**O RISCO TROMBOEMBÓLICO E O USO DE ANTICOAGULANTES NA COVID-19: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

socepis1@gmail.com Sociedade Cearense de Pesquisa e Inovações em Saúde

**Bethânia Silva Barros 1, Guilherme Cotomacci 2**

1,2 Faculdade de Medicina, Universidade Nove de Julho, Guarulhos-SP. bethaniabarross@gmail.com, g.cotomacci@uni9.pro.br

**INTRODUÇÃO:** A Doença de Coronavírus-2019 (COVID-19), doença respiratória viral causada pelo Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus-2 (SARS-CoV-2), pode predispor o desenvolvimento de distúrbios trombóticos. **OBJETIVO:** Descrever os principais parâmetros de coagulação sanguínea em pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2. **MÉTODOS:** Este trabalho é uma Revisão Narrativa feita via PubMed e medRxiv em julho de 2020. O período de abrangência do estudo foi de 2018-2020, os descritores utilizados foram: “*SARS-CoV-2*”, “*COVID-19*”, “*thrombosis*” e “*hypercoagulability*”, juntamente com os operadores booleanos “AND” e “OR”. Os critérios de elegibilidade foram os artigos de maior relevância acadêmica e disponíveis na íntegra nos idiomas português e inglês. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A coagulopatia na infecção grave por COVID-19 é semelhante à induzida pela sepse caracterizando-se por coagulação intravascular disseminada (CIVD) e microangiopatia trombótica, sendo as respostas imunes desreguladas feitas por citocinas inflamatórias, morte celular de linfócitos, hipóxia e dano endotelial os principais fatores envolvidos no desenvolvimento de trombos. A apresentação clínica da trombopatia associada ao COVID-19 é a alteração nos biomarcadores hemostáticos representados pelo aumento no dímero D e nos produtos de degradação de fibrina e fibrinogênio, indicando que a essência da coagulopatia é a formação maciça de fibrina, sendo o D-dímero o principal marcador precoce da evolução dos pacientes ao estágio considerado grave da doença. A terapia anticoagulante, especialmente com o uso de heparina não fracionada e seus derivados de baixo peso molecular, tem sido associada à redução da mortalidade em pacientes acometidos em estágio severo. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que o processo inflamatório grave pode gerar um quadro de hipercoagulabilidade e tromboembolismo. Além disso, os elevados níveis de Dímero-D apoiam a profilaxia antitrombótica com o uso da Heparina.

**Palavras-chave/Descritores:** SARS-CoV-2. Trombose. Hipercoagulabilidade. COVID-19.

**Área Temática:** Tema Livre

1. **INTRODUÇÃO**

A síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é responsável pelo surto de pandemia em todo o mundo. A condição clínica associada à infecção foi denominada COVID-19. O principal desafio clínico associado ao COVID-19 é a pneumonia intersticial grave, frequentemente fatal (LI et al., 2020). O estado inflamatório grave decorrente da infecção leva a um grave distúrbio da hemostasia, normalmente observado em pacientes com sepse, e tem sido descrito como um estado de coagulação intravascular disseminada aguda (DIC), com base na contagem de plaquetas diminuída, protrombina prolongada e tempo de tromboplastina parcial ativada (PT/APTT), aumento de produtos de degradação de fibrina, como o dímero D, bem como baixo fibrinogênio (HELMS et al., 2020).

As Autópsias Minimamente Invasivas (AMI), feitas em pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, indicaram mortes causadas por distúrbios trombolíticos, podendo ser o principal causa da mortalidade em casos graves da doença (WICHMANN et al., 2020; YAO et al., 2020).

Assim, observa-se que a COVID-19 pode predispor a doenças tromboembólicas venosas e arteriais devido a inflamação excessiva, hipóxia, imobilização e coagulação intravascular difusa (DIC) (BIKDELI et al., 2020). O conhecimento preciso da incidência de complicações trombóticas em pacientes com essa doença é importante para a tomada de decisões em relação à intensidade da tromboprofilaxia, especialmente, em pacientes submetidos à unidade de terapia intensiva (UTI) que apresentam o maior risco trombótico (KLOK et al., 2020).

Portanto, o objetivo deste estudo é descrever os principais parâmetros de coagulação sanguínea em pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2, abordando seu papel na previsão da progressão da doença e a função dos anticoagulantes na prevenção e tratamento.

1. **METODOLOGIA**

Trata-se de uma Revisão Narrativa dos artigos científicos indexados na MEDLINE, com interface PubMed. Também foram revisados os manuscritos em um servidor de pré-impressão (MedRxiv), a fim de acomodar a natureza em rápida evolução das informações e a preocupação com o atraso entre a conclusão dos estudos e sua publicação, sendo a data da última pesquisa: 20 de julho de 2020. O período de abrangência do estudo foi de 2018-2020, os descritores utilizados foram: “*SARS-CoV-2*”, “*COVID-19*”, “*thrombosis*” e “*hypercoagulability*”, juntamente com os operadores booleanos “AND” e “OR”. Os critérios de elegibilidade foram os artigos de maior relevância acadêmica e disponíveis na íntegra nos idiomas português e inglês. Foram excluídos estudos de metanálises, teses, dissertações, editoriais e artigos de opinião.

1. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram encontrados 165 artigos, sendo excluídos aqueles que não atendiam aos critérios pré-estabelecidos. Assim, ao final, foram selecionados 17 artigos que atendiam ao objetivo do estudo.

O COVID-19 é, frequentemente, complicado por coagulopatia, que pode levar a DIC e várias complicações tromboembólicas (KERBIKOV et al., 2020; MAGRO et al., 2020). NAHUM et al., 2020, relataram alta prevalência de Trombose Venosa Profunda (TVP) em pacientes críticos com COVID-19. Além disso, um estudo post-mortem de pacientes falecidos por COVID-19 foram observados em 87% dos casos trombos de plaquetas-fibrina em pequenos vasos arteriais (CARSANA et al., 2020).

Os processos de formação de coágulos consistem nos seguintes componentes principais: lesão endotelial, ativação plaquetária, ativação de fatores de coagulação plasmática e fibrinólise (KALINSKAYA et al., 2020). Estudos demonstraram que os valores de antitrombina em pacientes com COVID-19 foram menores, enquanto os valores de dímero-D, produtos de degradação de fibrina e fibrinogênio foram maiores do que em uma população saudável de controle (HELMS et al., 2020; KLOK et al., 2020).

O dano do pulmão e outros tecidos, incluindo miocárdio, juntamente com a ativação de macrófagos e particularmente a liberação de citocinas leva à liberação maciça de fator tecidual que desencadeia plasma coagulação (KALINSKAYA et al., 2020). Além disso, a hipoxemia profunda nos capilares pulmonares pode resultar em vasoconstrição, reduzindo o fluxo sanguíneo e promovendo a oclusão vascular. A hipoxemia também induz a ativação de fatores induzíveis à hipóxia (HELMS et al., 2020).

Além disso, a progressão gradual da gravidade da doença foi refletida pelo aumento dos valores do dímero D e do fibrinogênio, que indicam um estado de hiperfibrinólise. Esses achados apoiam o entendimento de que o desenvolvimento de coagulopatia por DIC, pode não ser tão raro em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 e que seu início pode influenciar desfavoravelmente o curso clínico (HAN et al., 2020; PANIGADA et al., 2020; ZHANG et al., 2020).

A terapia anticoagulante, especialmente com o uso de heparina não fracionada e seus derivados de baixo peso molecular, tem sido associada à redução da mortalidade em pacientes acometidos em estágio severo (TANG et al., 2020).

Segundo CUI et al., 2020, após o recebimento da terapia anticoagulante, o nível do dímero D diminuiu gradualmente, o que significa que o dímero D não pode apenas prever trombose, mas também monitorar a eficácia dos anticoagulantes.

É necessário, portanto, o monitoramento rotineiro dos testes de hemostasia para o estabelecimento de uma estratégia terapêutica precisa e a prevenção da progressão da doença, até a morte (HAN et al., 2020; NASCIMENTO et al., 2020).

1. **CONCLUSÃO**

Em conclusão, o SARS-CoV-2 ativa a resposta inflamatória e induz a formação de trombos. No momento, especialistas sugerem um tratamento com anticoagulante para pacientes que pré-disponham a formação de trombos (dímero-D elevado, prolongamento de tempo de protrombina e aumento dos níveis plasmáticos de fragmentos da fibrina) (HELMS et al., 2020; NAHUM et al., 2020; TANG et al., 2020). Assim, é necessário um olhar atento aos indicadores de risco tromboembólico, para o início de um tratamento precoce, a fim de que esses resultados contribuam para a prevenção, diagnóstico e tratamento do tromboembolismo.

1. **REFERÊNCIAS**

BIKDELI, Behnood et al. 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**, v. 75, n. 23, p. 2950-2973, 2020.

CARSANA, Luca et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. **The Lancet Infectious Diseases**, 2020.

CUI, Songping et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 2020.

HAN, Huan et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 1, n. ahead-of-print, 2020.

HELMS, Julie et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. **Intensive care medicine**, p. 1-10, 2020.

KALINSKAYA, Anna et al. Dynamics of coagulopathy in patients with different COVID-19 severity. **medRxiv**, 2020.

KERBIKOV, Oleg B. et al. High Incidence of Venous Thrombosis in Patients with Moderate to Severe COVID-19. **medRxiv**, 2020.

KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis research**, 2020.

LI, Qun et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. **New England Journal of Medicine**, 2020.

MAGRO, Cynthia et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. **Translational Research**, 2020.

NAHUM, Julien et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Network Open**, v. 3, n. 5, p. e2010478-e2010478, 2020.

NASCIMENTO, Jorge Henrique Paiter et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 829-833, 2020.

PANIGADA, Mauro et al. Hypercoagulability of COVID‐19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 2020.

TANG, Ning et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020.

WICHMANN, Dominic et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. **Annals of internal medicine**, 2020.

YAO, X. H. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. **Zhonghua bing li xue za zhi Chinese journal of pathology**, v. 49, p. E009-E009, 2020.

ZHANG, Litao et al. D‐dimer levels on admission to predict in‐hospital mortality in patients with Covid‐19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 6, p. 1324-1329, 2020.