



## RELAÇÃO ENTRE COVID-19 E EVENTOS TROMBÓTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

## RELATION BETWEEN COVID-19 AND THROMBOTIC EVENTS: A LITERATURE REVIEW

Vinícius Ferreira Chagas<sup>1</sup>  
Sérgio Augusto Oliveira Filho<sup>1</sup>  
Rodrigo Ventura Rodrigues<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmicos do Curso de Medicina – Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos

<sup>2</sup> Docente do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (Orientador)

**RESUMO: Introdução:** o vírus SARS-CoV-2 é o causador da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) e da pandemia que o mundo enfrenta atualmente. O vírus entra nas células via receptores da ECA2 (enzima conversora de angiotensina tipo 2) e, por meio de mecanismos patológicos, causa uma hiperinflamação e hipercoagulabilidade, aumentando os riscos dos pacientes a terem algum tipo de evento trombótico que possa a vir piorar os quadros e prognósticos. **Metodologia:** o presente estudo pautou-se na revisão de literatura de artigos obtidos nas plataformas SciElo, PubMed e UpToDate. Foram considerados estudos entre os anos de 2019 e 2021 escritos em língua inglesa ou portuguesa. Os descritores de saúde utilizados foram “COVID-19”, “eventos trombóticos” e “SARS-CoV-2”. **Resultados:** a amostra final das literaturas encontradas foi de 14 trabalhos válidos para a discussão. **Discussão:** ao infectar uma célula, o vírus faz com que haja cada vez menos quantidade de ECA2 circulante no organismo e, conseqüentemente, menos angiotensina 1-9 e angiotensina 1-7 e mais angiotensina II. Os efeitos deletérios do excesso desse peptídeo no organismo fazem com que haja intensa reação de efeitos hipertensores, inflamatórios e também com que ocorra uma maior ativação da cascata de coagulação. O tratamento ainda é muito discutido, principalmente sobre a questão do uso de anticoagulantes como profilaxia visto o risco de hemorragias. **Considerações finais:** Diversos autores discutem o uso de medicações anticoagulantes em pacientes infectados antes e durante as complicações trombóticas, mas, infelizmente, não há ainda uma boa quantidade de estudos que fundamentem um tratamento específico e com boa eficácia.

**Palavras-chave:** COVID-19. Eventos trombóticos. SARS-CoV-2.

**ABSTRACT: Introduction:** The SARS-CoV-2 virus is the cause of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) and the pandemic that the world is currently facing.

The virus enters cells via ACE2 receptors (angiotensin-converting enzyme type 2) and, through pathological mechanisms, causes hyperinflammation and hypercoagulability, increasing the risk of patients having some type of thrombotic event that may worsen the condition and predictions. **Methodology:** the present study was based on the literature review of articles obtained on SciElo, PubMed and UpToDate platforms. Studies between the years 2019 and 2021 were considered written in English or Portuguese. The health descriptors used were “COVID-19”, “thrombotic events” and “SARS-CoV-2”. **Results:** the final sample of literature found was 14 works valid for discussion. **Discussion:** when infecting a cell, the virus causes less and less ACE2 circulating in the body and, consequently, less angiotensin 1-9 and angiotensin 1-7 and more angiotensin II. The deleterious effects of excess of this peptide in the body cause an intense reaction of hypertensive, inflammatory effects and also a greater activation of the coagulation cascade. Treatment is still widely discussed, especially on the issue of using anticoagulants as prophylaxis given the risk of bleeding. **Final considerations:** Several authors discuss the use of anticoagulant medications in infected patients before and during thrombotic complications, but, unfortunately, there are not yet a good number of studies that support a specific and effective treatment.

**Keywords:** COVID-19. Thrombotic events. SARS-CoV-2.

## 1 INTRODUÇÃO

COVID-19, a sigla para Coronavirus disease 2019 (em tradução, “doença do coronavírus 2019”), é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, ou, em tradução literal, “síndrome aguda respiratória aguda grave de coronavírus 2”) e é responsável por uma das maiores crises na saúde mundialmente. Os sintomas mais comumente relatados em pacientes incluem falta de ar, tosse seca, fadiga, mialgias, cefaleia, náuseas/vômitos ou diarreia, astenia e febre, sendo a anosmia total ou parcial (com ou sem ageusia) também estreitamente relacionada com a doença (JOFFILY *et al.*, 2020; FILHO, 2020).

De modo resumido, através dos receptores da ECA2 (Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2) – que é amplamente produzida nos pulmões –, o vírus entra na célula, justificando a maior parte da sintomatologia respiratória. Entretanto, em pacientes com COVID-19 também foram identificados quadros sistêmicos como pressão alta, trombose e embolia pulmonar, sugerindo que o vírus se aloje em células endoteliais tendo em vista que estas expressam certa quantidade de ECA (SARDU *et al.*, 2020).

Todavia, nem todos os pacientes evoluem para a forma grave da doença, pois, em infecções virais, quando o indivíduo possui um sistema imunológico adequado e eficiente, a COVID-19 se torna autolimitada (BRANDÃO *et al.*, 2020). A intensa

resposta inflamatória na infecção do SARS-CoV-2, gerada pela ativação do sistema imune, faz com que haja um estado de hiperinflamação, uma ativação plaquetária intensa e uma hipercoagulabilidade que, juntamente com a lesão endotelial, levam o indivíduo à predisposição de eventos trombóticos, assim como analisado por Rudolf Virchow na Tríade de Virchow (BRANDÃO *et al.*, 2020; AMATO, 2020).

Em estudo realizado em Niterói/RJ, verificou-se que os pacientes cuja evolução do quadro da infecção foi pior, são os mesmos que possuem altos riscos de eventos tromboembólicos como acidente vascular encefálico (AVE), tromboembolismo pulmonar (TEP), acidente isquêmico transitório (AIT), entre outros, segundo o escore CHA2DS2-VASc (SÁ *et al.*, 2013; REIS; LIMA, 2020; CUFFE, 2020).

Portanto, o presente estudo tem o objetivo de realizar uma revisão de literatura entre os trabalhos que abrangem a relação entre COVID-19 e eventos trombóticos nos pacientes infectado. Justifica-se pela urgência da necessidade de mais estudos voltados para tal temática, visto que a associação entre trombose e a doença do coronavírus podem acarretar em quadros gravíssimos para os pacientes, com sequelas para a vida toda.

## 2 METODOLOGIA

O presente trabalho constitui-se na busca de artigos científicos que abranjam a temática da relação da COVID-19 com a ocorrência de eventos trombóticos. Foram utilizadas as seguintes bases de dados para busca dos trabalhos: SciElo, PubMed e UpToDate. Como descritores, os termos utilizados foram: “COVID-19”, “Trombose” e “SARS-CoV-2” e considerados: livros e documentos, triagens clínicas, meta-análises, ensaios de controle randomizados, revisões e outras revisões sistemáticas.

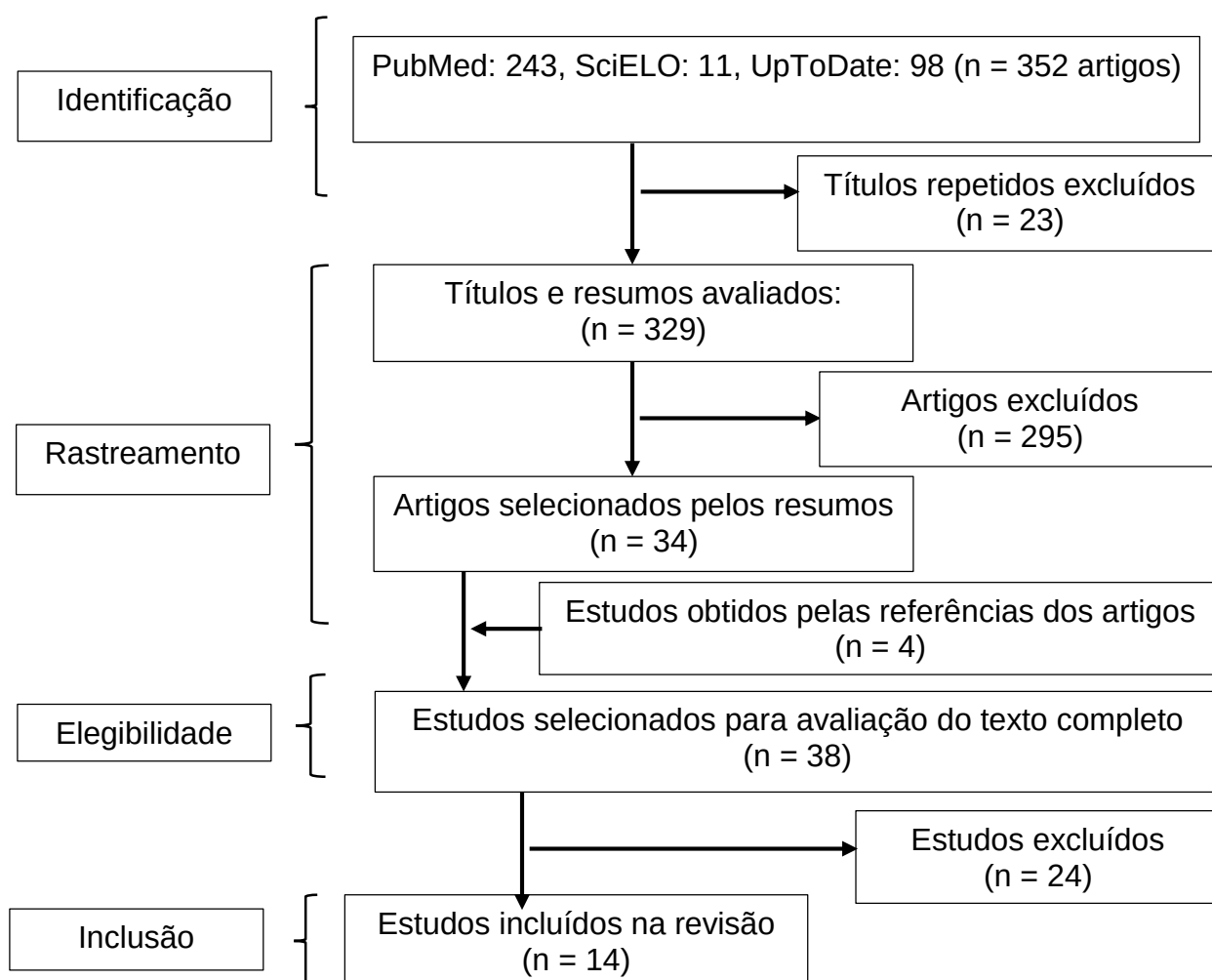
A busca dos artigos foi realizada entre os dias 15 de janeiro e 28 de fevereiro de forma independente pelos pesquisadores envolvidos por meio de financiamento próprio. Como critérios de inclusão, foram considerados: estudos que avaliaram a 4 relação entre COVID-19 e eventos trombóticos; estudos publicados no período entre os anos de 2019 a 2021; escritos em língua inglesa ou portuguesa.

Foi realizada uma tabela para melhor análise e extração dos dados, onde foram registrados: ano de publicação, título, autores, ano, objetivos das pesquisas e principais resultados.

Para melhor análise dos artigos, foi utilizado o método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review), que auxilia os autores a ter uma melhor visão dos dados obtidos (MOHER *et al.*, 2009).

No total, foram encontrados 352 artigos com os descritores propostos, todavia, após leitura e avaliação, totalizaram-se 14 trabalhos válidos para discussão. O resumo dos estágios do processo de seleção e separação dos artigos envolvidos está estabelecido na Figura 1 deste trabalho.

**Figura 1** – Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre excesso de peso e alterações na composição nutricional do leite materno



Fonte: elaborado pelos autores

### 3 RESULTADOS

Obteve-se um total de 14 artigos válidos para a presente pesquisa a partir da busca prévia realizada entre os trabalhos acerca do assunto. No quadro sinóptico (Quadro 1) construído, é possível identificar os autores, títulos, ano, objetivos e principais resultados considerados para a revisão.

**Quadro 1** – Apresentação da síntese dos artigos incluídos na revisão de literatura. Autores/Título/Ano/Objetivos/Resultados

| Autores/Título (Ano)                                                                                                                                                                     | Objetivos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Principais resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AL-SAMKARI, Hanny <i>et al.</i> COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection (2020)                                                          | O estudo retrospectivo e multicêntrico descreve a taxa e a severidade de complicações hemostáticas e trombóticas de 400 pacientes admitidos em hospitais com COVID-19 (144 em estado crítico) recebendo principalmente anticoagulação profilática em doses padrão.                                                                                                             | Os níveis de velocidade de sedimentação de eritrócitos, proteína C-reativa, fibrinogênio, ferritina e procalcitonina estavam mais aumentados em pacientes com complicações trombóticas do que os sem. Uma coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia clinicamente relevante e uma redução de fibrinogênio eram raros e associados a manifestações hemorrágicas significativas.                                                                        |
| BIKDELI, Behnood <i>et al.</i> COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and FollowUp: JACC State-of-the-Art Review (2020) | Os autores revisam o atual entendimento da patogenia, epidemiologia, tratamento e resultados de pacientes com COVID-19 que desenvolveram trombose venosa ou arterial daqueles com doenças trombóticas pré-existentes que desenvolveram a infecção por coronavírus, ou aqueles que precisam de prevenção ou cuidados para sua doença trombótica durante a pandemia de COVID-19. | Em suma, ainda é necessária a obtenção de mais dados e de melhores qualidades para ter total entendimento de como a COVID-19 e eventos trombóticos interagem. As doenças trombóticas podem ser fatores precedentes ou incidentes de complicações graves em pacientes com COVID-19. É importante que se tenha o uso preventivo e terapêutico de agentes antitrombóticos para tentar evitar a trombose ou outros eventos hemorrágicos nos pacientes de alto risco. |

|                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>BRANDÃO, Simone Cristina Soares <i>et al.</i> COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica (2020)</p> | <p>Discutir sobre a interação entre a COVID-19, a imunidade, o endotélio e a coagulação, como também sobre os possíveis aspectos que levam as doenças cardíacas e/ou metabólicas a terem um impacto negativo nos pacientes com COVID19, e, assim, provocar maior reflexão sobre a influência desses fatores na abordagem terapêutica da doença.</p> | <p>A imunopatologia da COVID-19 parece compartilhar o mesmo receptor TLR4 das DCV e síndrome metabólica. Talvez a ativação inapropriada desse receptor seja o fator responsável pela resposta imune exacerbada ao SARS-CoV-2 evidenciada em pacientes com a forma grave da doença. Em resumo, enquanto aguardamos a vacina, talvez o melhor tratamento para a COVID-19 seja aquele que englobe terapias que melhoram as condições cardiovasculares e metabólicas dos pacientes, além de medicações que reduzam a replicação viral, a hiperinflamação e o risco de trombose.</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                      |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>CASELLA, Ivan Benaduce. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARSCoV-2 (2020)</p> | <p>Apresentar as teorias e evidências científicas acerca da fisiopatologia dos processos trombóticos associados à infecção pelo SARSCoV-2.</p> | <p>As evidências atuais indicam que existe uma expressiva incidência de eventos trombóticos clinicamente relevantes associados à infecção pelo SARS-CoV-2. A compreensão dos processos fisiopatológicos que resultam em tais fenômenos trombóticos ainda é incompleta. Também, a relação de causa e efeito entre eventos trombóticos e a gravidade da infecção pelo SARSCoV-2 ainda precisa ser mais bem compreendida. Não está claro se são os pacientes com maior resposta trombótica que apresentam os quadros clínicos mais severos ou se o processo é sequencialmente oposto, em que os casos clinicamente mais graves resultam em maior incidência de eventos trombóticos.</p> |
| <p>GOMES, L.N.L <i>et al.</i> COVID-19 e sua relação com o desenvolvimento da trombose (2020)</p>    | <p>Analisar a correlação da COVID-19 e problemas relacionados a hemostasia, e consequentemente o desenvolvimento da trombose.</p>              | <p>O risco para o desenvolvimento da trombose está intrinsecamente associado a COVID-19, podendo ser evidenciada em vários estudos, onde autores relatam a afinidade do novo coronavírus sob células pulmonares, o que induz à inflamação e consequentemente a formação de trombose neste local, podendo ser elucidado por meio da realização de alguns exames laboratoriais e exames de imagem.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HELMS, Julie <i>et al.</i> High risk of thrombosis in patients with severe SARSCoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study (2020)    | Avaliar o risco trombótico em pacientes com COVID-19 que estejam em estado grave.                                                                          | Foram incluídos 150 pacientes no estudo, sendo 64 diagnosticados com eventos trombóticos clinicamente relevantes. Destes eventos, 16,7% foram tromboembolismo pulmonar.                                                                                                                                                                                                          |
| HOFFMANN, Markus <i>et al.</i> SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor (2020) | Demonstrar que o vírus SARS-CoV-2 utiliza os receptores ECA2 e a serina protease TMPRSS2 (Spike) para entrar nas células                                   | Os resultados revelam importantes semelhanças entre as infecções por SARS-CoV-2 e SARS-CoV e identifica um potencial alvo para utilização de antivirais como intervenção.                                                                                                                                                                                                        |
| KLOK F.A. <i>et al.</i> Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID19 (2020)                                 | Analisar a incidência de complicações trombóticas em pacientes de COVID-19 que estejam em estado grave internatos em UTIs (Unidades de Terapia Intensiva). | A incidência de 31% de complicações trombóticas em pacientes de UTI com COVID-19 é consideravelmente alta. Os achados reforçam a recomendação de aplicar estritamente medicações profiláticas antitrombóticas em todos os pacientes admitidos em UTIs, assim como aumentar a dose para aqueles que já fazem uso da medicação profilática mesmo sem ainda evidências randomizadas |

|                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>MAGRO, Cynthia <i>et al.</i> Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases (2020)</p> | <p>Examinar o tecido da pele e do pulmão de cinco pacientes com COVID-19 em estado grave, caracterizado por insuficiência respiratória (n = 5) e erupção cutânea purpúrica (n = 3)</p> | <p>Utilizando biópsias e autópsias pulmonares e cutâneas, obteve-se que os pacientes contaminados com SARS-CoV-2 que evoluíram para quadros graves sofreram algum tipo de injúria trombótica microvascular. Esta, mediada pela ativação das vias do sistema complemento e de um estado pró-coagulante associado.</p>                                                                                                                                                              |
| <p>NASCIMENTO, Jorge Henrique Paiter <i>et al.</i> COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica (2020)</p>                                     | <p>Descrever o ponto de vista de médicos sobre o estado de hipercoagulabilidade e as medidas terapêuticas aplicadas em pacientes com COVID-19</p>                                      | <p>São necessários mais estudos, sobretudo prospectivos, para melhor fundamentar a indicação da terapia anticoagulante em pacientes críticos infectados pelo novo coronavírus. O possível benefício de se reduzir o estado de hipercoagulabilidade deve ser balanceado com o risco de sangramento. É possível que a terapêutica anticoagulante seja mais benéfica quando iniciada na fase pré-trombótica do que nos quadros avançados, quando o risco de sangramento é maior.</p> |

|                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>RAMOS, Roberta Pulcheri;<br/>OTAARAKAKI, Jaquelina Sonoe.<br/>Trombose e anticoagulação na COVID-19 (2020)</p>                                                                     | <p>Instigar e refletir sobre a necessidade de tratamentos e prognósticos eficientes relacionados à trombose e anticoagulação na COVID-19</p>           | <p>Até a presente data, a melhor conduta em pacientes com COVID19 é reforçar as medidas indicadas para doenças com elevado risco trombótico: realizar trombopprofilaxia habitual em todos os pacientes hospitalizados e aumentar a vigilância e a suspeita clínica, especialmente naqueles com alterações de trocas gasosas desproporcionais à inflamação sistêmica e aos achados radiológicos. Enquanto aguardamos os resultados dos ensaios clínicos de doses aumentadas de anticoagulantes nessa doença, recomendamos maior vigilância e rastreamento na presença de fatores de risco adicionais, como no uso de ventilação mecânica.</p> |
| <p>SARDU, Celestino <i>et al.</i> Is COVID-19 an Endothelial Disease? Clinical and Basic Evidence (2020)</p>                                                                          | <p>Relatar evidências clínicas e pré-clínicas que sustentam a hipótese de que o endotélio é um órgão-alvo chave do COVID-19</p>                        | <p>A disfunção endotelial é uma característica comum da hipertensão, diabetes e trombose, que são achados clínicos críticos em pacientes com COVID-19 e que podem influenciar na gravidade da doença.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>XIAO, Li; SAKAGAMI, Hiroshi; MIWA, Nobuhiko. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID19: Demon or Angel? (2020)</p> | <p>Explicar a função da ECA2 na patogênese de condições severas e graves da COVID-19 e discutir estratégias favoráveis para controlar essa doença.</p> | <p>A ECA2 desempenha papéis essenciais na entrada da célula SARS-CoV-2 e tem impacto no progresso e prognóstico de condições graves e críticas de COVID-19. A regulação das enzimas relacionadas à ECA2 e da ingestão de aminoácidos seria desejável para o controle da doença.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                                                                            |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ZHANG, Li <i>et al.</i> Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China (2020) | Investigar trombose venosa profunda em pacientes hospitalizados com COVID-19. | Em 143 pacientes hospitalizados com a infecção, 66 desenvolveram TVP de extremidades inferiores. Em comparação com os pacientes que não tiveram TVP, os pacientes com TVP eram mais velhos e tinham um índice de oxigenação mais baixo, uma taxa mais alta de lesão cardíaca e pior prognóstico, incluindo uma proporção elevada de mortes. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Fonte: elaborado pelos autores.

#### 4 DISCUSSÕES

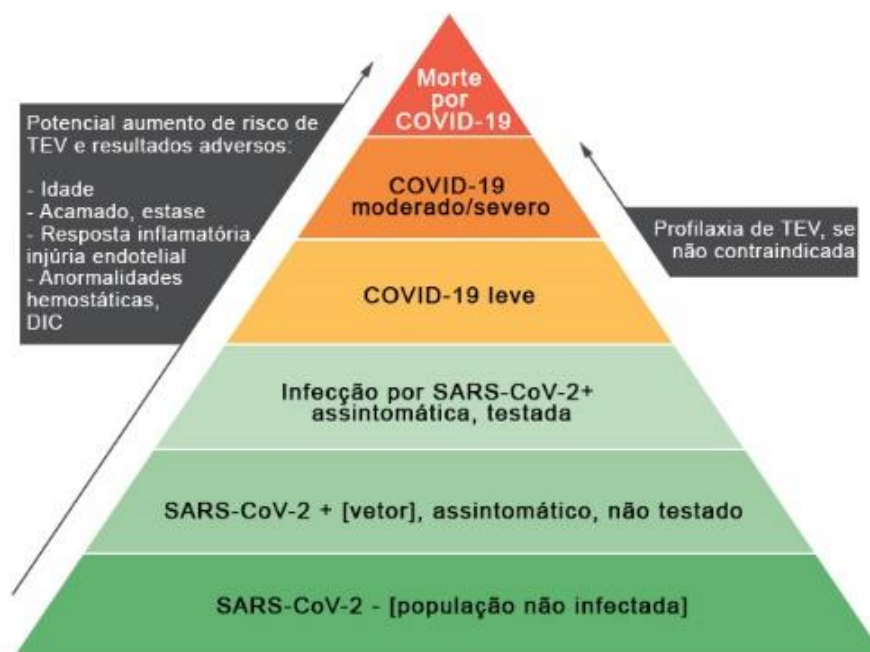
Assim como afirma Gomes *et al.* (2020), a COVID-19 está estreitamente relacionado com a ocorrência de eventos trombóticos nos pacientes infectados. A doença se dá por meio da entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células via receptores da ECA2 e, ao fazer isso, resulta na morte dessas partículas. A enzima conversora de angiotensina tipo 2 tem papel de converter a angiotensina I (AI) em angiotensina 1-9 e a angiotensina II (AII) em angiotensina 1-7. Esses metabólitos têm efeitos vasodilatadores e anti-inflamatórios, ou seja, eles antagonizam os efeitos da AII (aumento da atividade simpática, vasoconstrição, aumento da reabsorção de água e sal, liberação de aldosterona, liberação de vasopressina e inflamação) (HOFFMANN *et al.*, 2020; XIAO; SAKAGAMI; MIWA, 2020).

Ao ter as células com receptores de ECA2 circulantes em menor quantidade, a taxa de AII no sangue se eleva, tendo prevalência sobre a vasodilatação da angiotensina 1-9 e angiotensina 1-7, ou seja, haverá mais efeitos hipertensores, efeitos inflamatórios e maior ativação da cascata de coagulação. O organismo tem dificuldade em compensar tal cascata por ela ser ativada por diversas vias e ter múltiplos estímulos de origens distintas, levando a uma baixa quantidade de proteínas anticoagulantes e à inibição do sistema fibrinolítico (CASELLA, 2020).

Zhang *et al.* (2020) e Helms *et al.* (2020), em seus trabalhos, identificaram maior ocorrência de eventos trombóticos (tanto venosos quanto arteriais) em pacientes com COVID-19. O primeiro, em Wuhan (China), realizou uma pesquisa com 143 pacientes hospitalizados, obtendo um número de 66 dos infectados que evoluíram com trombose venosa profunda (TVP). Comparando os pacientes que não evoluíram com TVP com os que desenvolveram a complicação, 23 destes foram a óbito versus 9 daqueles. Os pacientes com TVP possuíam mais comorbidades cardíacas e possuíam maior faixa etária. Já no estudo de Helms *et al.* (2020), 150 pacientes internados com COVID-19 foram acompanhados, tendo 64 apresentado algum tipo de evento trombótico relevante (tromboembolismo pulmonar foi o mais comum). Tais dados entram em concordância com o estudo de Magro *et al.* (2020), em que os pesquisadores identificaram – em biópsias e autópsias de 5 pacientes infectados pelo 10 vírus que evoluíram para quadros graves – algum nível de injúria trombótica microvascular.

Acrescentando ao estudo de Zhang *et al.* (2020), Bikdeli *et al.* (2020) afirmaram que a presença de comorbidades prévias em pacientes internados com COVID-19 pode ser um dos fatores principais para o agravamento dos quadros, defendendo e elencando a necessidade do uso de profilaxia para tromboembolismo venoso (TEV) de acordo com o grau da infecção, como mostrado na Figura 2. Nela, os autores mostram a variabilidade das taxas populacionais diferentes da infecção e as taxas distintas de letalidade em várias regiões e países. Uma faixa etária mais elevada, pacientes acamados (em estase), pacientes com DIC (coagulação intravascular disseminada) e com respostas inflamatórias são as situações mais comuns presentes na contribuição para eventos trombóticos ou outros efeitos adversos.

**Figura 2** – Variabilidade em recursos e estratégias de teste e na contração de COVID19 após exposição ao SARS-CoV-2



Fonte: Bikdeli *et al.* p. 2955 (2020), tradução literal pelos autores

Klok *et al.* (2020) também abrangem a questão da relação de eventos trombóticos com COVID-19, revelando que, entre os 184 pacientes internados em UTIs, 31% apresentaram alguma complicação trombótica. Corroborando com as ideias de Klol *et al.* (2020) sobre a importância da vigilância para riscos trombóticos. Fonte: adaptado de Bikdeli *et al.*, p. 2955 (2020) 11 acima do foco somente do tratamento agudo, Ramos e Ota-Arakaki (2020) dão ênfase na necessidade de realizar trombopprofilaxia habitual em todos os pacientes infectados com COVID-19 que estejam internados, assim como também aumentar os cuidados e cautelas sobre eles.

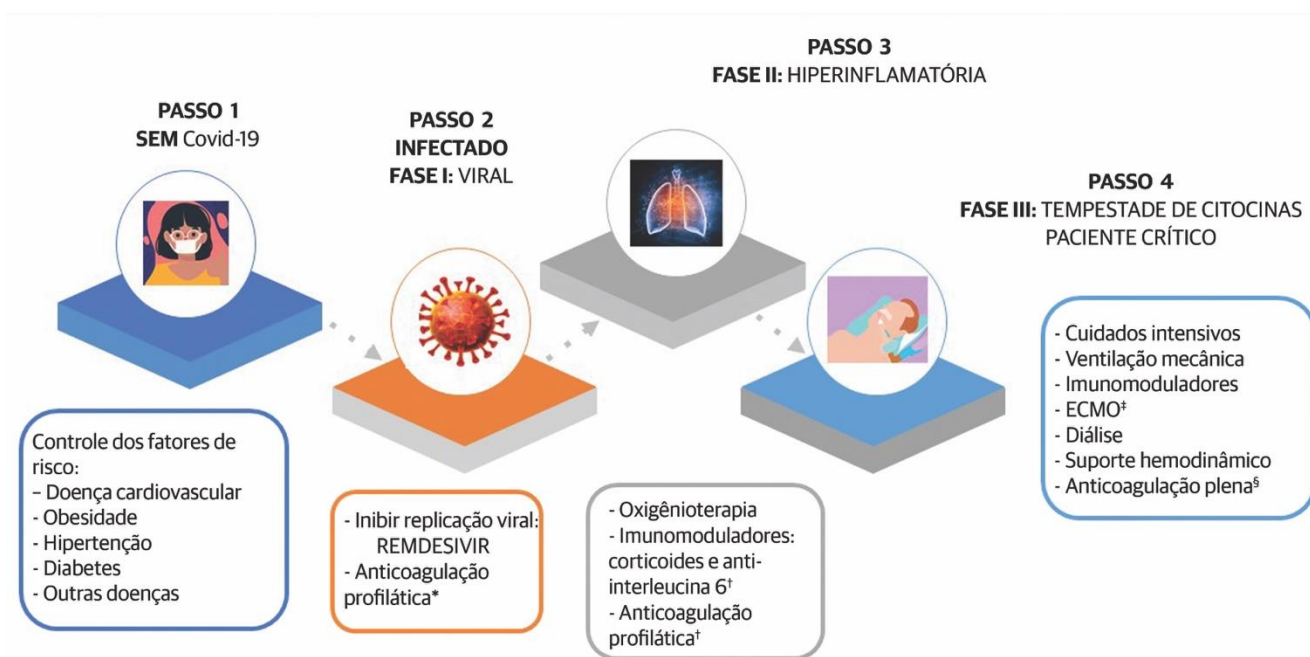
Nascimento *et al.* (2020) também defendem que uma terapia anticoagulante pré-trombótica tenha mais efeitos benéficos para os pacientes infectados, mas que, para isso, deve-se antes individualizar cada paciente e balancear os riscos de sangramento na tentativa de diminuir a hipercoagulabilidade, pois como também foi elencado pelos autores Al-Samkari *et al.* (2020), hemorragias são uma causa significativa de mortalidade na COVID-19. Mesmo assim, os pesquisadores afirmam que há a necessidade de mais estudos prospectivos para que se haja uma boa fundamentação antes de realizar qualquer tratamento relacionado. Nos dias de hoje, pacientes que apresentam dímero-D elevado, tempo de protrombina elevado e níveis

de fragmentos de fibrina elevados no sangue, ou seja, um fenótipo pró-trombótico, são indicados para serem suscetíveis a terapias anticoagulantes (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Abordando também sobre o tratamento em diferentes etapas da doença, Brandão *et al.* (2020) organizaram estratégias de tratamento, como mostra a Figura 3. Na ilustração, tem-se que no primeiro passo o controle dos fatores de risco para o paciente (doenças cardiovasculares [DCV], obesidade, hipertensão, diabetes e outras doenças cardíacas ou metabólicas). Quando o paciente já está infectado, como passo 2, numa primeira fase tem-se objetivo de inibir a replicação viral e fazer uma anticoagulação profilática, todavia, que ainda está sob estudos. Numa fase hiperinflamatória faz-se oxigenioterapia, utiliza-se imunomoduladores e continua a anticoagulação profilática. Quando o paciente está na terceira fase, com a “tempestade” de citocinas, ou seja, crítico, os cuidados são intensivos, com uso de ventilação mecânica, imunomoduladores, ECMO (circulação por membrana extracorpórea), diálise, suporte hemodinâmico e anticoagulação plena quando há TEV, TVP ou TEP.

Mesmo com propostas de tratamento e intervenções medicamentosas, manter o controle de outras comorbidades cardiovasculares ou metabólicas é de fundamental importância para que haja uma diminuição de eventos tromboembólicos e, consequentemente, um melhor prognóstico para os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. 12

**Figura 3** – Estratégias de tratamento da COVID-19 de acordo com a fase clínica da doença



Fonte: Brandão *et al.*, p. 7 (2020)

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a fisiopatologia da doença causada pelo SARS-CoV-2 é baseada em uma extensa ativação do sistema inflamatório e, conseqüentemente, do sistema trombótico. Aumentar a vigilância em casos de suspeita clínica é essencial para monitorar um paciente que tenha riscos mais elevados de apresentar algum quadro resultante de trombose.

Em suma, a preocupação com o desenvolvimento de eventos trombóticos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 é extremamente válida e relevante quando pensa-se em se obter um bom prognóstico e resultados positivos, visto que tal complicação pode levar o paciente a óbito ou sequelas pelo resto da vida. Como elencado por Casella *et al.* (2020), ainda muitas explicações e teorias a respeito da total eficácia do tratamento com antitrombóticos e se encontra no campo das hipóteses por falta de estudos multicêntricos, prospectivos e ensaios clínicos de grande relevância, dificultando um bom seguimento para os pacientes com COVID-19 que evoluam com trombose.

## REFERÊNCIAS

AL-SAMKARI, Hanny *et al.* COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Blood** [Internet], v. 136, n. 4, p. 489-500, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492712/>>. Acesso em 19 jan. 2021

AMATO, Alexandre. Tríade de Virchow. **Vascular.pro**, 2020. Disponível em: <<https://vascular.pro/triade-de-virchow/>>. Acesso em 19 jan. 2021

BIKDELI, B. *et al.* COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. **Journal of the American College of Cardiology**, [Internet], v. 75, n. 23, p. 2950-2973, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311448/>>. Acesso em 20 jan. 2021

BRANDÃO, Simone Cristina Soares *et al.* COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **J. Vasc. Bras.**, Porto Alegre, v. 19, e20200131, 2020. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-54492020000100414](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492020000100414)>. Acesso em 19 jan. 2021

CASELLA, Ivan Benaduce. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2, **J. Vasc. Bras.**, Porto Alegre, v. 19, e20200128, 2020. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-54492020000100204](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492020000100204)>. Acesso em 20 jan. 2021

CUFFE, Robert. Coronavírus: Quais as chances de morrer por causa da covid-19. BBC News. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/internacional/51703189>>. Acesso em 19 jan. 2021

FILHO, Alberto Dias. COVID-19: Fisiopatologia, Transmissão, Diagnóstico e Tratamento da Doença de Coronavírus 2019 (Uma Revisão). **FENAD – Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes**, 2020. Disponível em: <<https://fenad.org.br/covid-19-fisiopatologia-transmissao-diagnostico-e-tratamento-dadoenca-de-coronavirus-2019-uma-revisao/>>. Acesso em 18 jan. 2021

GOMES, L.N.L. *et al.* COVID-19 e sua relação com o desenvolvimento da trombose. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, [Internet] v. 42, n. 2, p. 525, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S253113792031172X?via%3Dihub>>. Acesso em 19 jan. 2021

HELMS, Julie *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. **Intensive Care Medicine**, [Internet], v. 46, p. 1089-1098, 2020. Disponível em: <

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06062-x> >. Acesso em 20 jan. 2021

HOFFMANN, Markus *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, [Internet], v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020. Disponível em: <  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>>. Acesso em 20 jan. 2021

JOFFILY, Lucia *et al.* A estreita relação entre perda súbita de olfato e COVID-19. **Braz. j. otorhinolaryngol.** São Paulo, v. 86, n. 5, p. 632-638, 2020. Disponível em <  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/>>. Acesso em 19 jan. 2021

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**, [Internet], v. 220, p. 1-13, 2020. Disponível em: <  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299776/>>. Acesso em 19 jan. 2021

MOHER D. *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. **PLoS Med**, [Internet], v. 6, n. 7, e1000097, 2009. Disponível em: <  
<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>>. Acesso em 19 jan. 2021

NASCIMENTO, Jorge Henrique Paiter *et al.* COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 114, n. 5, p. 829-833. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2020000600829&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020000600829&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 18 jan. 2021

RAMOS, Roberta Pulcheri; OTA-ARAKAKI, Jaqueline Sonoe. Trombose e anticoagulação na COVID-19. **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo, v. 46, n. 4, e20200317, 2020. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132020000400101&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132020000400101&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 18 jan. 2021

REIS, Paulo Eduardo Ocke; LIMA, Marcos Cesar Braga. Podemos atuar preventivamente para evitar que os pacientes portadores de COVID-19 evoluam de forma mais grave?. **J. Vasc. Bras.**, Porto Alegre, v. 19, e, 2020. Disponível em: <  
<https://doi.org/10.1590/1677-5449.200057>>. Acesso em 19 jan. 2021

SÁ, Tiago *et al.* CHADS2 e CHA2DS2VASc como preditores de fonte cardioembólica em prevenção secundária cerebrovascular. **Rev. Port. Cardiol.** [Internet], v. 32, n. 5, p. 373-378, 2013. Disponível em: <  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255113000383?via%3Dihub>>. Acesso em 19 jan. 2021

SARDU, Celestino *et al.* Is COVID-19 an Endothelial Disease? Clinical and Basic Evidence. **Preprints**, [Internet], 2020040204, p.1-26, 2020. Disponível em: < <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0204/v1> >. Acesso em 18 jan. 2021

XIAO, Li; SAKAGAMI, Hiroshi; MIWA, Nobuhiko. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel?. **Viruses**, [Internet], v. 12, n. 5, p. 491-501, 2020. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/5/491/htm> >. Acesso em 20 jan. 2021

ZHANG, Li *et al.* Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. **Circulation**, [Internet], v. 142, n. 2, p. 114-128, 2020. Disponível em: 15 < <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702> >. Acesso em 20 jan. 2021