

Coagulopatia induzida pelo estado inflamatório da infecção pela Covid-19

Coagulopathy induced by the inflammatory state of Covid-19 infection

DOI:10.34119/bjhrv4n2-368

Recebimento dos originais: 15/03/2021

Aceitação para publicação: 15/04/2021

Rosa Gabryella Barreto Tiburi

Discente da Faculdade de Medicina da UFCA

Instituição de atuação atual: UFCA

Endereço: Rua Geralda Feitosa, nº 92, Triângulo, Juazeiro do Norte-CE-CEP : 63040-740

E-mail : rosa.tiburi@aluno.ufca.edu.br

Marina Catunda Pinheiro Jucá

Discente da Faculdade de Medicina da UFCA

Instituição de atuação atual : UFCA

Endereço: Rua Monsenhor Catão, 1450, apto 400, Fortaleza- Ceará, 60175000

E-mail : marina.catunda@aluno.ufca.edu.br

Mikaele de Souza Sales

Discente da Faculdade de Medicina da UFCA

Instituição de atuação atual : UFCA

Endereço: Rua da Luz, 405, São Miguel, Juazeiro do Norte - Ceará , 63010-535

E-mail : mikaele.souza@aluno.ufca.edu.br

Ana Cristina Gomes de Sousa

Discente da Faculdade de Medicina da UFCA

Instituição de atuação atual : UFCA

Endereço: Rua Jonas Vieira dos Santos, 22, Frei Damião , Jardim -Ceará 63290000

E-mail : ana.sousa@aluno.ufca.edu.br

Tallita Nikássia Leitão de Souza

Discente da Faculdade de Medicina da UFCA

Instituição de atuação atual : UFCA

Endereço : Rua Coronel João Coelho, 169, Centro , Barbalha -Ceará , 63180000

E-mail : tallita.nikassia@aluno.ufca.edu.br

Cláudio Gleidiston Lima da Silva

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1986); concluiu Residência Médica em Patologia pela Universidade Federal do Ceará (1987-1990); concluiu mestrado em Patologia pela Universidade Federal do Ceará (2004), área de concentração Medicina Tropical. Concluiu Doutorado em Farmacologia Pela Universidade Federal do Ceará (2012), área de concentração Farmacologia. Concluiu Pós-Doutorado pela Faculdade de Medicina do ABC-SP (2016), na área de concentração Saúde Coletiva. Atualmente é médico patologista - Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, exercendo a função como Diretor Técnico do Serviço de Verificação

de óbitos de Barbalha. É Professor Adjunto em Patologia e Bioética no Curso de Medicina da Universidade Federal do Cariri. Exerce a função de Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri. É professor de Patologia e Ética Médica na Faculdade Estácio de Medicina de Juazeiro do Norte

Instituição de atuação atual : UFCA
Endereço : Rua Divino Salvador 284, Barbalha, CE, 63180-00
E-mail : claudio.gleidiston@ufca.edu.br

Maria do Socorro Vieira Gadelha

Integrante do Banco de Avaliadores do Sistema Nacional de Avaliação da Educação Superior - BASis / MEC. Possui Pós-Doutorado junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina do ABC (2015), área de concentração em Saúde Coletiva, em Santo André - SP. Mestre (1999) e Doutora (2005) em Zootecnia pela Universidade Federal do Ceará. É graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual do Ceará (1988) e em Psicologia pelo Centro Universitário Dr. Leão Sampaio (2019) em Juazeiro do Norte - CE. No período de 2006 - 2013 exerceu a função de professora na Universidade Federal Rural da Amazônia - UFRA, ministrando as disciplinas de Avicultura, Suinocultura, Apicultura, Aquicultura e Coturnicultura para o Curso de Graduação em Zootecnia, no Campus de Parauapebas, estado do Pará. Participou como representante do Colegiado e exerceu o cargo de Vice-diretora do Campus. Atualmente é Professora Associada III da Universidade Federal do Cariri - UFCA, atuando como docente da Faculdade de Medicina e Coordenadora do Curso de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias e da Biodiversidade

Instituição de atuação atual : UFCA
Endereço : Rua Divino Salvador 284, Barbalha, CE, 63180-000
E-mail : socorro.vieira@ufca.edu.br

RESUMO

Os mecanismos de disfunção da coagulação na COVID-19 são complexos, contudo, algumas teorias fisiopatológicas já foram postuladas. Esta revisão sistemática objetiva identificar as evidências existentes na literatura sobre a correlação entre a coagulopatia e a infecção pelo SARS-Cov-2. Foram utilizados os descritores “SARS-Cov-2” e “coagulopathy” para uma pesquisa nas bases de dados “BVS” e “PubMed”, restrita aos trabalhos publicados entre 1 de janeiro de 2020 e 8 de janeiro de 2021, encontrando-se um total de 717 publicações; destes, apenas 36 trabalhos originais atenderam aos critérios de inclusão deste estudo. Observou-se que os principais fatores de risco associados a complicações ao longo da doença causada pelo SARS-Cov-2 foram idade avançada, sexo masculino, HAS, obesidade e diabetes mellitus. Apesar de ainda não esclarecida a patogênese exata da coagulopatia na COVID-19, algumas teorias foram propostas, tais como o desenvolvimento de um estado imunotrombótico associado a intenso estado inflamatório causado pela infecção, com maior formação de agregados de plaquetas-leucócitos circulantes. A endotelopatia e o aumento da reatividade plaquetária, com maior expressão de moléculas de adesão de células endoteliais e de marcadores de ativação plaquetária em pacientes graves, também teriam uma possível participação na patogênese da coagulopatia na COVID-19. Os estudos mostram, em sua maioria, uma baixa atividade dos anticoagulantes naturais e valores elevados de fibrinogênio, TP, TTPA, INR e D-dímero. A disfunção da coagulação pode manifestar-se por trombose venosa, arterial ou microvascular, havendo o aumento de eventos tromboembólicos como TVP, TEP, IAM e AVCi na vigência da infecção. O estudo de possíveis biomarcadores para fenômenos

tromboembólicos na coagulopatia induzida pelo SARS-Cov-2 pode ser útil para orientação da terapia anticoagulante; esta terapia, por sua vez, mostrou-se favorável na redução do risco de complicações trombóticas, embora elas ainda possam ocorrer, sendo a heparina de baixo peso molecular a mais utilizada devido à sua atividade anti-inflamatória associada.

Palavras-chave: SARS-Cov-2, coagulopatia, COVID-19.

ABSTRACT

The mechanisms of coagulation dysfunction in COVID-19 are complex, however, some pathophysiological theories have already been postulated. This systematic review proposes to identify the evidence in the literature on the correlation between coagulopathy and SARS-Cov-2 infection. The descriptors "SARS-Cov-2" and "coagulopathy" were used for a search in the databases "BVS" and "PubMed", restricted to works published between January 1, 2020 and January 8, 2021, being found a total of 717 publications; of these, only 36 original works met the inclusion criteria for this study. It was observed that the main risk factors associated with complications during the disease caused by SARS-Cov-2 were old age, male gender, SAH, obesity and diabetes mellitus. Although the exact pathogenesis of coagulopathy in COVID-19 has not yet been clarified, some theories have been proposed, such as the development of an immunothrombotic state associated with an intense inflammatory state caused by the infection, with greater formation of circulating platelet-leukocyte aggregates. Endothelopathy and increased platelet reactivity, with greater expression of endothelial cell adhesion molecules and platelet activation markers in critically ill patients, would also have a possible role in the pathogenesis of coagulopathy in COVID-19. Most studies show a low activity of natural anticoagulants and high values of fibrinogen, TP, APTT, INR and D-dimer. Coagulation dysfunction can be manifested by venous, arterial or microvascular thrombosis, with an increase in thromboembolic events such as DVT, PTE, AMI and stroke during the infection. The study of possible biomarkers for thromboembolic phenomena in SARS-Cov-2-induced coagulopathy may be useful for guiding anticoagulant therapy; this therapy, in turn, proved to be favorable in reducing the risk of thrombotic complications, although they can still occur, with low molecular weight heparin being the most used due to its associated anti-inflammatory activity.

Keywords: SARS-Cov-2, coagulopathy, COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

O novo vírus causador da COVID-19, doença que continua a matar milhares de pessoas mundialmente, acomete principalmente os pulmões de forma aguda e grave. Este patógeno é descrito como um beta coronavírus que possui material genético composto por RNA de fita simples e estudos recentes mostram que os infectados por essa doença, além de manifestações respiratórias, também sofrem com colapso em diversos órgãos e fenômenos trombóticos, como lesão aguda do miocárdio por isquemia e acidente vascular isquêmico. (MANNE et al., 2020)

Os mecanismos de distúrbio da coagulação em COVID-19 são complexos, porém, já se postula que a endotelopatia e a ativação plaquetária podem ser fatores importantes (GOSHUA et al., 2020), acarretando o dano direto das células endoteliais e o desequilíbrio de resposta inflamatória, (LIU et al., 2020) manifestando-se por trombose venosa, arterial ou microvascular. (GOSHUA et al., 2020) Dentre as principais condições de risco para complicações, ser ancião é tido como consenso na maioria dos artigos, tendo a idade média variando de 65-70 anos. Isso se deve tanto a senescência do sistema imunológico, como também a associação entre idade avançada e a coexistência de comorbidades (TANG et al., 2020), (XU et al., 2020) e (SAYAD; RAHIMI, 2020). O sexo masculino é outra condição de risco associado tanto aos aspectos graves da doença como a desfechos fatais, cuja frequência varia entre 84,2% em infectados com COVID-19 que não sobreviveram a 46,6% naqueles que sobreviveram (WANG et al., 2020).

Neste cenário, o adoecimento por beta coronavírus é um grave evento de saúde pública, que tem exigido do Estado e da sociedade muitas adaptações e novos hábitos para se driblar a propagação da doença. A importância de se estudar esse fenômeno decorre da fácil e alta transmissibilidade do vírus, como também da grande morbimortalidade. Podem haver graves complicações, principalmente decorrentes de um estado de hipercoagulabilidade sustentada, na qual os mecanismos fisiopatológicos ainda precisam ser definidos (HOTTZ et al., 2020), para se encontrar terapêuticas eficazes que diminuam a soma de desfechos fatais.

O presente trabalho teve por objetivo realizar um estudo de revisão sistemática abordando a correlação entre a coagulopatia e o contágio pelo SARS-COV-2, enfocando os principais eventos dessa associação patológica, seu mecanismo de ação e os biomarcadores atuantes, como também as estratégias anticoagulantes utilizadas, no período de 2020 a 2021.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que, a partir de uma pergunta norteadora e obedecendo à métodos sistemáticos e explícitos, além de ser baseada na identificação, seleção, coleta de dados, análises e avaliação crítica de estudos, aborda sobre a correlação entre a coagulopatia e a infecção pelo SARS-COV-2. No desenvolvimento da proposta metodológica, seguiram-se as três etapas seguintes: (a) planejamento e formalização, (b) condução e execução e (c) sumarização.

Na condução do processo de coleta de informações utilizou-se os seguintes bancos de dados: (1) Biblioteca Virtual em Saúde - BVS, que abrange Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE); (2) Serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos para acesso gratuito ao Medline (PubMed).

O intervalo de busca dos dados envolveu o período de 2020 à 8 de Janeiro de 2021, com o intuito de responder a seguinte questão norteadora: “De que forma a infecção pelo SARS-COV-2 se correlaciona com distúrbios da coagulação?” Foram empregados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “SARS-COV-2” e “coagulopathy”, além do conectivo “AND” a fim de unir os descritores. Foram encontrados 290 resultados na BVS e 456 resultados na PubMed.

Inicialmente, foi realizada uma análise do título dos trabalhos científicos e/ou nos resumos avaliando os critérios de inclusão a seguir: (a) abordagem do tema central do estudo; (b) artigos completos e originais publicados no período de 2020 à Janeiro de 2021; (c) disponíveis gratuitamente online; (d) no idioma português, inglês ou espanhol (e) com limite em humanos. Após esta etapa, todos os artigos selecionados foram obtidos na íntegra e posteriormente examinados de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos, avaliando o tipo de texto, título, resumo e artigo completo.

Após este processo, restaram 37 artigos originais que correlacionaram os distúrbios da coagulação e a infecção pelo SARS-COV-2, que foram estudados e tiveram seus dados extraídos para esta revisão. Posteriormente, foi realizada a exclusão de um artigo, descrito na tabela 1, que estava em idioma chinês de difícil tradução, totalizando, portanto, 36 artigos estudados. Os dados foram compilados na página computacional Planilhas Google e as informações analisadas correlacionando os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva dos estudos selecionados, sendo o produto final da análise apresentado de forma narrativa.

3 RESULTADOS

Na busca de dados foram encontrados um total de 746 publicações científicas, entretanto, apenas 36 delas atendiam aos critérios de inclusão do estudo, excluindo-se 710 trabalhos da amostra final, dentre os quais 29 eram duplicados. Alguns dos artigos excluídos preencheram mais de um dos critérios de exclusão. A figura 1 fornece uma visão geral do processo de análise dos trabalhos para a obtenção da amostra final, de

acordo com o modelo do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

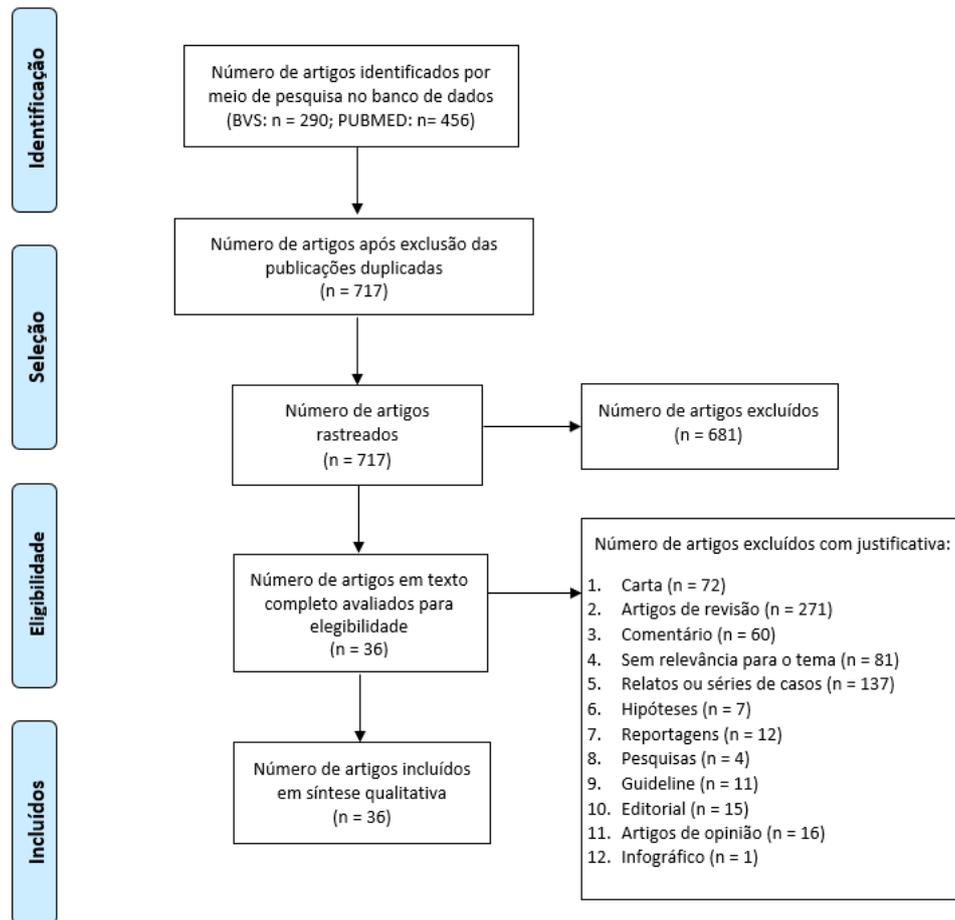


Figura 1. Fluxograma da pesquisa bibliográfica e critérios de exclusão dos artigos analisados.

Os resultados produzidos por meio da análise dos artigos selecionados se encontram sintetizados na Tabela 1. Na análise das publicações selecionadas para a pesquisa verificou-se uma ampla distribuição mundial nos seguintes países: China (14), Estados Unidos (7), Alemanha (3), França (3), Itália (2), Brasil (1), Espanha (2), Inglaterra (2), Irã (1) e Suíça (1).

Tabela 1. Artigos selecionados nas bases de dados e seus principais resultados e conclusões.

Autor e Ano	Amostra	Resultados Principais
Wichmann et al., 2020	12 pacientes, 75% dos pacientes eram homens	A autópsia revelou Trombose Venosa Profunda (TVP) em 58% pacientes. A alta incidência de eventos tromboembólicos sugere um papel importante da coagulopatia induzida por COVID-19.
Nicolai et al., 2020	62 (38 pacientes e 24 controle)	Plaquetas, neutrófilos e a cascata de coagulação são impulsionadores da gravidade da doença e podem se revelar alvos farmacológicos na COVID-19.

Leppkes et al., 2020	71 pacientes hospitalizados por COVID-19	A formação exagerada de armadilhas extracelulares de neutrófilos em COVID-19 contribui para a oclusão de micro-vasos pulmonares e, portanto, confere danos graves aos órgãos.
Santo et al., 2020	13 pacientes graves	Observamos múltiplos defeitos de enchimento da microcirculação, os quais foram indicativos de trombos (85%), que moviam-se dentro dos microvasos.
Hottz et al., 2020	52 pacientes	A ativação plaquetária e a expressão do fator tecidual em monócitos foram associadas a marcadores de exacerbação da coagulação como fibrinogênio e dímeros D
Tong et al., 2020	39 pacientes e 32 grupo controle	O aumento da expressão de moléculas de adesão das células endoteliais está relacionado ao COVID-19 e à gravidade da doença, podendo contribuir para a disfunção da coagulação.
Xu et al., 2020	1748 pacientes em UTI.	Complicações graves são comuns e a mortalidade em 60 dias de pacientes gravemente enfermos com COVID-19 é consideravelmente alta.
Wang et al., 2020	107 casos retrospectivos de pacientes	Um período de 7 a 13 dias após o início da doença é o estágio crítico no curso COVID-19. Idade e sexo masculino foram fatores de risco independentes para morte de COVID-19.
Zhang et al., 2020	19 pacientes internados em UTI	A baixa atividade dos anticoagulantes naturais, a elevação do fator VIII e a presença de anticorpos antifosfolípidos, em conjunto, podem contribuir para a etiopatologia da coagulopatia em pacientes COVID-19.
Chen et al., 2020	74 pacientes	Um curso mais longo da doença pode causar um círculo vicioso de coagulopatia e danos ao fígado.
Tang et al., 2020	449 pacientes com COVID - 19 grave	Terapia anticoagulante principalmente com HBPM parece estar associada a melhor prognóstico em pacientes com COVID-19 grave, que atendem aos critérios de coagulopatia induzida por sepse (SIC) ou com dímero D acentuadamente elevado.
Jin et al., 2020	147 pacientes (76 homens e 71 mulheres), e 18 controles	Os níveis de complexo trombina-antitrombina, complexo α 2-plasmininibidor-plasmina, trombomodulina, complexo t-PA / PAI-1, tempo de protrombina, razão normalizada internacional, fibrinogênio plasmático e D-dímero foram maiores nos pacientes com doença trombótica do que sem doença trombótica.
Chen et al., 2020	74 pacientes graves	A proteína 10 induzível por interferon gama (IP-10) e a proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1) são biomarcadores associados à gravidade da doença COVID-19 e podem estar relacionados ao risco de morte em pacientes COVID-19.
Zhang et al., 2020	71 pacientes com COVID-19 grave	Pacientes covid tiveram valores elevados de FIB, PT, TTPA, INR, produtos de degradação da fibrina e D-dímeros, mas valor de antitrombina (AT) marcadamente reduzido
Chen et al., 2020	967 pacientes sem DM2 e 138 com DM2	A coagulopatia foi um importante fator de risco extrapulmonar para morte em pacientes internados com COVID-19 com Diabetes tipo 2 (DM2) bem associados à mortalidade em pacientes internados com COVID-19 sem DM2.
Wang et al., 2020	n = 243 pacientes	A terapia anticoagulante é recomendada para pacientes com COVID-19 quando o valor do dímero D é 4 vezes maior que o limite superior normal.
Chen et al., 2020	n = 261 pacientes	O monitoramento cuidadoso da função de coagulação pode ser útil para o diagnóstico precoce de pacientes graves e orientação de tratamentos.
Liu et al., 2020	n = 147 pacientes	A anormalidade dos parâmetros de coagulação do sangue pode ser um indicador prognóstico adverso para pacientes de UTI com COVID-19.
Liao et al., 2020	n = 380 pacientes	Testes sanguíneos rápidos, incluindo contagem de plaquetas, tempo de protrombina, dímero-D podem ajudar os médicos a avaliar a gravidade e o prognóstico de pacientes com COVID-19.

Martín-Rojas et al., 2020	206 pacientes hospitalizados	Não encontramos correlação entre os parâmetros de coagulação anormais e trombose, exceto para dímero-D mais alto
Ayerbe et al., 2020	n = 2075 pacientes	A administração de heparina foi associada a uma mortalidade mais baixa em pacientes internados com COVID-19.
Manne et al., 2020	n = 41 pacientes	COVID-19 está associado a alterações substanciais no transcriptoma e proteoma plaquetário e hiperreatividade plaquetária.
Stefely et al., 2020	102 pacientes internados	A alta atividade do fator V foi associada a complicações tromboembólicas do COVID - 19. Em contraste, os pacientes com COVID - 19 e uma atividade do fator V relativamente mais baixa tiveram uma mortalidade mais alta
Hoechter et al., 2020	22 pacientes e 14 controle	Os pacientes com COVID-19 apresentaram maior potencial coagulatório enquanto os escores coagulopatia intravascular disseminada (DIC), foram menores
Goshua et al., 2020	68 pacientes	A endotelopatia está presente e provavelmente associada a doença crítica e morte.
Yaghi et al., 2020	3556 pacientes hospitalizados	Baixa taxa de AVC isquêmico, em sua maioria criptogênica, possivelmente relacionada a uma hipercoagulabilidade adquirida, e a mortalidade aumentou.
Ayanian et al., 2020	299 pacientes internados	Os marcadores laboratoriais de inflamação e coagulopatia podem ajudar os médicos a identificar os pacientes que apresentam alto risco de deterioração clínica
Pawlowski et al., 2020	246 positivos e 2460 negativos	Uma minoria dos pacientes pós COVID desenvolve tromboembolismo e, raramente, coagulopatia intravascular disseminada (DIC)
Helms et al., 2020	150 pacientes	Apesar da anticoagulação, um grande número de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) secundária a COVID-19 desenvolveu complicações trombóticas com risco de vida.
Khider et al., 2020	96 pacientes (66 foram positivos)	A anticoagulação curativa pode prevenir a coagulopatia associada a COVID-19 e a lesão endotelial.
Smadja et al., 2020	40 pacientes COVID-19	A angiopoietina-2 é um fator preditivo relevante para admissão direta na UTI em pacientes com COVID-19.
Sayad et al., 2020	74 pacientes; 44 homens e 30 mulheres.	Verificou-se um padrão anormal dos parâmetros de coagulação e associação de idade avançada e comorbidades com alta taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19 grave, o que deve ser levado em consideração no manejo hospitalar.
Sardu et al., 2020	Pacientes grupo sanguíneo não 0 (n = 92) vs. 0 (n = 72)	Pacientes com covid, hipertensos não-0 têm valores significativamente maiores de índices pró-trombóticos, bem como maior taxa de lesão cardíaca e mortes em comparação com pacientes 0. Além disso, o tipo de sangue AB0 influencia o pior prognóstico em pacientes hipertensos com infecção por covid-19.
Bocci et al., 2020	40 pacientes com COVID-19	Pacientes com SARS-CoV-2 com síndrome do desconforto respiratório agudo apresentam atividade elevada de fibrinogênio e níveis elevados de dímero-D.
Kho et al., 2020	15 pacientes com diagnóstico de EP	Com base em nosso estudo, níveis de dímero D > 2.000 ng / mL podem ser usados como um limite para CTPA.
Friedrich et al., 2020	31 pacientes	Encontramos alterações de coagulação em pacientes com COVID-19, indicando hipercoagulabilidade significativa.

4 DISCUSSÃO

1- Fatores epidemiológicos associados a coagulopatia induzida pelo COVID-19

A pneumonia causada pelo Sars-Cov-2 pode apresentar diversas complicações, desde manifestações pulmonares graves como SDRA (síndrome da angústia respiratória grave) e TEP até coagulopatias, sendo essa última mais associada a prognóstico reservado (HELMS et al., 2020). Nesse contexto, casos de maior gravidade e morbimortalidade apresentavam fatores epidemiológicos comuns para o desenvolvimento de desfechos tromboembólicos, como a presença de comorbidades em 60,6% dos pacientes com COVID-19 grave (TANG et al., 2020). Evidencia-se, assim, a importância do rastreamento de patologias prévias para ofertar um melhor atendimento ao paciente enfermo, tendo em vista a correlação da coagulopatia como fator de risco independente para eventos fatais na população diabética infectada pelo COVID-19 (CHEN et al., 2020).

Nessa perspectiva, a idade avançada se destaca como fator de risco para complicação em comum na maioria dos artigos, sendo a média de idade dos pacientes graves entre 65-60 anos (TANG et al., 2020), (XU et al., 2020) e (SAYAD; RAHIMI, 2020). Dentre esses pacientes, a idade tende a ser mais alta naqueles que ao longo da internação, seja em UTI, seja em enfermaria, foram a óbito, variando de 65,7- 73 anos (WANG et al., 2020) e (XU et al., 2020). Isso se deve tanto a senescência do sistema imunológico de pacientes com idade mais avançada, prejudicando o combate orgânico à infecção, como a maior frequência de comorbidades em pacientes mais velhos (SAYAD; RAHIMI, 2020). Outro importante fator de risco na maioria dos estudos associado a formas graves da doença e a desfechos fatais é o sexo masculino, cuja frequência varia de 84,2% em pacientes com covid que não sobreviveram a 46,6% naqueles que sobreviveram (WANG et al., 2020).

Comorbidades são muito frequentes na população gravemente enferma com COVID-19, dentre elas a HAS se apresenta com expressiva prevalência, em torno de 43,9% naqueles críticos (internados em UTI e com necessidade de VM ou que estavam com FiO₂ maior ou igual a 60%) (XU et al., 2020) e 24,3% em pacientes internados, em enfermaria ou em UTI (WANG et al., 2020). Isso se deve à correlação entre o receptor da ECA 2 com as espículas-S do vírus Sars-Cov-2, o qual se utiliza desses receptores para infectar células que o apresentem, em especial as do endotélio vascular pulmonar (SARDU et al., 2020). Dessa forma, a HAS entra como fator de risco para as formas graves da doença, sendo também mais prevalente na população que vai a óbito em comparação a sobrevivente (52,6% vs 18,2%) (WANG et al., 2020).

Dentre as outras condições frequentemente associadas a incidência e a formas graves da doença, o DM se apresenta com uma prevalência variando de 10,3% em pacientes hospitalizados com covid (WANG *et al.*, 2020) a 21,1% em pacientes graves internados, os quais são definidos por FR maior ou igual a 30irpm, SatO₂ menor ou igual a 93% ou fração PaO₂/FiO₂ menor ou igual a 300 mmHg (Zhang *et al.*, 2020). O DM tem importante papel no agravamento da coagulopatia induzida pelo covid, tanto é que 24,8% daqueles com o binômio COVID+DM2 desenvolve coagulopatia, consequência do estado protrombótico induzido pela hiperglicemia do paciente diabético, que aumenta a osmolaridade sérica e agrava a agressão a parede vascular, estimulando a cascata da coagulação. A coagulopatia como complicação da doença no diabético se mostrou como causa de mortalidade mais importante que lesão cardíaca e renal agudas, o oposto do padrão visto na população não diabética, e por fim se destacando como maior fator de risco extrapulmonar de morte e falência orgânica múltipla no paciente hospitalizado com covid (CHEN *et al.*, 2020).

De fato, comorbidades, em especial, idade avançada, HAS e DM, desempenham um importante papel na gênese e agravamento de complicações decorrentes da infecção causada pelo Sars-Co-2. Dentre os desfechos que favorecem, a coagulopatia se apresenta como importante fator para aumento de morbimortalidade, principalmente associada ao aumento dos desfechos trombóticos, como TVP, TEV, IAM, IRA e AVCi.

2 - Fisiopatologia da Coagulopatia induzida pelo Sars-Cov-2

A patogênese das complicações trombóticas em pacientes com COVID-19 permanece obscura (MANNE *et al.*, 2020), no entanto, lesões do endotélio vascular, ativação plaquetária e liberação de citocinas pró-inflamatórias parecem desempenhar algum papel neste processo (ZHANG *et al.*, 2020). Além destes mecanismos, outras teorias foram formuladas acerca da coagulopatia na COVID-19. O ativador do plasminogênio tecidual (PAT) é um catalisador da produção de plasmina, sendo antagonizado pelo inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1 ou SERPINE1). (SIDARTA-OLIVEIRA *et al.*, 2020) Propõe-se que a infecção por SARS-CoV-2 oprime a via pró-fibrinolítica, normalmente protetora, e aumenta a expressão de PAI-1. Além disso, em todos os pacientes com COVID-19 encaminhados para quatro unidades de terapia intensiva (UTI) de um hospital terciário francês, observou-se a presença de uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica, avaliada por elevação do fibrinogênio, que

seria responsável pela ativação da coagulação do sangue em grande parte dos pacientes com COVID-19. (HELMS *et al.*, 2020)

Estudo clínico prospectivo realizado em Utah, EUA, propôs que a hiperreatividade plaquetária, impulsionada em parte pelo aumento da geração e liberação de tromboxano A2 e evidenciada por expressão aumentada de P-selectina e maior formação de agregados de plaquetas-leucócitos circulantes (PLAs), poderia contribuir para a fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2. Assim, as plaquetas destes doentes apresentaram respostas funcionais alteradas com aumento da adesão, disseminação e agregação, com regulação positiva da sinalização da via de MAP quinase (MAPK). Foram ainda observadas mudanças no transcriptoma plaquetário a partir da análise do sequenciamento do RNA de plaquetas dos participantes do estudo, identificando-se 3325 genes diferencialmente expressos em pacientes com COVID-19, críticos ou não, em comparação com indivíduos saudáveis. (MANNE *et al.*, 2020)

Em um estudo retrospectivo na China com 39 pacientes com COVID-19 e 32 controles, objetivando avaliar a expressão de moléculas de adesão de células endoteliais em pacientes com COVID-19, observou-se elevação da fractalquina (FKN), molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1). (TONG *et al.*, 2020) Um outro estudo de centro único e transversal incluindo 19 pacientes com COVID-19 admitidos em uma UTI na China, propôs que uma atividade elevada do fator VIII poderia contribuir para o status de hipercoagulabilidade na COVID-19, bem como a positividade de anticorpos antifosfolipídios (aPLs), presente em todos os participantes com eventos trombóticos sintomáticos. (ZHANG *et al.*, 2020)

Uma análise retrospectiva de 74 pacientes com COVID-19 internados em um hospital na China, sendo 27 pacientes com coagulopatia e 47 controles, propôs que a disfunção da coagulação em pacientes com COVID-19 pode estar relacionada à lesão hepática em um círculo vicioso. A disfunção da coagulação foi associada positivamente com transferases hepáticas elevadas (CHEN *et al.*, 2020) Em um estudo transversal de centro único, com 68 pacientes adultos hospitalizados (≥ 18 anos) com COVID-19 e 13 controles assintomáticos não hospitalizados, evidenciou-se o aumento de marcadores de células endoteliais e da ativação plaquetária em pacientes de UTI em comparação com pacientes não-UTI, incluindo o Fator de Von Willebrand e a P-selectina solúvel. A elevação do PAI-1 também foi observada, reforçando a possibilidade de inibição da fibrinólise na coagulopatia associada à COVID-19. (GOSHUA *et al.*, 2020) Um outro estudo de coorte observacional prospectivo, unicêntrico, conduzido em um hospital

universitário na França, observou que entre os pacientes positivos para COVID-19, 64% apresentaram células endoteliais circulantes (CECs) acima do limite definido, sugerindo lesão endotelial induzida pelo SARS-CoV-2. (KHIDER et al., 2020)

Um outro estudo realizado com 71 participantes na Alemanha também mostrou que na COVID-19 grave há forte ativação de neutrófilos que adotam um fenótipo de baixa densidade, com tendência à formação espontânea e pronunciada de NETs dentro dos microvasos, com rápida oclusão dos vasos afetados, devido a quebra dos mecanismos homeostáticos de degradação do NETs na vigência de condições inflamatórias. (LEPPKES et al., 2020) Em um estudo de coorte desenvolvido no Brasil, observou-se que pacientes com COVID-19 grave apresentaram aumento da expressão de P-selectina e ativação plaquetária, com aumento da formação de agregados plaquetas-monócitos em comparação com participantes do grupo controle ou infectados com doença leve ou assintomática. Além disso, a síntese de TXA2 nas plaquetas, bem como os níveis de IL-6, proteína C reativa (PCR), D-dímeros e fibrinogênio no plasma estavam aumentados na COVID-19 grave, explicitando a inflamação sistêmica e ativação da coagulação. (HOTTZ et al., 2020)

Em um estudo prospectivo com a análise de 40 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 admitidos em um departamento de emergência, com critérios de hospitalização, foi observado o aumento significativo dos níveis de E-selectina e angiopoietina-2 em pacientes transferidos para UTI ($p=0,009$ e $p=0,003$, respectivamente), marcadores que se encontram aumentados no contexto de ativação de células endoteliais e/ou inflamação. (SMADJA et al., 2020) Análise retrospectiva de 147 pacientes com COVID-19 admitidos em três UTIs na China, correlacionou a disfunção da coagulação com múltiplos indicadores de inflamação. (LIU et al., 2020) Essa disfunção pode manifestar-se por trombose venosa, arterial ou microvascular, sendo postulado que a endotelopatia e a ativação plaquetária podem ser fatores importantes na fisiopatologia de coagulopatia na COVID-19 (GOSHUA et al., 2020); no entanto, é provável outros fatores além das plaquetas também contribuam para respostas imunes e trombóticas prejudiciais resultantes da infecção por SARS-CoV-2 (MANNE *et al.*, 2020).

3 - Biomarcadores e Parâmetros para Fenômenos Tromboembólicos na Covid-19

Pacientes com coronavírus que desenvolvem o tipo grave da doença apresentam anormalidades hemostáticas que se assemelham a coagulopatia intravascular disseminada juntamente à sepse, com a diferença que a presença do coronavírus aumenta a chance de

trombose em vez de sangramento (MANNE *et al.*, 2020). Hipercoagulabilidade sustentada associada a episódios trombóticos são eventos comuns em pacientes criticamente enfermos (ZHANG *et al.*, 2020). Os estudos mostram baixa atividade dos anticoagulantes naturais e valores dramaticamente elevados de fibrinogênio (FIB), tempo de protrombina (PT), Tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT), D-dímeros (ZHANG *et al.*, 2020), podendo indicar que a coagulopatia associada ao Sars-cov-2 é uma endotelopatia que repercute em aumento da ativação plaquetária e da hipercoagulabilidade, levando às manifestações clínicas pró-trombóticas associadas a COVID-19 (GOSHUA *et al.*, 2020)

O Quadro 1 revela um compilado de informações de medianas sobre os biomarcadores e parâmetros coagulatórios mostrando valores comparativos entre pacientes com Covid-19 considerados leves, pacientes graves e/ou internados em UTI e aqueles que faleceram por complicações decorrentes dessa doença. Ao analisarmos os valores de D-dímero, como um marcador indireto da ativação da coagulação, percebemos diferenças significativas entre seus valores na doença grave e nos participantes do controle (TONG *et al.*, 2020), assim como níveis consideravelmente maiores em não sobreviventes (MARTÍN-ROJAS *et al.*, 2020), sugestionando-se que existe uma forte associação entre números elevados de D-dímero e a ocorrência de trombose (HELMS *et al.*, 2020). O estudo Wang *et al.* (2020) sustenta ainda mais esse princípio ao mostrar que durante a progressiva resposta trombo-inflamatória ao Sars-cov-2, a elevação deste marcador é proeminente, podendo ser considerado como preditor de mortalidade.

Quadro 1 - Valores de D-dímero em pacientes com quadro leve, grave ou óbito por Covid-19

País	Objeto de Estudo	D-dímero (ng/ml)			Autor/Ano
		Covid Leve	Covid Grave	Óbito	
China	39 infectados e 32 controle	350	4490	-	Tong <i>et al.</i> 2020
	19 pacientes internados (5 óbitos)	-	2720	3610	Zhang <i>et al.</i> , 2020
	449 pacientes grave (134 óbitos)	-	1470	4700	Tang <i>et al.</i> 2020
	74 (19 graves, 55 estágio terminal)	-	2400	6200	Chen <i>et al.</i> (2020)
	61 controle e 71 infectados	-	550	-	Zhang <i>et al.</i> , 2020
	243 pacientes (30 óbitos)	-	970	2560	Wang <i>et al.</i> (2020)
	147 pacientes (35 óbitos)	-	1300	7800	Liu <i>et al.</i> 2020
	380 (149 leve e 231 grave)	420	7240	-	Liao <i>et al.</i> 2020

EUA	48 pacientes infectados	700	4200	-	Goshua <i>et al.</i> , 2020
	102 infectados e 17 controle	-	2849	-	Stefely <i>et al.</i> 2020
	69 pacientes e 71 óbitos	1600	5900	5800	Ayanian <i>et al.</i> (2020)
França	150 pacientes infectados	-	2270	-	Helms <i>et al.</i> 2020
	N=40 (20 enfermaria, 20 UTI)	732	1128	-	Smadja <i>et al.</i> (2020)
Italia	40 pacientes (17 mortes)	-	851	3762	Bocci <i>et al.</i> (2020)
Alemanha	22 infectados e 14 controle	-	2400	-	Hoechter <i>et al.</i> 2020
Espanha	206 pacientes (18 mortes)	385	-	1472	Martín-Rojas <i>et al.</i> (2020)
Brasil	35 infectados, 11 controle	192	4205	-	Hottz <i>et al.</i> (2020)

Em termos de fatores coagulantes, as atividades do fator V e do fator VII (Quadro 2) se apresentaram elevadas em pacientes em estado grave porém foram muito mais baixas no grupo em estágio terminal do que nos outros grupos (ZHANG *et al.*, 2020). Também é possível observar elevada atividade do fator de VWL, necessário para manter os níveis normais do fator VIII plasmático e contribuindo para o aumento da agregação plaquetária (HOECHTER *et al.*, 2020). Essas descobertas indicam possíveis biomarcadores candidatos para futuros ensaios clínicos de investigação de formação de trombos e terapias de anticoagulação (STEFELY *et al.*, 2020) (GOSHUA *et al.*, 2020). Assim como a possibilidade do fator VII atuar como um marcador valioso do avanço da doença (ZHANG *et al.*, 2020).

Quadro 2 - Valores de Fator V e Fator VII em pacientes com quadro leve, grave ou óbito por Covid-19

País	Objeto de Estudo	Fator V (IU/dL)			Fator VII (IU/dL)			Autor/Ano
		Covid Leve	Covid Grave	Óbito	Covid Leve	Covid Grave	Óbito	
EUA	102 infectados e 17 controle	-	150	-	-	298	-	Stefely <i>et al.</i> 2020
China	N=19 (5 óbitos)	-	160	68	-	98,5	58	Zhang <i>et al.</i> , 2020
França	150 pacientes	-	136	-	-	341	-	Helms <i>et al.</i> 2020
Espanha	206 pacientes (18 óbitos)	111,6	-	115,9	81,9	-	66.2	Martín-Rojas <i>et al.</i> (2020)

No tocante aos níveis de Plaquetas (Quadro 3), as análises foram bastante discordantes. No estudo do HOECHTER *et al.* (2020) a maioria das contagens de plaquetas no grupo COVID-19 estavam dentro da normalidade. Em contrapartida o

estudo Liao *et al.* (2020) afirma que a contagem de plaquetas diminuiu em indivíduos com doença grave, refletindo seu consumo e geração de trombina, mas afirma que esse aumento pode ser decorrente do consumo prolongado de vários outros fatores coagulatórios. Quando comparado aos não sobreviventes, foi visto que estes tinham contagem de plaquetas mais baixa, sendo associado a um mau prognóstico (MARTÍN-ROJAS *et al.*, 2020). Com toda essa divergência, infere-se que a contagem de plaquetas pode não ser um marcador sensível para coagulopatia de COVID-19 (TANG *et al.*, 2020).

Quadro 3 - Valores de plaquetas em pacientes com quadro leve, grave ou óbito por Covid-19

País	Objeto de Estudo	Plaquetas (x 10 ⁹ / L)			Autor/Ano
		Covid Leve	Covid Grave	Óbito	
China	107 pacientes infectados (19 óbitos)	-	175	122	Wang et al. (2020)
	19 pacientes infectados (5 óbitos)	-	214	88	Zhang <i>et al.</i> , 2020
	74 pacientes infectados	-	254	88	Chen et al. (2020)
	380 pacientes (149 leve e 231 grave)	198	105	-	Liao <i>et al.</i> 2020
França	150 pacientes infectados	-	200	-	Helms <i>et al.</i> 2020
	30 controle e 66 pacientes infectados	-	167,5	-	Khider et al. (2020)
	40 pacientes infectados	205,5	165	-	Smadja et al. (2020)
Alemanha	22 infectados e 14 pacientes controle	-	227	-	Hoechter <i>et al.</i> 2020
Espanha	206 pacientes infectados (18 óbitos)	262	-	203	Martín-Rojas et al. (2020)
Italia	40 pacientes infectados (17 óbitos)	-	228	185	Bocci et al. (2020)

Reafirmando a ideia que a coagulação desempenha uma função essencial na progressão da doença, nota-se diferenças relevantes nos níveis de PT e APTT (Quadro 4), Fibrinogênio e AT quando comparados os grupos com a doença leve aos grupos com COVID-19 grave e óbito. (JIN *et al.*, 2020) (ZHANG *et al.*, 2020). Em paridade com pacientes controles e com a doença leve, aqueles com SDRA COVID-19 grave ou óbitos tinham tempo de protrombina, antitrombina, e fibrinogênio significativamente maiores (LIAO *et al.*, 2020) (FRIEDRICH *et al.*, 2020). Esses dados só corroboram com o cenário de que distúrbios de coagulação sanguínea são proeminentes em indivíduos adoentados (LIU *et al.*, 2020) e um curso mais longo da doença pode causar um círculo vicioso de disfunção coagulatória, promovendo a não sobrevivência dos pacientes (CHEN *et al.*, 2020)

Quadro 4 - Valores de Protrombina (PT) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (APTT) em pacientes com quadro leve, grave ou óbito por Covid-19

País	Objeto de Estudo	PT (s)			APTT (s)			Autor/Ano
		Covid Leve	Covid Grave	Óbito	Covid Leve	Covid Grave	Óbito	
China	N=380 (149 leve e 231 grave)	13	16,60	-	36,20	38,80	-	Liao <i>et al.</i> 2020
	147 pacientes (35 óbitos)	-	14	15,9	-	40,6	42,4	Liu <i>et al.</i> 2020
	243 infectados (30 óbitos)	-	14	14,9	-	39,2	41,4	Wang <i>et al.</i> (2020)
	71 infectados e 61 controles	-	11,60		-	26,30	-	Zhang <i>et al.</i> (2020)
	74 pacientes infectados	-	14,9	16,9	-	41,5	46,4	Chen <i>et al.</i> (2020)
	19 pacientes (5 óbitos)	-	15,2	17,7	-	46,75	71,9	Zhang <i>et al.</i> , 2020
	107 pacientes (19 óbitos)	-	12,8	12,6	-	31,7	32,7	Wang <i>et al.</i> (2020)
França	150 pacientes infectados	-	84		-	1,2		Helms <i>et al.</i> 2020
Espanha	206 pacientes (18 óbitos)	12.7		14	29.5		29.9	Martín-Rojas <i>et al.</i> (2020)
EUA	102 infectados e 17 controle	-	15,1		-	38,1	-	Stefely <i>et al.</i> 2020

Com base nos achados e discussões, conclui-se que a maior parte dos doentes graves frequentemente possuem distúrbios de coagulação (ZHANG *et al.*, 2020). Romper a interação viciosa de ativação da coagulação sanguínea (demonstrada por números elevados de D-dímero) e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (avaliada por alto fibrinogênio) pode ser um auxílio útil para definir uma estratégia terapêutica precisa, reduzindo a mortalidade (HELMS *et al.*, 2020) (LIU *et al.*, 2020). Além das implicações terapêuticas importante, os marcadores laboratoriais de coagulopatia podem ajudar os médicos a identificar os pacientes que apresentam elevado risco de piora clínica (AYANIAN *et al.*, 2020), recomendando-se a utilização de PT, Fibrinogênio e DD como biomarcadores associados a uma sobrevida inferior na população infectada com COVID-19 enquanto AT III é associado a uma sobrevida superior (LIU *et al.*, 2020)

4- Desfechos da Coagulopatia Causada pelo Covid-19

A infecção pelo SARS-Cov2 evolui, comumente, com as complicações da coagulopatia em cerca de 62,7% dos casos, como TVP, TEP, IAM e AVC isquêmico, associada à morbimortalidade. (MANNE *et al.*, 2020) (STEFELY *et al.*, 2020), (XU *et al.*, 2020). Um estudo de coorte evidenciou que elevados níveis de atividade do fator V (> 150 IU/dL) associam-se com maior ocorrência de TVP/TEP (33%) comparado com

pacientes de menor atividade do fator V (≤ 150) (13%) com a ocorrência em 47% de coágulos de linha e de TVP ou TEP em 23% ($P=0,03$). Além disso, houve ocorrência de TVP/TEP em 30% dos pacientes que cursaram com títulos de fator V e VIII simultaneamente elevados, enquanto nos casos em que os títulos de fator V e VIII estavam baixos, não ocorreu TVP ou TEP. (STEFELY *et al.*, 2020)

A doença causada pelo coronavírus apresenta complicações trombóticas tais como a ocorrência de coágulos arteriais, coágulos de linha, sangramentos, TEV, trombose pulmonar com microangiopatia, isquemia mesentérica e acro-isquemia pedal; e complicações hemorrágicas como hematomas intra e extra-axiais, hematoma intraparenquimatoso (ZHANG *et al.*, 2020) e (HELMS *et al.*, 2020) É relatado, ainda, a ocorrência de coagulopatia consumptiva semelhante a coagulopatia intravascular disseminada, em que há o desenvolvimento de eventos trombóticos e hemorrágicos como manifestações clínicas dos distúrbios de coagulação causados pelo Sars-Cov-2, aos quais já podem ocorrer na primeira semana após o diagnóstico da doença. (PAWLOWSKI C *et al.*, 2020)

Dentre os distúrbios da coagulação, a trombocitopenia abaixo de $125 \times 10^9 / L$ à admissão em UTI entrou como um dos fatores independentes de aumento da mortalidade na população acima de 60 anos. (XU *et al.*, 2020). Em contrapartida, estima-se que haja um aumento em cerca de 30% no risco de complicações trombóticas nos pacientes graves que possuem fatores de risco cardiovascular (obesidade, diabetes, hipertensão) (MANNE *et al.*, 2020).

A resposta inflamatória e o estado de hipercoagulabilidade ocasiona uma síndrome obstrutiva tromboinflamatória na microvasculatura pulmonar, cardíaca e renal com coágulos formados por neutrófilos, plaquetas e fibrinas, evidenciadas em estudos post-mortem e iniciadas através de uma agregação intravascular de neutrófilos extracelulares, ocasionando trombos na microcirculação e danificando órgãos. (DO ESPIRITO SANTO *et al.*, 2020) e (LEO NICOLAI *et al.* 2020) e (LEPPKES M *et al.*, 2020). Pacientes críticos exibiram achados de necrose hemorrágica pulmonar após agregação plaquetária e consumo de plaquetas por dano tecidual pulmonar. (XU *et al.*, 2020). Um estudo com 150 pacientes teve um índice correspondente a 25% de ocorrência de TEP, sendo a maioria acometendo região de localização troncular e lobar. Neste mesmo estudo, 96,6% dos pacientes que realizavam hemodiálise evoluíram com coagulação no circuito com vida útil média do circuito reduzida pela metade (de 3 dias para 1,5 dias), enquanto que, dos 12 pacientes (8%) que necessitaram de ECMO, 1 deles

evoluiu com insuficiência respiratória complicada com choque cardiogênico proveniente de TEP precisando realizar ECMO veno-arterial. (HELMS *et al.*, 2020).

A coagulopatia induzida pelo vírus é tão significativa que, apesar da terapia ou profilaxia antitrombótica farmacológica, há persistência do estado de hipercoagulabilidade e seu pico costuma ser atingido entre a 3^a e 4^a semana de doença (FRIEDRICH MS *et al.*, 2020) São candidatos à investigação de TEP pacientes com COVID que cursam com agravamento da dispneia, D-dímero em níveis acima de 2000 ng / mL e deterioração clínica aguda. Os achados cardíacos para TEP em exames complementares geralmente são inespecíficos. Apenas 7% dos casos de TEP em uma análise retrospectiva apresentou o padrão clássico S1Q3T3, enquanto 47% evidenciou taquicardia sinusal e 33% exibiu sobrecarga ventricular direita no eletrocardiograma. Dos pacientes que realizaram Ecocardiograma transtorácico (40%), não foram apresentadas alterações significativas. (JASON KHO *et al.*, 2020)

Foi evidenciado em um estudo post mortem com 12 pacientes, cerca de 67% dos homens apresentavam trombose recente no plexo venoso prostático e em todos os casos que havia TVP, ambos os membros inferiores estavam acometidos. (WICHMANN *et al.*, 2020) Em contrapartida, um estudo de Wuhan Union Hospital com 380 pacientes analisou as complicações trombóticas e hemorrágicas ocorridas em pacientes não sobreviventes (55 pacientes) em que 15% correspondeu a coagulação intravascular disseminada (CIVD) ; 5% TEV; 5% hemorragia gastrointestinal; 4% hematúria; 4% IAM e 2% AVC ; de forma que foi observado que a coagulopatia induzida por sepse (SIC) antecede sempre a CIVD. Dessa forma, pode-se tornar uma ferramenta útil acompanhar a pontuação SIC de forma precoce. (DANYING LIAO *et al.*, 2020).

5 - Terapia anticoagulante em pacientes com infecção grave pelo COVID -19

Dentre as complicações mais relatadas e relacionadas a alta mortalidade em infectados com COVID-19, tem-se a coagulopatia, a qual se caracteriza pela ativação e sustentação da cascata de coagulação, que desempenha um importante papel no agravo da doença, principalmente em enfermos de estado crítico. Dessa forma, é importante diagnosticar os distúrbios de coagulação no início da infecção e instituir a terapia anticoagulante a fim de impedir o decaimento clínico do paciente e obter desfechos clínicos favoráveis (ZHANG *et al.*, 2020). Faz-se necessária, então, firmar as diretrizes de profilaxia de trombose (PAWLOWSKI *et al.*, 2020) e realizar mais estudos para se entender as possíveis consequências dessa aplicação.

A terapia anticoagulante pode diminuir a ameaça de trombose e, conseqüentemente, da mortalidade. Foi observado que esta atua positivamente contra a disfunção endotelial, bem como no impedimento da entrada do vírus nas células endoteliais (KHIDER et al., 2020). Em publicações recentes, conforme foi visto séries elevadas de coagulação plasmática, sugerem-se doses maiores de anticoagulação profilática, assim como, havendo risco de agregação plaquetária, também seja feito uso antiagregantes plaquetários (HOECHTER et al., 2020). Alguns estudos evidenciaram taxas mais baixas de complicações trombóticas, incluindo dano cerebral vascular, ao instituírem terapia anticoagulante em infectados por SARS-COV-2 que estavam hospitalizados e que apresentaram elevados níveis de D-dímero (YAGHI et al., 2020), ou seja, em quatro vezes maior do valor limite superior de D-dímero normal. (YANG LIU et al., 2020)

Dentre os anticoagulantes, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi usada na maior parte dos infectados, também pelo seu efeito anti-inflamatório, para prevenir a coagulação intravascular disseminada (CIVD) e o tromboembolismo venoso (TEV), especialmente em enfermos graves. Complicações hemorrágicas de intensidade leve ocorreram em alguns pacientes, mas, na maioria, foram ausentes. Levantou-se a hipótese de que doses maiores de heparina diminuiriam, em porcentagem, as complicações (TANG et al., 2020). Em uma pesquisa de caráter observacional feito com 40 pacientes na UTI de um hospital na Itália, todos receberam dose completa, incluindo Enoxaparina 0,5 mg/kg, SC, duas vezes ao dia, HNF 7.500 U, SC, três vezes ao dia ou infusão de heparinização de baixa intensidade, porém ao final de uma semana as anormalidades tromboelastográficas persistiram (BOCCI et al., 2020). Embolias pulmonares, principalmente, foram observadas em enfermos acometidos por grande desconforto pelo acúmulo de fluídos nos pulmões secundária ao COVID-19, apesar de anticoagulação (HELMS et al., 2020). Julga-se que é benéfico, então, aumentar a quantidade de heparina nos pacientes graves que possuem D-dímero elevado, levando-se em consideração a dose máxima do medicamento, e prolongar o tempo de trombopprofilaxia, principalmente quando há mais fatores pró coagulantes além da COVID-19 (FRIEDRICH et al., 2020).

Concluindo, para minimizar os efeitos da coagulopatia, foi consistente, em muitos estudos, adicionar a terapia anticoagulante no manejo clínico, visando à redução da mortalidade e à limitação da disseminação sistêmica do coronavírus (KHIDER et al., 2020). Medicação mais aceita foi a heparina, a qual é de fácil administração, pode ser usada ambulatorialmente e, quando indicada, em ambientes clínicos (AYERBE et al.,

2020). Porém, é importante salientar que mesmo aplicando a anticoagulação profilática ou terapêutica complicações trombóticas ocorreram (HELMS et al., 2020). Logo, estudos são esperados para direcionamento de medidas ótimas que diminuam a gravidade dos efeitos da coagulopatia.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Sars-cov-2 causa uma pneumonia com múltiplas formas de manifestações clínicas e de complicações, desde quadros gripais leves até coagulopatia com aumentos dos desfechos tromboembólicos. Nesse contexto, torna-se imprescindível ressaltar o papel de comorbidades associadas, assim como de características de grupos populacionais específicos, para tornar essas complicações mais frequentes em determinadas parcelas sociais. Dentre esses grupos se destacam os pacientes acima de 60-65 anos, hipertensos, obesos e diabéticos, esses últimos em especial se apresentam com um número maior de complicações tromboembólicas associadas ao novo vírus.

Apesar de ainda não esclarecida a patogênese exata dessas complicações, o aumento de PAI-1, Tromboxano A2 e fibrinogênio, associado ao estado imunotrombótico da infecção, promove e mantém o estado de ativação e agregação plaquetária. Além disso, haveria ainda a contribuição de uma endotelopatia que cursa com aumento da reatividade plaquetária.

No tocante aos desfechos da coagulopatia associada ao COVID-19, deve-se dar ênfase ao aumento de eventos tromboembólicos como TVP, TEP, IAM e AVCi. Nessa perspectiva, é de suma importância rastrear pacientes com covid e fatores de risco para complicações tromboembólicas, a exemplo da pesquisa de TEP em pacientes com piora súbita do quadro clínico respiratório e elevação do D-dímero. Dentre os casos de maior gravidade, pôde-se identificar parâmetros semelhantes, como redução da AT, aumento de fibrinogênio, D-dímero, fatores da coagulação 5, 8 e de Von Willebrand, além do alargamento de TTPA, PT e INR. Tais parâmetros se associaram a um maior número de internações em UTI e aumento da mortalidade, servindo como indicador prognóstico.

Dessa forma, em vista dos impactos negativos da coagulopatia associada à infecção, é de suma importância um diagnóstico precoce e oferta de suporte terapêutico eficaz, identificando fatores de risco para o desenvolvimento da condição e instituindo medidas profiláticas ideais para evitar o curso natural da complicação. Por fim, a terapia anticoagulante entra como uma importante arma no arsenal terapêutico para reduzir o risco de eventos tromboembólicos em pacientes de risco, em especial com a HBPM.

REFERÊNCIAS

AYANIAN, S. et al. The association between biomarkers and clinical outcomes in novel coronavirus pneumonia in a US cohort. **Biomarkers in Medicine**, [S.L.], v. 14, n. 12, p. 1091-1097, ago. 2020. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/bmm-2020-0309>

AYERBE, L. et al. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 298-301, 31 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z>

BOCCI, M. G. et al. Thromboelastography clot strength profiles and effect of systemic anticoagulation in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a prospective, observational study. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, [S.L.], v. 24, n. 23, p. 12466-12479, dez. 2020. Verduci Editore s.r.l.. http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202012_24043

CHEN, N. et al. Analysis of dynamic disturbance in blood coagulation function of patients with Coronavirus Disease 2019. **Medicine**, [S.L.], v. 99, n. 43, p. 22635, 23 out. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000022635>

CHEN, S. et al. Correlation analysis of coagulation dysfunction and liver damage in patients with novel coronavirus pneumonia: a single-center, retrospective, observational study. **Uppsala Journal of Medical Sciences**, [S.L.], v. 125, n. 4, p. 293-296, 29 set. 2020. Uppsala Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1080/03009734.2020.1822960>

CHEN, X. et al. Coagulopathy is a major extrapulmonary risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 with type 2 diabetes. **Bmj Open Diabetes Research & Care**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 001851, nov. 2020. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001851>

CHEN, Y. et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. **Molecular Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 1, 29 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10020-020-00230>

FRIEDRICH, M. S. et al. Coronavirus-induced coagulopathy during the course of disease. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 12, p. 0243409, 17 dez. 2020. PublicLibrary of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243409>

GOSHUA, G. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. **The Lancet Haematology**, [S.L.], v. 7, n. 8, p. 575-582, ago. 2020. Elsevier BV [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30216-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30216-7)

HELMS, J. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. **Intensive Care Medicine**, [S.L.], v. 46, n. 6, p.

1089-1098, 4 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>

HOECHTER, D.J. et al. Higher procoagulatory potential but lower DIC score in COVID-19 ARDS patients compared to non-COVID-19 ARDS patients. **Thrombosis Research**, [S.L.], v. 196, p. 186-192, dez. 2020. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.030>

HOTTZ, E. D. et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. **Blood**, [S.L.], v. 136, n. 11, p. 1330-1341, 10 set. 2020. American Society of Hematology.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007252>

JIN, X. et al. The values of coagulation function in COVID-19 patients. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 10, p. 0-0, 29 out. 2020. Public Library of Science (PLoS).
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241329>

KHIDER, L. et al. Curative anticoagulation prevents endothelial lesion in COVID-19 patients. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.L.], v. 18, n. 9, p. 2391-2399, 30 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14968>

KHO, J. et al. Pulmonary embolism in COVID-19: clinical characteristics and cardiac implications. **The American Journal of Emergency Medicine**, [S.L.], v. 38, n. 10, p. 2142-2146, out. 2020. Elsevier BV <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.07.054>

LEPPKES, M. et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. **Ebiomedicine**, [S.L.], v. 58, p. 102925, ago. 2020. Elsevier BV
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102925>

LIAO, D. et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. **The Lancet Haematology**, [S.L.], v. 7, n. 9, p. 671-678, set. 2020. Elsevier BV.
[http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30217-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30217-9)

LIU, Y. et al. Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patients with COVID-19. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 825-832, 6 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02174-9>

MANNE, B. K. et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. **Blood**, [S.L.], v. 136, n. 11, p. 1317-1329, 10 set. 2020. American Society of Hematology
<http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007214>.

MARTÍN-ROJAS, R. et al. COVID-19 coagulopathy: an in :depth analysis of the coagulation system. **European Journal of Haematology**, [S.L.], v. 105, n. 6, p. 741-750, 19 ago. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13501>

NICOLAI, L. et al. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy. **Circulation**, [S.L.], v. 142, n. 12, p. 1176-1189, 22 set. 2020. OvidTechnologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.120.048488>

PAWLOWSKI, C. et al. Inference from longitudinal laboratory tests characterizes temporal evolution of COVID-19-associated coagulopathy (CAC). **Elife**, [S.L.], v. 9, 17 ago. 2020. ELife Sciences Publications, Ltd. <http://dx.doi.org/10.7554/elife.59209>

SANTO, Douglas Alexandre do Espírito et al. In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe COVID-19. *Journal Of Thrombosis And Thrombolysis*, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 790-794, 13 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02245-x>

SARDU, C. et al. Implications of ABO blood group in hypertensive patients with covid-19. **Bmc Cardiovascular Disorders**, [S.L.], v. 20, n. 1, 14 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-020-01658-z>

SAYAD, B. et al. Blood coagulation parameters in patients with severe COVID-19 from Kermanshah Province, Islamic Republic of Iran. **Eastern Mediterranean Health Journal**, [S.L.], v. 26, n. 9, p. 999-1004, 1 set. 2020. World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean (WHO/EMRO). <http://dx.doi.org/10.26719/emhj.20.105>

SMADJA, D. M. et al. Angiotensin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. **Angiogenesis**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 611-620, 27 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10456-020-09730-0>

STEFELY, J. A. et al. Marked factor V activity elevation in severe COVID -19 is associated with venous thromboembolism. **American Journal of Hematology**, [S.L.], v. 95, n. 12, p. 1522-1530, 18 set. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25979>

TANG, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 27 abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>

TONG, M. et al. Elevated Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients. **The Journal of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 222, n. 6, p. 894-898, 24 jun. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa349>

WANG, D. et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. **Critical Care**, [S.L.], v. 24, n. 1, 30 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-02895-6>

WANG, J. et al. Thrombo-inflammatory features predicting mortality in patients with COVID-19: the fad-85 score. **Journal of International Medical Research**, [S.L.], v. 48, n. 9, set. 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0300060520955037>

WICHMANN, D. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. **Annals of Internal Medicine**, [S.L.], v. 173, n. 4, p. 268-277, 18 ago. 2020. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/m20-2003>

XU, J. et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from wuhan, china. **Critical Care**, [S.L.], v. 24, n. 1, 6 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03098-9>

YAGHI, S. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. **Stroke**, [S.L.], v. 51, n. 7, p.2002- 2011, jul. 2020. Ovid Technologies (Wolters KluwerHealth). <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.120.030335>

ZHANG, Y. et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, [S.L.], v. 50, n. 3, p. 580-586, 9 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02182-9>

ZHANG, Y. et al. Manifestations of blood coagulation and its relation to clinical outcomes in severe COVID-19 patients: retrospective analysis. **International Journal of Laboratory Hematology**, [S.L.], v. 42, n. 6, p. 766-772, 27 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13273>