaliados. Como o estudo é observacional, outros fatores podem ter afetado o resultado. Além disso, deve-se interpretar com cuidado os resultados referentes ao risco de sangramento, pois o tamanho da amostra é pequeno para medir complicações raras. Portanto, é salutar o monitoramento de pacientes de perto quanto a um potencial sangramento, caso se opte por usar trombotoprofilaxia de alta dose.¹⁹

4 DISCUSSÃO

Há na literatura a evidência de fenômenos tromboembólicos durante a infecção do COVID19 que são classificados através dos critérios de Pádua ou da ISTH. Em relação à avaliação do risco do paciente e prognóstico, a ISTH leva em consideração a idade do paciente, presença de comorbidades e o valor do dímero-D, sendo este último quanto mais elevado, pior o prognóstico, corroborando com os achados aqui apresentados.²¹

Nesta revisão, controvérsias sobre o uso de heparina na terapêutica dos pacientes foram encontradas. No entanto, Gomes AI et al., 2020 demonstrou em seu estudo que há indicação de profilaxia farmacológica para pacientes adolescentes e adultos em estado grave, podendo ser indicado o uso de heparina.²²

A infecção pelo Sars-Cov-2019 leva a uma resposta inflamatória sistêmica com liberação de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, lesão endotelial, aumentando a formação de trombina e diminuindo a fibrinólise endógena, o que predispõe o paciente ao estado de hipercoagulabilidade sanguínea, um dos critérios importantes da tríade de Virchow.²³ A partir dessa perspectiva, a heparina está associada com a diminuição da atividade inflamatória das vias aéreas, auxiliando na melhora clínica do

paciente.²⁴ De outra forma, estudos observaram uma diminuição ainda maior das plaquetas em pacientes que fizeram uso de heparina durante o tratamento do COVID19 na UTI, reduzindo a chance de desenvolver tromboembolismo venoso e arterial.⁴

A insuficiência renal aguda constitui-se como importante complicação em pacientes hospitalizados, apresentando elevada morbidade desta população. No entanto, os dados sobre características específicas de insuficiência renal aguda (IRA) associada à COVID-19 permanecem escassos.²⁵ Algumas hipóteses para essa fisiopatologia são: o estado inflamatório sistêmico do paciente que evolui para lesão renal e para um estado mais grave, a IRA;²⁵ diminuição da ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) devido à ligação do coronavírus ao seu receptor, o que resulta na diminuição da pressão arterial sistêmica e no aumento da atividade renal.²⁶ Outra explicação para a injúria renal é a ocorrência de eventos tromboembólicos, fato corroborativo ao encontrado nesta pesquisa.^{25,26}

Estudos reforçam a associação de marcadores de hipercoagulabilidade e mediadores inflamatórios mais elevados com piores desfechos trombóticos em pacientes com COVID19 que receberam anticoagulação profilática.²⁷ Dados limitados sugerem uma alta incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar apesar do uso de uma dose padrão de heparina de baixo peso molecular (HBPM).²⁸ O aumento dos níveis de dímero D e inflamação sistêmica, como demonstrada pela relação entre níveis elevados de proteína C reativa sérica, velocidade de hemossedimentação e de dímero D, além de biomarcadores, como procalcitonina sérica elevada e ferritina, surgiram como fatores de mau prognóstico em pacientes com complicações trombóticas associadas.^{29,30} Esses dados foram ratificados pelo presente estudo.

O uso de terapia antitrombótica, entretanto, não apresentou risco de mortalidade em relação aos que não usaram esses medicamentos. Diferentemente, Pereira CS et al., 2020 e a Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE) inferem que se deve indicar a terapia antitrombótica em pacientes com COVID19 e piora súbita da oxigenação, no qual já se encontram em suporte de cuidados intensivos, porém sem indicação terapêutica plena com base em valores isolados, considerando-se, em geral, o quadro clínico do paciente.^{31,2}

Ademais, o Sars-Cov-2019 promove a interação de células mononucleares com as plaquetas ativadas e com a cascata da coagulação, ativando células inflamatórias.³³ Esse processo leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, ao distúrbio da coagulação e à interrupção da fibrinólise, produzindo um estado de hipercoagulabilidade sanguínea.³³

Stessel B et al., 2020 relatou que pacientes nesse estado em uso de HBPM reduziram o desenvolvimento de complicações tromboembólicas.²⁰ Da mesma forma, um estudo retrospectivo realizado no hospital de Tongji (Wuhan, China) descreveu a ocorrência de uma menor taxa de complicações trombóticas nos pacientes com COVID-19 grave que fizeram uso de anticoagulante, nesse caso, com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM).^{33,34}

Outrossim, a enoxaparina, uma HBPM, tem grande importância na prevenção de tromboembolismo pulmonar, sendo essa indicada em pacientes com quadro clínico altamente sugestivo de TEP e naqueles que não há possibilidade de realizar angiotomografia pulmonar ou dosagem do dímero-D.³⁵ Ademais, Pairanjpe I et al., 2020 correlacionou o uso de enoxaparina com a melhora do desfecho entre os pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente.³⁶ No entanto, não foram encontrados outros estudos em relação à enoxaparina e melhora das trocas gasosas.

Nesta revisão, a aspirina foi associada a uma menor incidência de morte intra-hospitalar.¹⁹ Assim, corroborando com esse achado, Haque S et al., 2020³⁷, em seu artigo, cita que a aspirina ajuda a neutralizar os danos causados pela coagulação e pela trombose. A função desempenhada por esse fármaco, portanto, pode ajudar na prevenção da tromboinflamação, da embolia pulmonar e da trombose, comumente encontrados em pacientes com COVID.^{19,37} Roberto GA et al., 2020 infere, entretanto, que antiagregantes plaquetários devem ser descontinuados na maioria dos pacientes com COVID, a menos que sejam necessários, como no caso da síndrome coronariana aguda (SCA) recente ou implante de *stent*.³⁸

Em relação a dose da anticoagulação, estudos mostram que o uso desta terapia é recomendada em doses mais baixas por ter um alto risco de sangramento em condições clínicas adversas.^{39,41} No entanto, Longhitano Y et al., 2020 em um estudo de coorte prospectivo e observacional entre 18 e 30 de maio, demonstrou que a dose intermediária e alta de anticoagulantes não diminui o risco de eventos tromboembólicos em comparação com doses mais baixa,⁴² o que difere dos resultados desse estudo, cuja a anticoagulação de dose intermediária foi relacionada a uma menor incidência de morte intra-hospitalar.

A terapia de substituição renal contínua é usada nos pacientes em estados mais graves e que necessitam de diálise, porém esse processo é dependente de anticoagulação, visto que há a necessidade de manter permeável o circuito da diálise, sem a formação de trombos.⁴³ Em pacientes com COVID19, existe uma taxa elevada de uso da terapia renal substitutiva devido à lesão renal aguda, contudo, há evidências que a realização da

anticoagulação profilática diminua a necessidade de utilização desses aparelhos, conforme constatado nessa revisão. De outro modo, com o advento da pandemia e grande saturação dos hospitais, alguns centros desenvolveram protocolos para permitir o compartilhamento dos hemofiltros entre os pacientes.⁴⁴

Tendo em vista que o dano endotelial, a inflamação sistêmica, bem como a tendência trombótica são características fisiopatológicas importantes no COVID19, a Sudolexina tem apresentado efeitos antitrombóticos importantes na agregação plaquetária e no controle da inflamação. Composta por glicosaminoglicanos de heparina de baixo peso molecular (80%) e dermatan sulfato (20%), a Sulodexina possui uma atividade antitrombótica comprovada como eficaz em pacientes com COVID19 leve ou grave, corroborando com os resultados encontrados neste estudo.^{45,7}

Além disso, a Aprotinina, um peptídeo natural de 58 aminoácidos e inibidora da serina protease que bloqueia a fibrinólise e reduz o sangramento, tem se mostrado eficaz na diminuição da transmissão primária e da carga viral, bem como na redução da propagação, disseminação e posterior replicação secundária do COVID 19. Relatórios de pesquisas não concluídas demonstram a Aprotinina como mais potente no tratamento desta nova cepa de coronavírus (SARS-CoV-2) do que contra a antiga (SARS-CoV-1).^{48,9} Ressalta-se ainda que, apesar deste assunto ter resultados escassos, as pesquisas mostram-se de acordo com os resultados aqui apresentados.

Por fim, algumas das referências sugerem a elaboração de um protocolo que inclua os eventos trombóticos durante a infecção do COVID19, justificando a limitação dessas pesquisas.¹³ Alguns estudos possuíram limitação em relação à quantidade amostral, tempo de acompanhamento e critérios para realização de exames. Além disso, a descrição dos resultados não foi uniforme, resultando em uma restrição do estudo.^{13,14} Outras pesquisas apresentaram limitação pelo fato de ser retrospectiva, de não avaliar todas as características associadas aos resultados (variáveis de confusão) e de haver possíveis influências de instituições provedoras na adesão geral do protocolo de tratamento da COVID19.¹⁷ Ademais, não houve homogeneidade no número de doses de anticoagulação que cada paciente recebeu durante seu internamento, caracterizando uma exposição limitada à intervenção.¹⁷

Outros estudos que compõem essa revisão desenvolveram um protocolo individualizado de trombotoprofilaxia mais agressiva em pessoas com COVID-19, reduzindo o risco de mortalidade, de complicações tromboembólicas e de necessidade de CRRT.²⁰ Entretanto, pelo fato desses estudos não possuir randomização e dispor de uma

amostra reduzida, há risco de viés de seleção.²⁰ Em outros estudos não concluídos, houve viés de seleção, porém os autores garantem a publicação dos resultados completos, bem como alocação e randomização quando a pesquisa for finalizada.^{15,18}

Outrossim, estudos observacionais não avaliaram desfechos em relação à totalidade da dose de tromboprolaxia, sendo os pacientes agrupados de acordo com a dose inicial na admissão em UTI. Faz-se necessário a interpretação e o monitoramento cuidadoso dos pacientes em relação ao risco de sangramento, visto que o tamanho da amostra foi limitado.

Todos os estudos foram unânimes sobre a necessidade de ensaios clínicos adicionais para avaliar a terapia anticoagulante em pacientes graves com COVID-19 e determinar a necessidade de anticoagulação terapêutica precoce ou terapia fibrinolítica para tratar do estado de paralisação da fibrinólise.

5 CONCLUSÃO

Os estudos concordam que pacientes com COVID-19 têm níveis elevados de dímero-D, descrevendo altas taxas de tromboembolismo venoso (TEV) e coagulação intravascular disseminada (CIVD), porém os dados ainda são limitados. Além disso, um dímero-D elevado foi associado a um prognóstico desfavorável em pacientes com COVID - 19. Nesta revisão, controvérsias sobre o uso de terapia anticoagulante dos pacientes foram encontradas. Todos os estudos foram unânimes sobre a necessidade de ensaios clínicos adicionais para avaliar essa terapia em pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-Zoccai, G., ... & Parikh, S. A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020;75(18):2352-2371.
2. Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Wu, K., Li, J., ... & Zhu, C. L. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*, 2020; 58(7): 1116-1120.
3. Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., ... & Lip, G. Y. H. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020;75(23):2950-2973.
4. Luo, H. C., You, C. Y., Lu, S. W., Fu, Y. Q. Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19. *Annals of Hematology*, 2020; 100(1):45-52.
5. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2021.

6. Lillicrap, D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020;18:786-787.
7. Marietta, M., Ageno, W., Artoni, A., Gresele, P., Marchetti, M., Marcucci, R., ... & Tripodi, A. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfusion*, 2020; 18:(3):167-169.
8. Marietta, M., Ageno, W., Artoni, A. COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers. *Internal and Emergency Medicine*, 2020;15(8):1375-1387.
9. Barnes, G. D., Burnett, A., Allen, A., Blumenstein, M., Clark, N. P., ... & Minichiello, T. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020;50(1):72-81.
10. Santos Cristina Mamédio da Costa, Pimenta Cibele Andrucio de Mattos, Nobre Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 2007 Junho; 15(3): 508-511.
11. Galvão Taís Freire, Pereira Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 2014 Março; 23(1): 183-184.
12. De Carvalho, A., Silva, V., Grandeet, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico e Tratamento*, 2013;18(1):38-44.
13. Al-Samkari H. et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *The American Society of Hematology*. 23 July 2020, v. 136, number 4, p. 489-500.
14. Ibañez C. et al. High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 15 July 2021, 51, p. 308-312.
15. Vanassche, T. et al. A randomized, open-label, adaptive, proof-of-concept clinical trial of modulation of host thromboinflammatory response in patients with COVID-19: the DAWn-Antico study. *Trials* 21, 1005, 9 December 2020.
16. Lemos ACB et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis Research*, 196, 2020 359–366.
17. Meizlish ML et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol*, 96, 2021, 471–479.
18. Gonzalez-Ochoa AJ. et al. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2021.
19. Jonmarker S. et al. Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Nov 23;24(1):653.
20. Stessel B. et al. Impact of implementation of an individualised thromboprophylaxis protocol in critically ill ICU patients with COVID-19: A longitudinal controlled before-after study. *Thromb Res*. 2020 Oct;194:209-215.
21. Batschauer APB, Jovita HW. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. *Rev bras anal clin*. 2020; 52(2): 138-42.
22. Gomes AIM, Vidigal AS, Leite LDG, Alves GC, Souza TF, Santos NBD. Covid-19 e o seu efeito pró-trombótico: uso de trombotrópica no tratamento. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020; 42: 523.

23. Soeiro AM, Leal TCAT, Pereira MP, Lima EG, Figueiredo ACBS, Petriz JLF, Precoma DB, Serrano Jr CV. Posicionamento sobre Uso de Antiplaquetários e Anticoagulantes nos Pacientes Infectados pelo Novo Coronavírus (COVID-19). *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(2): 292-301.
24. Qian Y, Xie H, Tian R, Yu K, Wang R. Efficacy of Low Molecular Weight Heparin in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Receiving Ventilatory Support. *COPD.* 2014; 11(2). 171-6.
25. Poloni JAT, Jahnke VS, Rotta LN. Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19. *Rev bras anal clin.* 2020; 52(2): 160-7.
26. Lima T, Nunes L. Use of medicines for COVID19 treatment in patients with loss of kidney function: a narrative review. *J Bras Nefrol.* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0105>.
27. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19 associated coagulopathy: an exploration of mechanisms. *Vasc Med.* 2020; 25(5): 471-8.
28. Miesbach W, Makris M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and rationale for anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1-7
29. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, Zhang J. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(47): 1-12.
30. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sargentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziapas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95; 834-47.
31. Rodrigues RR, Correia T, Guimarães HP, Bignoto T, Camacho EC, Souza GM, Cordioli RL, Prado Junior PS, Campos NS, Guerra JC.. Recomendações sobre Manejo da Anticoagulação nos Pacientes com COVID-19. Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). Disponível em: <http://abramede.com.br/wp-content/uploads/2020/06/Recomendacoes-Manejo-Anticoagulacao-V01-090620.pdf>
32. Pereira CS, Lima LM, Parente AAI, Sant'Anna MFP. Opções de tratamento para COVID-19. *Socied Bras Ped.* 2020; 10(3): 1-4.
33. Nascimento JHP, Gomes BFO, Carmo Júnior PR, Petriz JLF, Rizk SI, Costa BSS, Lacerda MVG, Bacal F, Hajjar LA, Oliveira GMM. COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(5): 829-833
34. Rossi FH. Tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. *J vasc bras.* 2020; 19: 1-5.
35. Prudente ALA, Neto FCC, Silva, ITBQ, Alves MM, Marinho FCA, Martins MMC. Protocolo de tratamento do novo coronavírus. Secretaria de Estado da Saúde Pública do Rio Grande do Norte. 2020. Disponível em: <https://portalcovid19.saude.rn.gov.br/wp-content/uploads/2020/05/Protocolo-Tratamento-SESA-COVID19-022021-versão-final.pdf>
36. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Associação de dose de tratamento anticoagulante com sobrevida hospitalar em pacientes hospitalizados com COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76 : 122–24.
37. Haque S, Jawed A, Akhter N, Dar SA, Kjan F, Mandal RK, Areeshi MY, Lohani M, Wahid M. Acetylsalicylic acid (Aspirin): a potent medicine for preventing COVID-19 deaths caused by thrombosis and pulmonary embolism. 2020; 24(18):9244-5.
38. Roberto GA, Pacheco LR, Gusmão MR, Gabriel SA. COVID-19 e eventos tromboembólicos. *ULAKES.* 2020; 1: 50-9.
39. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, Brown SRVT, Eliason JL, Arndt E, Henke PK. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during

- COVID- 19 Pandemic. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2020; 8(4):526-34.
40. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020; 127:1-4.
41. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6): 1421-4.
42. Longhitano Y, Racca F, Zanza C, Muncinelli M, Guagliano A, Peretti E et al. Venous Thrombo-Embolicism in Hospitalized SARS-CoV-2 Patients Treated with Three Different Anticoagulation Protocols: Prospective Observational Study. *Biology*. 2020; 9(10): 1-12.
43. Garcés EO, Victorino JA, Veronese FV. Anticoagulação em terapias contínuas de substituição renal. *Rev Assoc Med Bras*. 2007; 53(5): 451-5.
44. Mooney I, Thomas M, English W. Guia prático para o tratamento intensivo de pacientes com COVID-19. ATOTW. 2020: 1-15. Disponível em: https://resources.wfsahq.org/wp-content/uploads/426_ATOTW_PORTUGUES.pdf
45. Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G, Marinucci R, Ricci A, et al. Prevention of recurrent Deep venous thrombosis with sulodex- ide: the SanVal registry. *Angiology*. 2004; 55(3): 243-9.
46. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuska J, et al. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: The sulodexide in secondary prevention of recurrent deep venous thrombosis (SURVET) study: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2015; 132 (20): 1891-7.
47. Munari ACF, Cantu SOF, Huet NEL, Alfaro MAB. Could Sudolexide be Helpful in COVID19?. *Ann Cardiol Vasc Med*. 2021; 4(1): 1040-4. Disponível em: <https://meddocsonline.org/annals-of-cardiology-and-vascular-medicine/could-sulodexide-be-helpful-in-COVID-19.pdf>.
48. Azimi A. TMPRSS2 inhibitors, Bromhexine, Aprotinin, Camostat and Nafamostat as potential treatments for COVID-19. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Arsalan-Azimi/publication/341482078_TMPRSS2_inhibitors_Bromhexine_Aprotinin_Camostat_and_Nafamostat_as_potential_treatments_for_COVID-19/links/5ec3cad4458515626cb5133b/TMPRSS2-inhibitors-Bromhexine-Aprotinin-Camostat-and-Nafamostat-as-potential-treatments-for-COVID-19.pdf
49. Nitulescu GM, Paunescu H, Moschos SA, Petrakis D, Nitulescu G, Ion GND et al. Comprehensive analysis of drugs to treat SARS-CoV-2 infection: mechanistic insights into current COVID-19 therapies. 2020; 46 (2): 467-88.