

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA  
Curso de Medicina

**ASSOCIAÇÃO ENTRE EVENTOS TROMBÓTICOS E PACIENTES INFECTADOS  
PELO SARS-COV-2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Ana Flávia Gonzaga Santos

Ana Luíza Pires Vidal

Lays Vieira Claudio Tangerino

Pedro Augusto Silva Sinimbu

Yasmin Santos Daguer

Anápolis, Goiás  
2021

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA  
Curso de Medicina

**ASSOCIAÇÃO ENTRE EVENTOS TROMBÓTICOS E PACIENTES INFECTADOS  
PELO SARS-COV-2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Revisão sistemática apresentada à disciplina de Iniciação Científica do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA, sob orientação do Prof. Me. Higor Chagas Cardoso.

Anápolis, Goiás  
2021

## RESUMO

A COVID-19 (doença causada pelo coronavírus 2019) é causada pelo SARS-CoV-2 (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2), o qual foi identificado primariamente como causa de pneumonias em Wuhan, na China, ao final de 2019. Outros representantes da família do coronavírus já foram identificados como causadores de doenças respiratórias. O SARS-CoV-2 acarretou fatalidades em seus casos graves com a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), choque séptico e coagulopatias, levando a eventos trombóticos, tanto em sua fase aguda, quanto na fase pós infecciosa. Dentre esses eventos trombóticos, é possível afirmar que a inflamação, com a tempestade de citocinas, e os mecanismos de entrada do vírus na célula contribuem para diminuição de fatores anticoagulantes e aumento de fatores trombogênicos, culminando em estase, lesão endotelial e hipercoagulabilidade. Alguns fatores de risco como, idade, sexo, gestação e cirurgias prévias, associadas a infecção pelo COVID-19, também podem interferir significativamente nos fatores de coagulação. Esta revisão objetiva, portanto, identificar a incidência de complicações trombóticas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Trata-se de uma revisão sistemática conduzida nas bases de dados Medline, Scielo e PubMed, com buscas realizadas entre março e abril de 2020 a partir dos descritores: (thrombosis) AND (coronavírus infections). Foram identificados 2.343 relatos no banco de dados de buscas, sendo 2283 excluídos após aplicação de filtros, sobrando 60 relatos rastreados. Destes, 6 foram duplicados e 42 foram excluídos, sendo 23 por tipo de estudo incorreto, 12 devido ao tema não condizer com o objetivo do trabalho, 4 com resultados inconclusivos e 3 artigos não encontrados na íntegra. Assim, 12 estudos sobram para serem incluídos em síntese qualitativa. A qualidade dos estudos foi medida com a iniciativa de STROBE, sendo que 3 dos 12 artigos (25%) cumpriram todos (100%) dos requisitos. Observou-se unanimidade em relação ao aumento de eventos tromboembólicos em concomitância da COVID-19, principalmente em pacientes submetidos ao mecanismo de circulação extracorporea, indivíduos do sexo masculino, pacientes com idade avançada, mulheres gestantes e naqueles pacientes com comorbidades associadas como hipertensão arterial sistêmica, obesidade e tabagismo. Além disso, os estudos também foram unânimes na percepção de que os anticoagulantes não são suficientes para inibir eventos trombóticos graves. Diante do exposto, foi possível correlacionar eventos tromboembólicos, infecção por SARS-CoV-2 e fatores de risco existentes. Entretanto, são necessários mais estudos para elucidar o manejo correto dos anticoagulantes em pacientes infectados pela COVID-19, acometidos por afecções tromboembólicas.

**Palavras-Chave:** Trombose. Infecções por Coronavirus.

## **ABSTRACT**

COVID-19 (coronavirus 2019 disease) is a disease caused by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), which was identified primarily as a cause of pneumonia in Wuhan, China, at the end of 2019. Other representatives of the coronavirus family have already been identified as causing respiratory diseases. SARS-CoV-2 caused fatalities in its severe cases with acute respiratory distress syndrome (ARDS), septic shock and coagulopathies, leading to thrombotic events, both in its acute phase and in the post-infectious phase. Among these thrombotic events, it is possible to state that inflammation, with the cytokine storm, and the mechanisms of entry of the virus into the cell contribute to a decrease in anticoagulant factors and an increase in thrombogenic factors, culminating in stasis, endothelial injury and hypercoagulability. Some risk factors, such as age, sex, pregnancy and previous surgeries, associated with infection by COVID-19, can also significantly interfere with clotting factors. This review therefore aims to identify the incidence of thrombotic complications in patients infected with SARS-CoV-2. This is a systematic review conducted in the Medline, Scielo and PubMed databases, with searches carried out between March and April 2020 using the descriptors: (thrombosis) AND (coronavirus infections). 2,343 reports were identified in the search database, 2283 of which were excluded after applying filters, leaving 60 tracked reports. Of these, 6 were duplicated and 42 were excluded, 23 by type of study incorrect, 12 due to the theme not matching the objective of the study, 4 with inconclusive results and 3 articles not found in full. Thus, 12 studies were left to be included in a qualitative synthesis. The quality of the studies was measured with the initiative of STROBE, with 3 of the 12 articles (25%) fulfilling all (100%) of the requirements. There was unanimity in relation to the increase in thromboembolic events in concomitance with COVID-19, especially in patients undergoing the extracorporeal circulation mechanism, male subjects, elderly patients, pregnant women and in those patients with associated comorbidities such as systemic arterial hypertension, obesity and smoking. In addition, studies have also been unanimous in the perception that anticoagulants are not sufficient to inhibit serious thrombotic events. Given the above, it was possible to correlate thromboembolic events, SARS-CoV-2 infection and existing risk factors. However, further studies are needed to elucidate the correct management of anticoagulants in patients infected with COVID-19, affected by thromboembolic disorders.

**Key Words:** Thrombosis. Coronavirus Infections.

**ENTREGA DA VERSÃO FINAL  
DO TRABALHO DE CURSO  
PARECER FAVORÁVEL DO ORIENTADOR**

À

**Coordenação de Iniciação Científica**

**Faculdade da Medicina – UniEvangélica**

Eu, Prof(ª) Orientador Hígor Chagas Cardoso venho, respeitosamente, informar a essa Coordenação, que os(as) **academicos(as)** Ana Flávia Gonzaga Santos, Ana Lulza Pires Vidal, Lays Vieira Claudio Tangerino Pedro Augusto Silva Sinimbu, Yasmin Santos Daquer, estão com a versão final do trabalho intitulado \_\_\_\_\_ a seguir em "observações" \_\_\_\_\_ pronta para ser entregue a esta coordenação.

**Observações:**

Título: ASSOCIAÇÃO ENTRE EVENTOS  
TROMBÓTICOS E PACIENTES INFECTADOS PELO  
SARS-COV-2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Anápolis, 18 de junho de 2021.



Professor(a) Orientador(a)

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. REFERENCIAL TEÓRICO	9
2.1 Associação entre COVID-19 e eventos trombóticos	9
2.2 Fisiopatologia da trombose no contexto da COVID-19	9
2.3 Prevalência da COVID-19 quanto ao sexo e idade	10
3. OBJETIVOS	12
3.1 Objetivo primário	12
3.2 Objetivos secundários	12
4. METODOLOGIA	13
4.1 Estratégia de busca	13
4.2 Critérios de inclusão e exclusão dos dados	13
4.3 Avaliação da qualidade dos estudos	13
5. RESULTADOS	15
5.1 Fluxograma	15
5.2 Quadro com os estudos incluídos	15
5.3 Quadro de avaliação de qualidade dos estudos	23
6. DISCUSSÃO	25
7. CONCLUSÃO	27
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
9. ANEXOS	30
Anexo I – Checklist STROBE Adaptado	30

## 1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 (doença causada pelo coronavírus 2019) é causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), o qual foi identificado primariamente como causa de pneumonias em Wuhan, na China, ao final de 2019. Outros representantes da família do coronavírus já foram identificados como causadores de doenças respiratórias (REVZIN *et al.*, 2020). Em 2002, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) causou uma epidemia em 26 países e, em 2012, a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) causou uma epidemia de síndrome respiratória aguda no Oriente Médio. A taxa de mortalidade da doença causada por esses dois vírus anteriores é alta, chegando a 10% nos pacientes acometidos por SARS-CoV e 37% pelos acometidos por MERS, entretanto, a taxa de transmissão do SARS-CoV-2 é incontestavelmente maior, o que levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar estado de pandemia do novo coronavírus em março de 2020 (MIESBACH; MAKRIS, 2020).

O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por partículas virais inaladas que adentram a via respiratória e, ao se ligar à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), infecta células humanas, principalmente em tecido pulmonar, cardíaco e endotelial. Após a infecção, cerca de 80% dos pacientes continuam assintomáticos ou apresentam sintomas leves e moderados, como tosse, febre, cefaléia, dor muscular e dispneia. Já o restante dos pacientes evolui para casos graves, sendo que 4,7% desse grupo progride para doença crítica com desenvolvimento de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), choque séptico e coagulopatias (GÓMEZ-MESA *et al.*, 2021).

Como supracitado, as coagulopatias são complicações frequentes da infecção pelo novo coronavírus. Esse dado, associado com características clínicas, laboratoriais e imagenológicas dos pacientes acometidos pela doença, mostra que a COVID-19 causa um estado de hipercoagulabilidade muito associado com a mortalidade atribuída. Os eventos trombóticos são observados em pacientes críticos tanto na fase aguda quanto na fase pós-infecciosa, além de serem descritos, com menor frequência, em pacientes assintomáticos. O sítio mais propenso a afecções trombóticas no curso da doença é o pulmão, haja vista que 20 a 30% dos pacientes críticos apresentam embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP). No entanto, outros sítios podem sofrer com esse estado hipercoagulante, como o tecido cardíaco, intestinal e cerebral (HANFF *et al.*, 2020).

Em vista da gravidade dos eventos tromboembólicos no contexto da COVID-19, pacientes hospitalizados merecem uma avaliação com dosagem de D-dímero, plaquetas e

fibrinogênio, e mensuração do Tempo de Atividade da Protrombina (TAP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa). Desses achados, os mais comumente associados com alteração hemostática durante a infecção viral seriam a elevação do D-dímero e a trombocitopenia, os quais estão relacionados com maior probabilidade de necessidade de ventilação mecânica, internação em UTI e morte. Outro indicativo de resposta pró-coagulante na COVID-19 é o aumento sérico de interleucina-6 (IL-6), uma citocina pró-inflamatória envolvida na ativação da cascata de coagulação e produção de trombina (GÓMEZ-MESA *et al.*, 2021).

Ademais, características clínicas da doença e condições pré-existentes indicam maior risco de desenvolvimento de trombose, devendo ser, então, consideradas na avaliação do paciente. Fatores como ventilação mecânica, infecção e imobilização relativa aumentam risco para eventos trombóticos e estão presentes em pacientes com COVID-19 (YU *et al.*, 2020). Pessoas do sexo masculino, com idade avançada e com comorbidades são mais propensas a evoluírem para o quadro grave da doença, sendo que a hipertensão arterial sistêmica e a idade avançada são fatores que aumentam a chance de trombose no curso da infecção (MIESBACH; MAKRIS, 2020).

Dado o exposto, o presente trabalho tem por objetivo apresentar a incidência das complicações trombóticas em pacientes portadores da COVID-19, assim como discorrer a respeito dos fatores de risco contribuintes para a ocorrência de tais eventos trombóticos e sobre o manejo terapêutico adotado em diferentes estudos até o momento. Nesse sentido, esta revisão se justifica a partir da necessidade de reunir evidências que corroboram para identificar se há consenso acerca associação entre complicações trombóticas e a infecção pela COVID-19, uma vez que presenciamos, diariamente, inúmeros óbitos provocados por eventos trombóticos relacionados à SARS-CoV-2.



## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Associação entre COVID-19 e eventos trombóticos

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, composto de fita simples de ácido ribonucleico (RNA), pertencente à família *Coronaviridae*. Sua infecção no corpo humano causa uma doença multifacetada, com grande porcentagem de casos assintomáticos até casos graves de disfunção múltipla de órgãos, com característica trombogênica marcante. Pacientes que evoluem com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) apresentam tendência significativa de desenvolverem coagulação intravascular disseminada (CIVD), com formação de microtrombos no leito vascular de vários órgãos. Vários mecanismos específicos pelos quais o novo coronavírus promove quadros trombóticos são propostos e estudados, sendo a fisiopatologia complexa e multifatorial (KATNENI *et al.*, 2020).

### 2.2 Fisiopatologia da trombose no contexto da COVID-19

Estudos sugerem que a própria inflamação causada pela infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) já pende a homeostase para o polo coagulante, entretanto, outros mecanismos específicos podem contribuir para a ocorrência de trombose associada à doença causada por esse vírus. Um dos principais mecanismos envolve o meio de entrada do vírus na célula humana: a proteína Spike da cápsula viral se liga à enzima conversora de angiotensina II (ECA 2) presente, principalmente, nas células da nasofaringe, dos pulmões, dos vasos sanguíneos, do coração e dos rins. Fisiologicamente, essa enzima age convertendo a angiotensina II, que tem efeito vasoconstritor e coagulante, em angiotensina 1-7, com ação vasodilatadora e antitrombótica e diminuindo a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Assim, quando o vírus se liga à ECA 2, diminui a atividade enzimática dessa proteína, levando a uma maior ativação do SRAA e maior formação de angiotensina II, com seus consequentes efeitos trombogênicos, vasoconstritores e pró-inflamatórios (ALI; SPINLER, 2020).

Quanto à inflamação como estímulo trombogênico, a tempestade de citocinas que ocorre na síndrome respiratória na COVID-19 se autoamplifica, levando a uma resposta inflamatória excessiva com intensa deposição de fibrina nos vasos. Além disso, no curso da patologia, é observada uma síndrome de ativação de macrófagos que, por sua vez, ativa a cascata pró-inflamatória, aumentando o risco de trombose. Como resultado, muitas citocinas estão aumentadas e podem ser mensuradas, indicando maior atividade trombogênica, tais como:

fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e as interleucinas 6, 8 e 10 (IL-6, IL-8, IL-10). Dentre essas, a IL-6 apresenta relação direta com maior atividade do fibrinogênio e, portanto, manutenção do estado hipercoagulante, o que justifica sua dosagem impreterível em pacientes no ambiente hospitalar (HANFF *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a imunidade inata do hospedeiro também ativa o sistema complemento que, por sua vez, amplifica a ativação de leucócitos produtores de citocinas inflamatórias associadas com a atividade trombotômica. Adicionalmente, o aumento da IL-6 já discutido anteriormente também diminui a ação das células *natural-killer* (células NK), levando a maior necessidade de macrófagos fagocitando células infectadas, e, por conseguinte, contribuindo para a amplificação da tempestade de citocinas, o que cria um ciclo vicioso de inflamação e trombotômese (HANFF *et al.*, 2020).

Todos os mecanismos referidos culminam em lesão endotelial, por suas características inflamatórias e trombotômicas. Com isso, as células subendoteliais expressam o fator de von Willebrand (FvW), o qual se liga aos domínios ligantes de plaquetas e colágeno. Os multímeros de FvW são ativados, agindo em prol da maior agregação plaquetária e, conseqüentemente, indução de trombose (ALI; SPINLER, 2020).

### **2.3 Prevalência da COVID-19 quanto ao sexo e idade**

A COVID-19 é o resultado da virulência do patógeno e da resistência do hospedeiro à inflamação, gerando repercussões na saúde física e mental. A fim de dimensionar o contágio, foram realizados estudos que identificaram diferentes manifestações de gravidade da doença, levando em consideração o sexo do paciente, a influência de hormônios sexuais na entrada e perpetuação do vírus, assim como as manifestações clínicas e o prognóstico (PIVONELLO *et al.*, 2020).

Independentemente da idade, observou-se que a taxa de mortalidade no sexo masculino é sempre maior. A justificativa não está associada apenas a medidas de cuidado e higiene e à existência de comorbidades, mas também a diferenças na expressão de determinadas proteínas, as quais favorecem a infecção viral. A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), usada como receptor pelo vírus para invasão das células-alvo, é expressa de forma distinta de acordo com o sexo. Nos homens, a expressão é maior nos tecidos pulmonares, gastrintestinais e de vasos sanguíneos, o que gera maior suscetibilidade à infecção viral, enquanto nas mulheres há maior expressão nos tecidos subcutâneos, ventrículo esquerdo cardíaco e pâncreas. Além disso, a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), cuja produção é responsiva a estímulos androgênicos e inibida pelos estrogênios, ao induzir a quebra

da proteína spike, facilita a fusão do envelope viral à membrana da célula-alvo, favorecendo a invasão no organismo. Dessa forma, a menor expressão de ECA2 nos pulmões, assim como a inibição do TMPRSS2 pelo estrogênio coloca a população feminina em um cenário de menor risco de infecção e de evolução para a forma grave da doença (PIVONELLO *et al.*, 2020).

Entretanto, na menopausa, pode-se dizer que o risco trombótico elevado torna a letalidade da doença nas mulheres equiparável àquela encontrada nos homens, devido à redução dos níveis de estrogênio nesta fase do ciclo reprodutivo feminino, que ocorre, também, na fase lútea do ciclo menstrual. Em contrapartida, durante a fase proliferativa do ciclo menstrual e no período de gestação, os níveis séricos de estrogênio estão aumentados, favorecendo maior proteção contra a evolução grave da COVID-19. Nesse sentido, ao comparar dois indivíduos do sexo feminino, existem diferenças nos escores de propensão ao desenvolvimento de um quadro grave de COVID-19, por se encontrarem em diferentes fases do ciclo reprodutivo (PIVONELLO *et al.*, 2020).

É importante destacar que inúmeros genes relacionados ao sistema imunológico estão localizados nos cromossomos sexuais, especialmente no cromossomo X. Pelo fato de os indivíduos do sexo masculino apresentarem apenas um cromossomo X, qualquer mutação recessiva deletéria que envolva tais genes resulta em perda funcional imunológica total. Já as mulheres, por terem um dos cromossomos X inativado, apresentam apenas comprometimento parcial, gerando um quadro de mosaicismos, o que confere menor suscetibilidade às infecções virais e limita as manifestações clínicas de doenças infecciosas, como a COVID-19 (PIVONELLO *et al.*, 2020).

Por fim, inúmeros estudos têm reforçado a associação entre os androgênios e a menor efetividade das imunidades inata e adaptativa, além das repercussões pró-inflamatórias significativas, características as quais favorecem o desenvolvimento de doença grave nos indivíduos do sexo masculino (PIVONELLO *et al.*, 2020).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo primário**

Identificar a prevalência de complicações trombóticas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

#### **3.2 Objetivos secundários**

- Discutir os fatores de risco relacionados à ocorrência de complicações trombóticas em pacientes diagnosticados com COVID-19;
- Analisar o manejo terapêutico das complicações trombóticas em pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Estratégia de busca**

A revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados Medline, Scielo e PubMed e utilizado título/resumo para detectar os artigos relacionados ao assunto. As buscas foram realizadas entre março e abril de 2021. Os seguintes descritores foram incluídos na estratégia de busca: (thrombosis) AND (coronavirus infections). Artigos na língua inglesa, originais e estudos conduzidos com humanos foram selecionados. Dois pesquisadores revisaram de forma independente o título e resumo para identificar os estudos elegíveis e, se houvesse alguma dúvida sobre a inclusão do artigo, esta era resolvida em discussão pelos autores até chegar a um consenso.

### **4.2 Critérios de inclusão e exclusão dos dados**

Os critérios de inclusão para os estudos foram: 1) artigos publicados nos anos de 2020 e 2021, 2) artigos com tipo de estudo observacional e ensaios clínicos randomizados. Critérios de exclusão: 1) artigos com resultados inconclusivos; 2) artigos cujos temas não coincidem com o objetivo desta revisão; 3) artigos não encontrados na íntegra.

Após a aplicação dos critérios, os estudos foram lidos na íntegra. Os dados foram extraídos em planilha padronizada contendo informações sobre o autor, tipo de estudo, ano de publicação, objetivo, amostra, método, desfecho e conclusão. Os dados foram descritos em tabela e, a partir dela, foi realizada a discussão dos resultados obtidos, avaliando as implicações para a atuação clínica e pesquisas futuras.

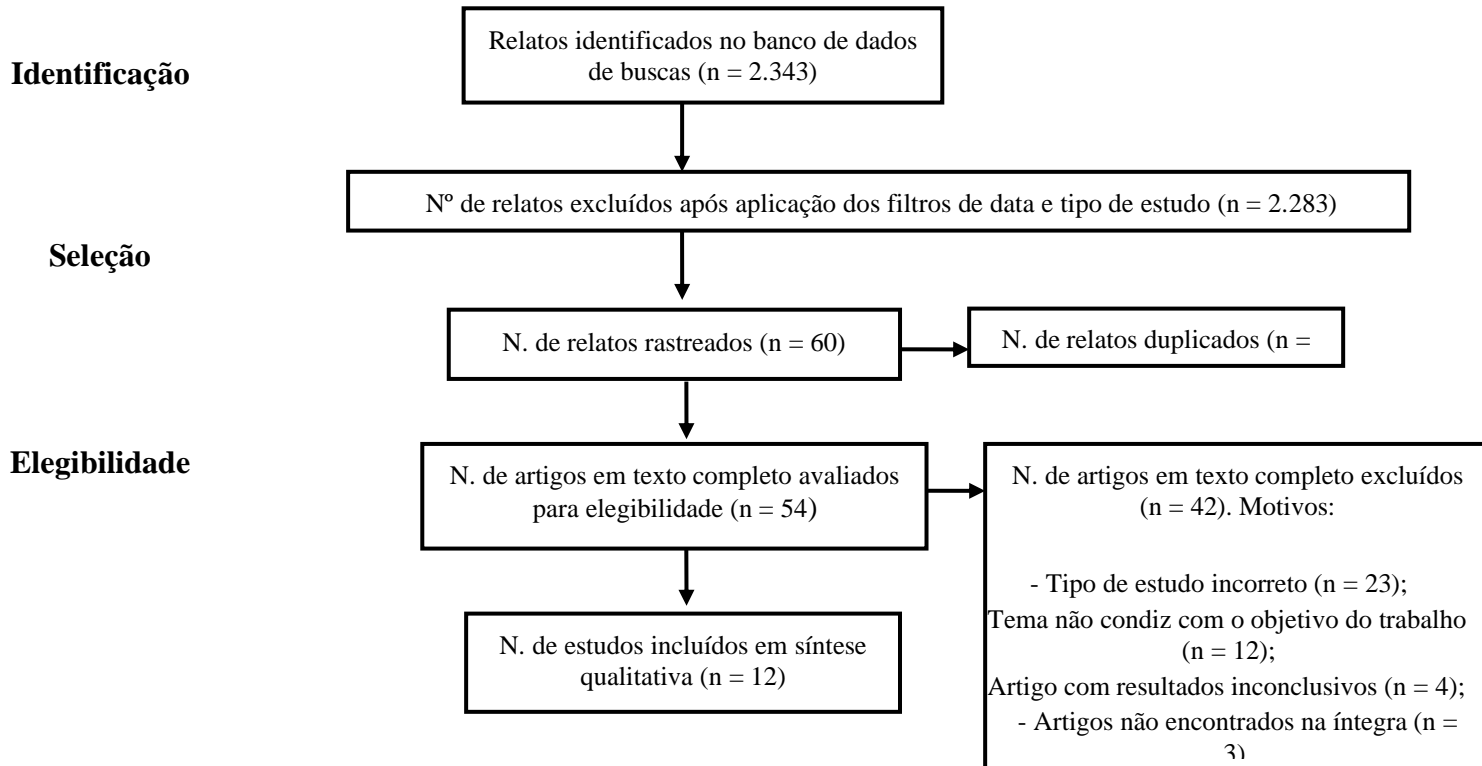
### **4.3 Avaliação da qualidade dos estudos**

A iniciativa denominada *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) resulta de uma colaboração internacional de epidemiologistas, metodologistas, estatísticos e editores de periódicos envolvidos na divulgação de estudos observacionais. A denominada *STROBE Statement* (“Declaração STROBE”), possui uma lista de verificação com 22 itens, sendo que desses, 18 são comuns a estudos de coorte, caso-controle e estudos seccionais e quatro itens são específicos para cada um desses três desenhos de estudo, com o objetivo de contribuir para um relato mais adequado de estudos observacionais e, conseqüentemente, facilitar a leitura crítica dessas publicações por editores revisores e leitores em geral. A escala supracitada, utilizada na presente revisão, foi traduzida e adaptada entre

junho e dezembro de 2008 por um grupo de pesquisadores brasileiros, intitulada “Declaração STROBE” (MALTA *et al.*, 2010).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Fluxograma



### 5.2 Quadro com os estudos incluídos

Autor (Tipo de estudo / Ano)	Objetivo	Amostra/Método	Desfecho/Conclusão
AL-SAMKARI, H. <i>et al.</i> Estudo observacional retrospectivo (2020)	Descrever a taxa de sangramento e as complicações trombóticas em uma grande coorte multicêntrica de pacientes graves e não graves com COVID-19. Dadas as associações	Amostra: 400 pacientes. Método: todos os pacientes com 18 anos ou mais com infecção pelo SARS-CoV-2 confirmada (teste de reação em cadeia da polimerase de transcriptase reversa SARS-CoV-2 positivo por esfregaço nasofaríngeo / orofaríngeo ou amostra de escarro) entre primeiro de março e cinco de abril de 2020 e que dosaram	Os eventos confirmados por imagem incluíram sete pacientes com trombose venosa profunda (TVP), dois com trombose venosa superficial extensa, sete com embolia pulmonar (EP) e três com TVP e EP associada. Todos os pacientes, exceto 1, estavam recebendo doses profiláticas de heparina não fracionada ou de heparina de baixo peso molecular. Dois pacientes com TEV também apresentaram trombose arterial. Não ocorreram eventos fatais de TEV. 41 pacientes que antes faziam

	entre coagulação, parâmetros inflamatórios e mortalidade em pacientes com COVID-19, foram investigados marcadores como preditores de trombose e sangramento e foi examinada a relação entre inflamação e coagulopatias na COVID-19.	os níveis de D-dímero na fase inicial da doença foram identificados usando o <i>Research Patient Data Registry at Partners Healthcare</i> . A dosagem de D-dímero foi usada para identificar a população de interesse para este estudo. Dados dos pacientes foram obtidos a partir de revisão dos prontuários eletrônicos.	anticoagulação profilática passaram a receber doses terapêuticas durante a admissão para gerenciar complicações trombóticas e / ou novos aparecimentos de fibrilação atrial. O grupo que cursou com complicações trombóticas apresentou altos níveis de D-dímero, fibrinogênio, PCR, ferritina e procalcitonina. Conclusão: taxas similares de trombose e sangramento foram observadas em pacientes com COVID-19 hospitalizados com graus semelhantes da doença. D-dímero elevado na fase inicial previu complicações hemorrágicas, trombóticas, doença crítica e morte. Além do D-dímero, a trombose foi associada, principalmente, a marcadores inflamatórios, ao invés de parâmetros de coagulação.
AYERBE, L.; RISCO, C.; AYIS, S. Estudo observacional (2020)	Investigar a associação entre o uso de heparina e a mortalidade em pacientes diagnosticados com COVID-19.	Amostra: 2.075 pacientes com COVID-19, admitidos em 17 hospitais espanhóis. Método: os pacientes envolvidos na pesquisa foram diagnosticados por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR) de amostras respiratórias para SARS-CoV-2 entre primeiro de março e 20 de abril de 2020. Dados coletados (revisão de registro: sexo, idade, temperatura, saturação de oxigênio, tratamentos feitos (heparina, hidroxicloroquina, azitromicina, esteroides, tocilizumabe, combinação entre lopinavir e ritonavir, oseltamivir), mortalidade.	Dos 2.075 pacientes, 1.256 eram homens e 819 eram mulheres. Média de idade (anos): 67,57. Entre os 1.734 pacientes que receberam heparina, 242 haviam falecido. O uso de heparina foi associado a menores taxas de mortalidade. Conclusão: o efeito positivo da heparina parece ser consistente e seu uso, quando indicado, deve ser considerado.
BEMTGEN, X. <i>et al.</i> Estudo observacional retrospectivo (2021)	Investigar a taxa de complicações da oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa (EMCO V-V) em infecções por COVID-19, comparando com um grupo controle de 2018 a 2019.	Amostra: 66 pacientes em uso de ECMO V-V foram incluídos, 11 testaram positivo para SARS-CoV-2 e 55 foram tratados no hospital durante os anos de 2018 e 2019. Método: os dados coletados derivam de registros dos pacientes, os quais foram tratados em uma unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital universitário terciário. Somente mudanças nos	A taxa de sobrevivência em 28 dias foi de 72,7% em pacientes do grupo COVID-19 e 58,2% em pacientes do grupo sem COVID-19. Média de idade: 58,4 anos. Eram 40 homens e 26 mulheres. 63,64% dos pacientes do grupo COVID-19 requereram troca de algum componente da ECMO, seja por trombose de cabeça de bomba, seja por trombose do sistema, enquanto a porcentagem para pacientes do grupo sem COVID-19 ficou em 18,18%. Os valores de D-dímero também alcançaram valores maiores em pacientes do grupo



		<p>circuitos de ECMO que requerem troca da cabeça da bomba ou de todo o sistema foram consideradas de importância clínica. Outras complicações não-trombóticas que requeriam trocas foram excluídas. Durante a terapia com ECMO V-V, foi feita anticoagulação com heparina não fracionada.</p>	<p>COVID-19. Conclusão: o desenvolvimento de trombose em pacientes infectados por COVID-19 em uso de circuito extracorpóreo é comum e potencialmente fatal comparado ao uso por pacientes não infectados.</p>
<p>CASALINO, E. <i>et al.</i> Estudo observacional prospectivo (2020)</p>	<p>Avaliar as tendências da atividade hospitalar, comparando o período de influenza com o período de lockdown, e especificar os fatores associados a uma variação na atividade hospitalar.</p>	<p>Amostra: 368.262 visitas à emergência. 266.342 ocorreram no período pré-epidemia (influenza, COVID-19, lockdown), das quais 22.905 (8,6%) foram admitidas pela enfermagem clínica ou cirúrgica e 2.131 (0,8%) foram admitidas pelas unidades de terapia intensiva (UTIs). O restante das visitas, 101.920, ocorreram no período epidêmico, das quais 10.160 (10%) foram admitidas pela enfermagem clínica ou cirúrgica e 894 (0,9%) foram admitidas pelas UTIs. Método: foi feita uma análise das visitas à emergência de 4 hospitais universitários em Paris. Esta análise ocorreu em dois períodos: pré-epidemia (entre 25 de novembro de 2018 e 25 de novembro de 2019); epidemia (entre 26 de novembro de 2019 e 26 de março de 2020). Pacientes foram testados na emergência usando o teste rápido de reação em cadeia da polimerase (PCR). Dados foram extraídos de registros eletrônicos médicos e hospitalares (idade, sexo, forma de chegada ao hospital, triagem, diagnóstico).</p>	<p>Quanto à incidência de diagnósticos tromboembólicos (embolia pulmonar e trombose venosa profunda), notou-se uma elevação significativa no período de epidemia da COVID-19 (42,4%). Conclusão: o estudo confirmou um aumento na demanda por cuidado durante a epidemia de influenza e da COVID-19 e uma queda na atividade durante o lockdown.</p>
<p>GATTO, M. <i>et al.</i> Estudo de coorte (2020)</p>	<p>Identificar a prevalência dos anticorpos antifosfolípides e sua</p>	<p>Amostra: 122 pacientes com COVID-19, destes 53 estavam hospitalizados e 69 estavam cumprindo isolamento</p>	<p>Dentre os pacientes hospitalizados com COVID-19, 18 evoluíram com quadro de trombose, sendo 17 casos de trombose venosa profunda (TVP) e 1 caso de acidente</p>

	<p>relação clínica em um grande grupo de pacientes com COVID-19.</p>	<p>domiciliar. Porcentagem de homens e mulheres no grupo com COVID-19: 50,8% e 49,2%, respectivamente. 157 pacientes portadores da síndrome antifosfolípida e 91 com outras doenças reumatológicas autoimunes foram incluídos como grupo comparativo. Método: títulos de imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM) anti-beta 2GPI, IgG e IgM anti-cardiolipina (CL) e anticoagulante lúpico (ACL) foram medidos em amostras de soro de pacientes com COVID-19. Esses pacientes foram diagnosticados a partir do teste de reação em cadeia da polimerase entre os dias 15 de janeiro e 30 de abril de 2020.</p>	<p>vascular cerebral (AVC) em um paciente com quadro de câncer terminal e metástase cerebral. Não foi mostrada associação entre os eventos tromboembólicos e a presença de anticorpos antifosfolípides. O estudo encontrou os seguintes fatores de risco para a ocorrência de eventos trombótico e agravamento do quadro: hospitalização, sexo masculino e idade avançada. Conclusão: eventos trombóticos são frequentes entre pacientes com COVID-19.</p>
<p>HAMADEH, A. <i>et al.</i> Estudo observacional retrospectivo (2020)</p>	<p>O trabalho objetiva identificar as características clínicas e os desfechos de pacientes com COVID-19 e infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI) associado.</p>	<p>Amostra: 78 pacientes; maioria homens e média de idade 65 anos. Método: revisão de prontuários de pacientes com COVID-19 hospitalizados entre primeiro de fevereiro e 15 de abril de 2020, em quatro hospitais. A confirmação da infecção pelo SARS-CoV-2 foi feita a partir do teste de reação em cadeia da polimerase de uma amostra de nasofaringe. Dados coletados: demográficos, comorbidades, medicações em uso, testes laboratoriais, resultados eletrocardiográficos e ecocardiográficos, diagnósticos durante a estadia hospitalar, tratamentos (terapia fibrinolítica, intervenção coronária percutânea, uso de vasopressores, ventilação mecânica invasiva) e desfechos (duração da hospitalização, sucesso na</p>	<p>43,55% dos pacientes apresentavam, pelo menos, quatro comorbidades. Mais comuns: dislipidemia, hipertensão, tabagismo e diabetes mellitus. 24% dos pacientes foram tratados com intervenção coronariana percutânea e 76% foram tratados com terapia fibrinolítica. Trombose de stent ocorreu em 4 pacientes (21%). Conclusão: pacientes com COVID-19 internados na unidade de terapia intensiva apresentam uma incidência alta de complicações trombóticas (31%) e o emprego de anticoagulantes pode melhorar os desfechos em pacientes com D-dímero elevado. Isso pode justificar uma taxa maior do que esperada de tromboembolismos de stent. Os autores observaram uma alta taxa de complicações trombóticas e uma taxa de mortalidade muito elevada.</p>

		revascularização, reinfarto intra-hospitalar, mortalidade).	
HELMS, J. <i>et al.</i> Coorte prospectiva (2020)	Avaliar o risco de ocorrência de eventos tromboóticos em formas graves da infecção por SARS-CoV-2.	<p>Amostra: 383 pacientes. 233 não estavam infectados por SARS-CoV-2. O restante, 150 pacientes, estavam com COVID-19. Idade média de 63 anos. Proporção homem-mulher no grupo com COVID-19: 122:28. Todos os pacientes envolvidos na pesquisa foram admitidos em quatro unidades de terapia intensiva (UTIs), entre 3 e 31 de março de 2020. Foi analisada a diferença na prevalência de eventos tromboembólicos nos pacientes com SDRA não infectados pelo SARS-CoV-2 e naqueles infectados pelo vírus. Realizou-se um teste para identificar o escore de propensão de eventos tromboembólicos, comparando pacientes com SDRA sem COVID-19 e aqueles com SDRA com COVID-19.</p>	<p>Foram identificados 64 eventos tromboembólicos entre os 150 pacientes com COVID-19, sendo a embolia pulmonar o mais frequente. Dos 25 pacientes (16,7%) infectados que cursaram com embolia pulmonar, 24 eram homens e a média de idade era de 62 anos. 77 pacientes (51,3%) com COVID-19 apresentaram escore de propensão indicativo de eventos tromboembólicos. Do grupo sem COVID-19, 145 pacientes (62,2%) apresentaram propensão para ocorrência de eventos tromboembólicos. Apesar de uma maior probabilidade no grupo dos não-infectados pelo SARS-CoV-2, o grupo com COVID-19 desenvolveu uma maior quantidade de complicações tromboembólicas. Três oclusões tromboóticas da bomba centrífuga ocorreram em 12 pacientes em uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Mais de 95% dos pacientes com COVID-19 apresentavam altos níveis séricos de D-dímero e fibrinogênio. Mortalidade de 8,7%. Conclusão: uma quantidade significativa de pacientes com SDRA secundária à COVID-19 desenvolveu quadros tromboembólicos. Por isso, nesse grupo, sugerem-se maiores dosagens de anticoagulação.</p>
LLITJOS, J. F. <i>et al.</i> Estudo retrospectivo (2020)	Avaliação sistemática de tromboembolismo venoso (TEV), utilizando o ultrassom Doppler, em pacientes com COVID-19 em anticoagulação.	<p>Amostra: 26 pacientes, 20 homens e 6 mulheres, com média de idade de 68 anos. Tais pacientes foram admitidos em duas unidades de terapia intensiva (UTIs) francesas entre os dias 19 de março e 11 de abril de 2020. 85% dos pacientes são portadores de hipertensão arterial sistêmica. Mediana do índice de massa corpórea: 30,2 kg/m<sup>2</sup>. Método: na admissão, os pacientes eram submetidos ao exame de ultrassom com Doppler, desde a coxa até o tornozelo. Aqueles que não foram diagnosticados com TEV no primeiro exame, foram submetidos ao mesmo</p>	<p>A proporção de TEV foi de 100% naqueles que receberam somente a profilaxia anticoagulante e de 56% naqueles que estavam em terapia anticoagulante. Ocorreram seis casos de embolia pulmonar. Três pacientes evoluíram para óbito. Conclusão: a triagem sistemática de TEV pode ser benéfica para o manejo do paciente com COVID-19. O estudo recomenda que a anticoagulação terapêutica deva ser iniciada precocemente.</p>

		exame no sétimo dia de internação. A anticoagulação foi iniciada logo após a admissão: 18 pacientes receberam terapia anticoagulante com heparina de baixo peso molecular; 8 pacientes receberam apenas profilaxia anticoagulante. Sete pacientes que já realizavam anticoagulação antes da admissão foram enquadrados no grupo que estava em terapia anticoagulante.	
LOFFI, M. <i>et al.</i> Estudo observacional retrospectivo tipo coorte (2021)	Relatar a taxa e a distribuição de embolia pulmonar (EP) em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 admitidos em sete hospitais do norte da Itália, assim como também descrever os fatores de risco, as características clínicas e os desfechos desses pacientes.	Amostra: 333 pacientes com diagnóstico confirmado de pneumonia por SARS-CoV-2 admitidos entre 22 de fevereiro e 15 de maio de 2020, os quais foram submetidos a angiotomografia pulmonar (CTPA) na admissão. Método: a CTPA foi realizada, particularmente, em caso de resposta inadequada à oxigenoterapia de alto fluxo, D-dímero elevado ou em caso de sinais ecocardiográficos de disfunção ventricular direita. Dados clínicos, laboratoriais e radiológicos foram analisados.	Dos 333 pacientes, 109 pacientes (33%) foram diagnosticados com EP. Em 71% dos casos de EP, as lesões trombóticas afetaram áreas de consolidação resultantes da pneumonia pelo SARS-CoV-2. Dos 109 pacientes, 29 evoluíram para óbito e outros 47 pacientes, sem diagnóstico de EP, também faleceram. 15 pacientes diagnosticados com EP também apresentaram trombose venosa profunda (TVP), a qual foi diagnosticada por meio de ultrassonografia de compressão. Os valores basais e de pico de D-dímero também estavam maiores nos pacientes com EP. Fatores de risco tradicionais para EP não foram associados à ocorrência de EP nesses casos. Conclusão: a embolia pulmonar não foi associada a uma maior taxa de mortalidade. Os níveis de D-dímero foram fortemente associados à ocorrência de EP.
MARONE, E. M. <i>et al.</i> Estudo observacional (2020)	O presente estudo visa oferecer uma contribuição sobre informações a respeito da trombose venosa profunda (TVP) em casos de COVID-19: tempo de início, como se relaciona com a gravidade e a evolução da pneumonia, e se afeta, em particular, alguns distritos venosos.	Amostra: 101 pacientes admitidos em quatro hospitais italianos de grande volume para pacientes com COVID-19. Método: foram revisados todos os ecodopplers vasculares exigidos para pacientes com COVID-19 e suspeita de tromboembolismo venoso (TEV) entre 1º de março e 25 de abril de 2020. Foram registrados dados demográficos (idade e sexo) e condições clínicas que levaram ao resultado positivo para TVP, incluindo pneumonia grave e assistência respiratória, desde o dia da internação até o diagnóstico de TVP.	101 ecodopplers vasculares foram realizados, 42 deles positivos para TVP e 7 positivos para tromboflebite superficial. Entre os positivos para TVP, o sexo masculino foi predominante (29 homens: 13 mulheres), refletindo as diferenças quanto ao sexo. Idade média de 65 anos. Fatores de risco significativos para TVP: presença de cateter venoso central na região puncionada (seis casos), sobrepeso e obesidade (quatro casos), malignidade (dois casos) e gravidez (um caso). Três pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) já estavam sob terapia anticoagulante, enquanto o restante estava recebendo dosagens profiláticas de heparina de baixo peso molecular. A avaliação da gravidade dos pacientes com base no teste de reação em

		<p>Foram registrados, também, fatores de risco para TVP e o distrito venoso afetado, juntamente com os níveis de D-dímero.</p>	<p>cadeia da polimerase mostrou que indivíduos em todos os graus da doença podem ser afetados por TEV, com predominância no grau moderado. Conclusão: a COVID-19 induz um estado pró-coagulante difuso, devido à ativação endotelial direta pelo vírus ou pela inflamação, o qual pode ser manifestado como TVP, tromboflebite ou EP, em associação ou isoladamente. O TEV é capaz de afetar todos os pacientes hospitalizados, mesmo aqueles fora da UTI, com graus variáveis de pneumonia e de insuficiência respiratória. A EP é comum e pode surgir sem TVP associada, o que sugere a possibilidade de trombose pulmonar primária.</p>
<p>SHAH, A. <i>et al.</i> Estudo observacional retrospectivo (2020)</p>	<p>Definir a incidência de complicações trombóticas e hemorrágicas em pacientes com COVID-19 admitidos em quatro unidades de terapia intensiva (UTI) no Reino Unido e identificar possíveis diferenças nos perfis laboratoriais, de coagulação e de tromboelastografia, durante a admissão, entre pacientes que desenvolveram complicações trombóticas e aqueles que não apresentaram.</p>	<p>Amostra: 187 pacientes. Método: estudo conduzido com todos os pacientes admitidos entre 15 de março de 2020 e 05 de maio de 2020, nas UTIs de quatro hospitais terciários. Tais pacientes com suspeita ou confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 (resultado positivo do ensaio de reação em cadeia da polimerase transcriptase-reversa - RT-PCR - de amostra de trato respiratório superior ou inferior). Casos suspeitos: pacientes com história clínica e características da infecção por COVID-19 com lesões radiológicas compatíveis, apesar de RT-PCR negativo. Todos os pacientes admitidos na UTI receberam profilaxia com heparina de baixo peso molecular. Características clínicas e demográficas, comorbidades e resultados dos exames de imagem foram obtidos a partir de registros. Parâmetros laboratoriais e de coagulação foram medidos em todos os pacientes, na admissão na UTI ou 48h depois.</p>	<p>Média de idade: 57 anos. 124 pacientes eram homens. 77% dos pacientes estavam em boa forma. 43,3% dos pacientes sofreram uma ou mais complicações trombóticas, sendo a embolia pulmonar (EP) e a trombose venosa profunda as mais predominantes. 13,3% dos pacientes apresentaram complicações arteriais. 100 angiotomografias pulmonares foram feitas, sendo 42 positivas para EP. 95,1% dos pacientes já estavam em anticoagulação profilática ou terapêutica. Pacientes que cursaram com complicações trombóticas apresentaram uma maior taxa de mortalidade, quando comparados aos pacientes que não desenvolveram tais complicações, porém, não foi um dado estatisticamente significativo. Pacientes que cursaram com complicações trombóticas tinham maiores níveis de D-dímero. Conclusão: há uma alta incidência de complicações trombóticas em pacientes com COVID-19, apesar da anticoagulação profilática. Os dados sugerem que os médicos devam considerar que as taxas de complicações trombóticas sejam ainda mais altas. É reiterada a necessidade de ensaios clínicos randomizados para melhor compreensão dos riscos e benefícios de diferentes estratégias de anticoagulação.</p>

<p>SPIEZIA, L. <i>et al.</i> (2020)</p>	<p>Avaliar as anormalidades na coagulação de pacientes diagnosticados com insuficiência respiratória aguda devido à COVID-19, internados na unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital Universitário de Padova entre 7 e 19 de março de 2020.</p>	<p>Amostra: 22 pacientes, com média de 67 anos, infectados pelo SARS-CoV-2, e 44 pacientes saudáveis, com média de idade de 68 anos (grupo controle). 60 homens e seis mulheres. Método: foram excluídos todos os pacientes com sangramento congênito, distúrbios trombóticos ou coagulopatias preexistentes, com câncer ativo e/ou em quimioterapia, gestantes, e aqueles já com terapia anticoagulante em andamento. Para avaliação dos pacientes internados, utilizaram os seguintes exames: hemoglobina, contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TAP), razão normalizada internacional (RNI), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio, antitrombina, D-dímero e tromboelastometria rotacional (ROTEM).</p>	<p>Aqueles infectados por SARS-CoV-2 apresentaram um estado de hipercoagulabilidade grave. Foi identificada a probabilidade de que o vírus promova formação e deposição de fibrina de forma maciça, o que eleva a contagem de D-dímero. 23% dos pacientes com COVID-19 desenvolveram trombose venosa profunda (TVP) intra-hospitalar, apesar de profilaxia anticoagulante. Outros eventos tromboembólicos venosos e complicações arteriais também ocorreram, como, por exemplo, o infarto agudo do miocárdio (IAM). Conclusão: os pacientes com COVID-19 e insuficiência respiratória aguda apresentam uma condição de hipercoagulabilidade grave devido à hiperfibrinogenemia, o que resulta em aumento na formação e polimerização da fibrina, predispondo à trombose.</p>
---	---	--	--

### 5.3 Quadro de avaliação de qualidade dos estudos

Quadro de avaliação de qualidade dos estudos

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
AL-SAMKARI, H. <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AYERBE, L.; RISCO, C.; AYIS, S.	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
BEMTGEN, X. <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
CASALINO, E. <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
GATTO, M. <i>et al.</i>		✓		✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
HAMADEH, A. <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
HELMS, J. <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
LLITJOS, J. F. <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
LOFFI, M. <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MARONE, E. M. <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	
SHAH, A. <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
SPIEZIA, L. <i>et al.</i>		✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓		

Quanto à avaliação da qualidade dos estudos, somente três (25%) dos 12 artigos cumpriram todos os 14 itens essenciais (AL-SAMKARI *et al.*, 2020; LOFFI *et al.*, 2021; SHAH *et al.*, 2020). Três artigos (25%) cumpriram 13 itens (AYERBE; RISCO; AYIS, 2020; CASALINO *et al.*, 2020; HELMS *et al.*, 2020), três (25%) cumpriram 12 itens (BEMTGEN, *et al.*, 2021; HAMADEH *et al.*, 2020; LLITJOS *et al.*, 2020), dois (16,6%) cumpriram 11 itens (MARONE *et al.*, 2020; SPIEZIA *et al.*, 2020) e um (0,08%) cumpriu apenas 10 itens (GATTO *et al.*, 2020).

Observou-se, também, que os itens cinco e 14, os quais representam especificação dos critérios de exclusão e inclusão e financiamento da pesquisa, respectivamente, apresentaram uma maior porcentagem de falha. Um quantitativo de cinco dos 12 artigos contemplou o item 14. Da mesma forma, o item cinco foi contemplado em apenas cinco artigos. Na avaliação da qualidade dos estudos, é válido ressaltar, ainda, a não especificação do tipo de estudo realizado nas pesquisas de Spiezia *et al.* (2020) e Gatto *et al.* (2020).



## 6. DISCUSSÃO

Os resultados encontrados nesta revisão sistemática são unânimes quanto à relação positiva entre o aumento na incidência de eventos tromboembólicos e a concomitância da COVID-19. Nesse contexto, alguns estudos identificaram que a presença de uma síndrome respiratória grave, devido à infecção pelo SARS-CoV-2, contribuiu, também, para que os casos de eventos tromboembólicos fossem mais expressivos (HELMS *et al.*, 2020; SPIEZIA *et al.*, 2020).

Em outra perspectiva, o estudo de Bemtgen *et al.* (2021) apresentou uma outra relação entre a incidência de eventos tromboembólicos e a infecção pela COVID-19, em cenários que os pacientes foram submetidos ao mecanismo de circulação extracorpórea. Foi identificado que, dentre os pacientes deste grupo, 63% tiveram que realizar manutenção no circuito de circulação extracorpórea devido a presença de trombos ou êmbolos, representando, portanto, um fator que aumenta a incidência de eventos tromboembólicos nos pacientes com COVID-19. Observou-se, principalmente, alta ocorrência de trombose na bomba centrífuga, quadro que, caso passasse despercebido, poderia gerar falência do sistema ou superaquecimento (HELMS *et al.*, 2020; SPIEZIA *et al.*, 2020).

Em todos os estudos analisados, uma parcela significativa dos indivíduos que cursaram com complicações trombóticas era do sexo masculino, com média entre 60 e 70 anos (idade avançada) e apresentavam elevações marcantes de D-dímero (AL-SAMKARI *et al.*, 2020; AYERBE; RISCO; AYIS, 2020; BEMTGEN *et al.*, 2021; CASALINO *et al.*, 2020; GATTO *et al.*, 2020; HAMADEH *et al.*, 2020; HELMS *et al.*, 2020; LLITJOS *et al.*, 2020; LOFFI *et al.*, 2021; MARONE *et al.*, 2020; SHAH *et al.*, 2020; SPIEZIA *et al.*, 2020). Al-Samkari *et al.* (2020) concluíram que essa ascensão nos níveis de D-dímero pode ser considerada um fator preditivo de complicação trombótica, gravidade e morte. Acredita-se que os eventos trombóticos decorram da ativação do endotélio pelo próprio vírus ou pelo processo inflamatório, sendo que tais ocorrências estão mais associadas a alterações nos parâmetros inflamatórios do que a alterações nos parâmetros de coagulação. O estado de hipercoagulabilidade gerado pela COVID-19 causaria uma deposição maciça de fibrina, aumentando os níveis plasmáticos de D-dímero (SPIEZIA *et al.*, 2020).

Outro fator de risco comumente relatado pelos trabalhos avaliados foi a presença de várias comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade, tabagismo) entre os pacientes que desenvolveram complicações trombóticas. Em um estudo sobre pacientes com COVID-19 que também cursaram com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, os pesquisadores relataram que cada paciente

incluído na pesquisa apresentava, pelo menos, quatro comorbidades. Todos eles cursaram com elevações marcantes de D-dímero, originando um cenário de trombose em 4 stents (21%) (HAMADEH *et al.*, 2020).

Por fim, Gatto *et al.* (2020) investigaram uma associação entre a ocorrência de eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 e a presença de anticorpos antifosfolipídicos. Concluiu-se que os níveis desses anticorpos podem, ocasionalmente, aumentar, não só na infecção pelo SARS-CoV-2, mas sua relação não é consistente ou significativa para que se confirme uma associação. Porém, observou-se que, no caso da COVID-19, alguns isotipos específicos aumentavam de forma mais intensa, elevação essa que pode ser investigada quanto às repercussões a longo prazo.

Outras alterações em parâmetros laboratoriais indicativas de alto risco de complicações trombóticas, também relatadas por alguns estudos, são: aumento dos níveis de troponinas T e I, leucocitose e elevação nos níveis de ferritina (SHAH *et al.*, 2020).

Quanto à terapia anticoagulante, diante dos estudos analisados, é possível concluir que a anticoagulação é um pilar importante no manejo da síndrome respiratória aguda grave (SARS) causada pela COVID-19, porém ainda carece de condução cautelosa e estudos mais minuciosos. A literatura permite caracterizar a heparina como a droga de escolha para a anticoagulação desses pacientes, quando corretamente associada a outras opções terapêuticas (AYERBE; RISCO; AYIS, 2020). Nesse ínterim, drogas como novos anticoagulantes orais (NOACs), e antiagregantes plaquetários não apresentaram benefícios antitrombóticos no contexto da doença, sendo desencorajado o seu uso para fim de profilaxia ou tratamento desses eventos (LOFFI *et al.*, 2021).

Não obstante, os artigos são unânimes em afirmar que o uso de anticoagulantes não protege os infectados da ocorrência de eventos trombóticos graves, comprovando a gravidade do estado trombogênico da doença. Posto isso, é necessário que os pacientes sejam avaliados periódica e eficazmente e que ocorra o monitoramento do tratamento anticoagulante a fim de prever possíveis eventos trombóticos e corrigir as alterações hemostáticas evidentes (HELMS *et al.*, 2020). Entretanto, por se tratar de uma doença recente, ainda há estudos contraditórios e práticas clínicas confrontantes, tornando necessário pesquisas mais consistentes e prolongadas para que o melhor manejo das afecções trombóticas no contexto da COVID-19 seja bem esclarecido e padronizado.

## **7. CONCLUSÃO**

Observa-se, assim, um aumento na prevalência dos eventos tromboembólicos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, sendo que diversos fatores de risco e condições, tais como a realização de circulação extracorpórea, o sexo masculino, a idade avançada, a gestação, a hipertensão arterial sistêmica, a obesidade e o tabagismo, contribuem, em associação à COVID-19, para o desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade sanguínea. Ressalta-se ainda a discrepância na literatura quanto à eficácia da terapia anticoagulante em relação aos eventos tromboembólicos, quando associados à infecção pelo SARS-CoV-2. Dessa forma, são necessários mais estudos que elucidem o manejo correto dos anticoagulantes em pacientes acometidos por afecções tromboembólicas associadas a COVID-19.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, M. A. M.; SPINLER S. A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 31, n.3, p-143-160, 2021.

AL-SAMKARI, H. et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 136, n. 4, p. 489-500, 2020.

AYERBE, L.; RISCO, C.; AYIS, S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 50, p. 298-301, 2020.

BEMTGEN, X. *et al.* Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 51, p. 301-307, 2021.

CASALINO, E. *et al.* Analysis of emergency department visits and hospital activity during Influenza season, COVID-19 epidemic, and lockdown periods in view of managing a future disaster risk: a multicenter observational study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 8302, p. 1-15, 2020.

GATTO, M. *et al.* Frequency and clinical correlates of antiphospholipid antibodies arising in patients with SARS-CoV-2 infection: findings from a multicentre study on 122 cases. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 38, n. 4, p. 754-759, 2020.

GÓMEZ-MESA, J. E. *et al.* Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. **Curr. Probl. Cardiol.**, v. 46, n. 3, p. 1-19, 2021.

HAMADEH, A. *et al.* Characteristics and outcomes in patients presenting with COVID-19 and ST-segment elevation myocardial infarction. **The American Journal of Cardiology**, v. 131, p. 1-6, 2020.

HANFF, T. C. *et al.* Thrombosis in COVID-19. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 12, p. 1578-1589, 2020.

HELMS, J. *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 6, p. 1089-1098, 2020.

KADIR, R. A. *et al.* COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry – Communication from the ISTH SSC for Women's Health. **J. Thromb. Haemost.**, v. 18, p. 3086-3098, 2020.

KATNENI, U. K. et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. **Thromb. Haemost.**, v. 12, p. 1668-1679, 2020.

LLITJOS, J. *et al.* High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 7, p. 1743-1746, 2020.

LOFFI, M. *et al.* Incidence and characterization of acute pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: a multicenter Italian experience. **Plos one**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2021.

MALTA, M. *et al.* STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Revista de Saúde Pública*, v. 44, p. 559-565, 2010.

MARONE, E. M. *et al.* Characteristics of venous thromboembolism in COVID-19 patients: a multicenter experience from Northern Italy. **Annals of Vascular Surgery**, v. 68, p. 83-87, 2020.

MIESBACH, W.; MAKRIS, M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 6, n. 1, p. 1-7, 2020.

PIVONELLO, R. *et al.* Sex disparities in COVID-19 severity and outcome: are men weaker or women Stronger? **Journal of Neuroendocrinology**, p. 1-20, 2020.

REVZIN, M. V. *et al.* Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 1: Viral Pathogenesis and Pulmonary and Vascular System Complications. **Radiographics**, v. 40, n. 6, p. 1574-1599, 2020.

SHAH, A. *et al.* Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. **Critical Care**, v. 24, n. 561, p. 1-10, 2020.

SPIEZIA, L. *et al.* COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. **Thrombosis and haemostasis**, v. 120, n. 6, p. 998-1000, 2020.

YU, Y. *et al.* Incidence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Hospitalized COVID-19 Patients. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 26, n. 1, p. 1-6, 2020.

## **9. ANEXOS**

### **Anexo I – Checklist STROBE Adaptado**

1. Título e resumo: indicou tipo de estudo;
2. Introdução: descreve o referencial teórico e as razões do estudo; descreve os objetivos;
3. Métodos: apresenta o desenho do estudo;
4. Métodos: descreve período de recrutamento dos participantes (data e locais);
5. Métodos: apresenta critérios de inclusão e exclusão e o método de seleção dos participantes;
6. Métodos: define as variáveis de desfecho;
7. Métodos: descreve como foram coletadas as variáveis do estudo;
8. Descreve os métodos estatísticos;
9. Resultados: descreve o número de participantes;
10. Resultados: descreve as características demográficas e clínicas dos participantes;
11. Discussão: resume os principais achados relacionados ao objetivo;
12. Discussão: apresenta interpretação dos resultados;
13. Discussão: apresenta limitações do estudo;
14. Financiamento.