

Aspectos fisiopatológicos, laboratoriais e terapêuticos das coagulopatias associadas à Covid-19: Revisão de literatura



<https://doi.org/10.56238/medfocoexplconheci-041>

Maria Conceição Santana dos Santos

Farmacêutica-Bioquímica do Laboratório Unidade Laboratorial de Maceió (UNILAB). Técnica em Patologia Clínica, pelo Centro de Patologia e Medicina Laboratorial (UNCISAL). Mestranda em Ciências da Saúde (American University Saint Joseph).

E-mail: mariaceicasantos@yahoo.com.br

Kledson Lopes Barbosa

Doutor em Ciências Bioquímica e Biotecnologia (UFAL). Professor da American University Saint Joseph.

Clara Daniela Silva de Freitas

Farmacêutica-Bioquímica (UFAL). Especialista em Análises Microbiológica e Parasitológica (CESMAC) e em Análises Clínicas (FAVENI). Técnica em Patologia Clínica, pelo Centro de Patologia e Medicina Laboratorial (UNCISAL) e do Hospital Geral do Estado de Alagoas (HGE).

Joelma Carvalho Santos

Biomédica do Laboratório de Imuno-hematologia do Hemocentro de Alagoas (Hemoal). Doutora em Medicina Tropical (UFPE).

Glensimon Souza Silva Cavalcante

Biomédico do Laboratório Kelly Bezerra (Inhapi-AL) e no Hospital Regional do Alto Sertão (HRAS-AL). Mestrando em Ciências da Saúde (American University Saint Joseph).

Vitor Santana de Araújo

Engenheiro de produção (CESMAC) e acadêmico de Biomedicina (CESMAC).

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa de alta transmissibilidade causada pelo coronavírus 2 da

síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Devido aos diferentes sintomas apresentados pelos pacientes na fase inicial da doença, torna-se relevante a monitorização dos marcadores biológicos associados à coagulação para um maior controle da infecção. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo discutir o impacto da COVID-19 frente aos parâmetros da coagulação, por meio de uma revisão da literatura sobre a fisiopatologia e os aspectos laboratoriais e terapêuticos das coagulopatias nesses pacientes. Foram analisados artigos científicos indexados no banco de dados eletrônico Pubmed, no período de janeiro de 2020 a maio de 2023, e selecionados 44 artigos que atenderam ao propósito do estudo. A COVID-19 é uma doença multissistêmica que provoca uma série de complicações aos infectados, principalmente no sistema respiratório, imunológico e hemostático. A fisiopatologia da COVID-19 resulta da interação entre endotélio, sistema imunológico, e sistema de coagulação, levando a um estado hiper inflamatório e pró-trombótico. Assim, são considerados biomarcadores característicos da coagulopatia por COVID-19 grave o aumento do dímero-D, fibrinogênio, fator VIII e FvW, sendo os níveis elevados de dímero-D a alteração relatada com maior frequência. Além disso, alguns pacientes também apresentam prolongamento de TTPa e/ou TP e graus variáveis de trombocitopenia. Nos pacientes infectados pelo vírus, recomenda-se o uso de terapia farmacológica preventiva com anticoagulantes, principalmente heparina, devido ao risco de eventos trombóticos. Entretanto, torna-se necessário o desenvolvimento de maiores estudos para a verificação da eficácia terapêutica desses medicamentos nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Covid-19, Sars-CoV-2, anticoagulantes, transtornos da coagulação sanguínea, citocinas.



1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa de alta transmissibilidade de pessoa a pessoa e causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), resultando no desenvolvimento de uma pandemia mundial em março de 2020 (DOBESH; TRUJILLO, 2020; HADID et al., 2021; LAZZARONI et al., 2021).

O vírus foi descrito inicialmente em um paciente com pneumonia desconhecida, na cidade de Wuhan, na província de Hubei, China, em dezembro de 2019 (DOBESH; TRUJILLO, 2020; IBA et al., 2020a; LAZZARONI et al., 2021; MENACHERY; GRALINSKI et al., 2021).

Estima-se que a COVID-19, só no ano de 2020, tenha atingido mais de 10 milhões de pessoas mundialmente, e produzido mais de 500 mil mortes (GOSHUA et al., 2020).

Dados da Organização Mundial de Saúde, estimam mais de 760 milhões de casos confirmados no mundo, desde o início da pandemia, até meados do mês de maio de 2023, e aproximadamente 7 milhões de mortes.

No Brasil foram relatados, no mesmo período, cerca de 37 milhões de casos e 700 mil mortes (WHO, 2023).

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado de RNA, de fita simples e polaridade positiva (HADID et al. 2021; LAZZARONI et al., 2021), pertencente à família *Coronaviridae* (DOBESH; TRUJILLO, 2020), e que acomete o trato respiratório superior ou inferior humano (HADID et al. 2021; LANGER et al., 2020).

Os principais sítios de replicação do vírus são as células epiteliais pulmonares, linfócitos e célula endotelial vascular, frequentemente associados aos achados clínicos da doença (IBA et al., 2020b).

As manifestações clínicas produzidas pelo SARS-CoV-2 são variadas, desde quadros assintomáticos e leves, a quadros mais graves, os quais podem evoluir para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e/ou falência múltiplas dos órgãos (HADID et al. 2021; MENACHERY; GRALINSKI et al., 2021).

Na infecção viral pelo SARS-CoV-2, é comum o desenvolvimento de eventos de formação de coágulos e doença intravascular disseminada na circulação sanguínea dos pacientes graves ou hospitalizados (FLAM et al., 2021; IBA et al., 2020a; IBA et al., 2020b; DOBESH; TRUJILLO, 2020).

Esse fato ocorre devido à ativação da cascata da coagulação, com o objetivo de limitar a disseminação do vírus (IBA et al., 2020a).

Em pacientes hospitalizados é frequente o desenvolvimento de trombose (FLAM et al., 2021), tromboembolismo venoso, trombose venosa profunda, embolia pulmonar (LANGER et al., 2020), trombose arterial (IBA et al., 2020c), e no caso dos pacientes graves, a presença de coagulopatia sistêmica progressiva é observada (LANGER et al., 2020).



Devido aos diferentes tipos de sintomas apresentados pelos pacientes na fase inicial da doença, torna-se relevante a monitorização dos marcadores biológicos associados à coagulação para um maior controle da infecção pelo SARS-CoV-2 (ROSTAMI; MANSOURITORGHABEH, 2020).

Desta maneira, o presente estudo teve como objetivo discutir o impacto da COVID-19 frente aos parâmetros da coagulação dos pacientes, por meio de uma revisão da literatura sobre a fisiopatologia e os aspectos laboratoriais e terapêuticos das coagulopatias nesses pacientes.

2 METODOLOGIA

Esta pesquisa foi elaborada através de uma revisão da literatura sobre os aspectos fisiopatológicos e terapêuticos das coagulopatias na COVID-19, por meio da busca ativa de artigos científicos indexados no banco de dados eletrônico *Pubmed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) no período de janeiro de 2020 a maio de 2023.

Estabeleceu-se o uso dos descritores em saúde durante a seleção dos textos bibliográficos nas plataformas avaliadas, juntamente com o uso do operador booleano “AND” no sistema de busca na base de dados, sendo utilizados as seguintes *strings* de busca: “(COVID-19[Title] OR Coronavirus[Title]) AND Coagulopathy[Title] AND *physiopathology*” e “(COVID-19[Title] OR Coronavirus[Title]) AND Coagulopathy[Title] AND *treatment*[Title]”.

Foram excluídos os artigos repetidos, incompletos e publicações que não discutissem sobre a temática e não atendessem aos critérios de inclusão sobre os aspectos fisiopatológicos e terapêuticos das coagulopatias na COVID-19.

Ao total foram selecionados 44 artigos, que atenderam ao propósito do estudo. Posteriormente, para um melhor desenvolvimento do estudo, optou-se pela separação da pesquisa na estrutura de tópicos para cada uma das *strings* de busca utilizadas.

Inicialmente, buscou-se discutir a fisiopatologia das coagulopatias, em seguida, as características laboratoriais destas, e por fim, os aspectos terapêuticos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando as *strings* de busca, foram identificados 44 artigos no Pubmed que continham como assunto principal a fisiopatologia da COVID-19 e/ ou os aspectos laboratoriais e terapêuticos das coagulopatias nesses pacientes (Quadro 1).

Quadro 1. Resultado da pesquisa bibliográfica com os aspectos relacionados à fisiopatologia e tratamento das coagulopatias associadas à COVID-19.

Autor (ano)	Aspecto analisado	Conclusões
IBA et al. (2020a)	Coagulopatias e tromboembolismo venoso na COVID-19.	-COVID-19 induz hipercoagulabilidade com microangiopatia e formação de trombo local; -Necessidade de monitorar dímero-D e fibrinogênio.



LANGER et al. (2020)	Complicações trombóticas em COVID-19 na hospitalização.	-COVID-19 mostra-se associada a um estado de hipercoagulabilidade grave causado por inflamação sistêmica e endotelite viral.
LEVI & THACHIL (2020)	CIVD e microangiopatia trombótica (MAT) na COVID-19.	-Coagulopatia associada à COVID-19 mimetiza outras coagulopatias sistêmicas, como CIVD ou MAT, no entanto com características clínicas e laboratoriais diferentes.
CONSTANZO et al. (2020)	Potenciais mecanismos da coagulação após a infecção pelo SARS-CoV-2 e o uso da heparina no tratamento.	-Envolvimento do sistema de coagulação devido à inflamação na pneumopatia por COVID-19; -Adição de heparina no regime terapêutico poderia ter um impacto favorável na progressão da COVID-19.
DIAMOND (2020)	Desregulação do sistema renina-angiotensina (SRA) na modulação da inflamação na COVID-19.	-Lesão pulmonar na COVID-19 associada a uma combinação entre o efeito citopático do vírus e o desequilíbrio do SRA, com excesso de receptor de angiotensina AT1 e insuficiente ECA2; -SRA como alvo terapêutico na doença pulmonar.
SAINI et al. (2020)	Uso de antineoplásicos para redução de inflamação grave induzida por SARS-CoV-2 e coagulopatia.	-Manifestações importantes da infecção grave por COVID-19 são semelhantes à neoplasia, ou seja, inflamação, disfunção imunológica e coagulopatia; -Antineoplásicos na redução de inflamação, disfunção imunológica e coagulopatia na COVID-19 grave.
JAYARAN-GAIAH et al. (2020)	Resposta imunotrombótica exacerbada na CAC.	-Modelo de imunotrombose ilustra a interação entre o sistema imunológico inato e a coagulação; -Vias adicionais de relevância na CAC incluem liberação de citocinas e ativação do complemento.
MARIETTA (2020)	Associação entre COVID-19, coagulopatia e tromboembolismo venoso (TEV).	-Incidência de TEV de 0 a 8% em pacientes com COVID-19 nas enfermarias gerais, 16 a 35% na UTI, e até 58% em autópsias; -Patogênese da CAC ocorre principalmente em nível microvascular, com envolvimento tardio de vasos venosos e arteriais.
KIPSHIDZE et al. (2020)	Tratamento e cuidados em relação à coagulopatia viral em pacientes com COVID-19.	-Resposta do hospedeiro ao SARS-CoV-2 leva à proliferação de citocinas pró-inflamatórias, dano endotelial maciço e manifestações vasculares; -Anticoagulantes parenterais, como heparina e HBPM, têm sido amplamente utilizados no tratamento dos pacientes; -Anticoagulantes orais diretos e antiplaquetários também são úteis no manejo desses pacientes.
MEZALEK et al. (2020)	Achados laboratoriais da coagulopatia associada à COVID-19 e complicações trombóticas.	-Aumento acentuado do dímero-D e trombocitopenia moderada correlacionados com maior risco de internação em terapia intensiva e taxa de mortalidade; -Padrão de CAC mais comum em hospitalizados: elevações nos níveis de fibrinogênio e dímero-D, e não deve ser interpretado erroneamente como CIVD; -Ao contrário da CIVD clássica por sepse ou trauma, o prolongamento do TTPa e/ou TP é mínimo e a trombocitopenia é leve em pacientes com COVID-19.
VADASZ et al. (2020)	Coagulopatia imunomediada na infecção por COVID-19.	-Fisiopatologia da CAC está associada à tempestade de citocinas pró-inflamatórias, a danos nas células endoteliais, ao envolvimento cardiovascular e a uma resposta imunomediada desequilibrada.
IBA et al. (2020b)	Aspectos fisiopatológicos do SARS-CoV-2 ligados ao sistema imunológico e às respostas tromboinflamatórias.	-Endotelopatia devido à infecção endotelial direta por SARS-CoV-2 e o dano indireto da inflamação tem papel predominante na CAC; -Controle intensivo da tromboinflamação é necessário para melhorar o desfecho da COVID-19.
NOPP et al. (2020)	Prevalência de TEV em pacientes com COVID-19.	-Prevalência geral estimada de TEV foi de 14,1%; -TEV em 22,7% dos pacientes com COVID-19 na UTI; -Risco de TEV de 8% em não internados na UTI; -Pacientes que desenvolveram TEV apresentaram níveis mais elevados de dímero-D.
BOONYAWAT	Incidência de TEV, TVP e tromboembolismo arterial	-Incidência de TEV foi de 28 e 10% em pacientes com COVID-19 na UTI e fora da UTI, respectivamente;



et al. (2020)	(TEA) em pacientes com COVID-19.	-Incidência de TVP foi maior em estudos com protocolo de triagem utilizando ultrassonografia de compressão; -Incidência de TEA no ambiente de UTI foi baixa (3%).
THACHIL et al. (2020)	Orientações gerais no manejo provisório de complicações dos pacientes com coagulopatias associadas à COVID-19.	-Recomendação de avaliação dos níveis de dímero-D, TP e contagem de plaquetas em todos os pacientes que apresentam COVID-19; -Monitoramento de TP, dímero-D, contagem de plaquetas e fibrinogênio pode ser útil para determinar o prognóstico em pacientes com COVID-19 que requerem internação hospitalar.
HRANJEC et al. (2020)	Tromboelastografia com mapeamento de plaquetas para orientar o tratamento adequado e melhorar a sobrevida de pacientes com CAC.	-Tromboelastografia com mapeamento de plaquetas caracteriza melhor o espectro de anormalidades relacionadas à coagulação da COVID-19; -Esse método pode orientar terapias mais específicas e personalizadas para pacientes infectados.
HIPPENS-TEEL et al. (2020)	Uso terapêutico da heparina em pacientes com hipercoagulatividade associada à Covid-19.	-Plausibilidade da heparina para COVID-19 é suficientemente robusta para justificar ensaios clínicos randomizados urgentes para determinar a segurança e a eficácia dessa terapia.
TANG et al. (2020)	Tratamento anticoagulante e a diminuição da mortalidade em pacientes com COVID-19 grave com coagulopatia.	-Terapia anticoagulante, principalmente com heparina de baixo peso molecular, parece estar associada a um melhor prognóstico em pacientes graves com COVID-19 que atendam aos critérios do escore de coagulopatia induzida por sepse ou com dímero-D acentuadamente elevado.
BALAGHO-LI et al. (2020)	Potencial da plasmaférese terapêutica no tratamento de pacientes com COVID-19.	-Reduzir a carga de citocinas e agentes de coagulação anormais por plasmaférese pode ser útil no manejo da COVID-19; -Baixa disponibilidade e necessidade de profissionais treinados são as limitações desse método terapêutico.
HAYIRO-ĞLU et al. (2020)	Uso de medicamentos para o tratamento na CIVD em pacientes com COVID-19, em associação com alterações laboratoriais.	-Tromboprolifaxia de rotina deve ser realizada em todos os pacientes; -Aumento do dímero-D e a gravidade da doença são os fatores indicativos para iniciar o início precoce do tratamento.
DOBESH & TRUJILLO (2020)	Aspectos fisiopatológicos, de prevenção e de tratamento do tromboembolismo venoso na CAC.	-SARS-CoV-2 produz um estado inflamatório e hipercoagulável, além de hipofibrinolítico, não observado na maioria dos outros tipos de coagulopatia; -Todos os pacientes hospitalizados com COVID-19 devem ser considerados de alto risco e receber anticoagulantes para profilaxia de TEV.
ROSTAMI & MANSOURI-TOR-GHABEH (2020)	Nível plasmático de Dímero-D em pacientes com infecção pelo Covid-19.	-Aumento nas concentrações de dímero-D e fibrinogênio nos estágios iniciais da COVID-19; -Aumento de 3 a 4 vezes nos níveis de dímero-D está associado a um prognóstico ruim; -Comorbidades podem desencadear um aumento nos níveis de dímero-D em pacientes com COVID-19; -Avaliar os níveis de dímero-D e os parâmetros de coagulação pode ser útil no controle da COVID-19.
ZHANG et al. (2020)	Fatores relacionados a infecção viral pelo SARS-CoV-2 associados à disfunção endotelial, cascata inflamatória, sobretudo, IL-6, proteína C reativa e dímero-D.	-Como resultado da ativação e disfunção endotelial, os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α), quimiocinas (MCP-1), antígeno do vWF, atividade do vWF e fator VIII estão elevados; -Níveis mais altos de reagentes de fase aguda (IL-6, proteína C reativa e dímero-D) também estão associados à infecção por SARS-CoV-2.
GOSHUA et al. (2020)	Endoteliopatia e patogêneses da coagulopatia associada à COVID-19.	-Endoteliopatia está presente na COVID-19 e provavelmente associada a doenças críticas e óbito; -Identificação precoce da endoteliopatia e estratégias para mitigar sua progressão podem melhorar os resultados na COVID-19.



LIU et al. (2020)	Entendimento atual e implicações para o tratamento antitrombótico na trombose e coagulopatia por COVID-19.	-Ativação plaquetária, trombose e depleção de fator de coagulação e plaquetas levam a falência de múltiplos órgãos e sangramento; -Pacientes em tratamento antitrombótico devem ser submetidos a anticoagulação pós-procedimento e anticoagulação prolongada após trombólise intravenosa para reduzir o risco de complicações trombóticas durante os estágios iniciais e intermediários da COVID-19.
GÖRLINGER & LEVY (2021)	Redução da fibrinólise na coagulopatia associada à COVID-19.	-Redução da fibrinólise pode ser mais prejudicial na coagulopatia associada à COVID-19; -Concentrações elevadas de dímero-D refletem um aumento da deposição de fibrina (microtrombose) em vez de um aumento da quebra de fibrina (fibrinólise) na COVID-19 grave.
MANOLIS et al. (2021)	Coagulopatia macro e micro-vascular viral, tromboembolismo e manejo profilático e terapêutico na infecção por SARS-CoV-2.	-COVID-19 predispõe à trombose arterial e venosa, que é atribuída ao estado inflamatório, disfunção endotelial, ativação plaquetária e estase sanguínea; -Padrão mais comum é a trombose arterial pulmonar, com oclusão trombótica de artérias pulmonares e infarto do parênquima pulmonar; -Biomarcadores relacionados à coagulação e ativação plaquetária como ferramentas úteis de diagnóstico e prognóstico para a CAC, entre eles, o dímero-D.
HADID et al. (2021)	Coagulação e anticoagulação na COVID-19.	-Proposta de sistema de pontuação para a CAC (<i>CIC Scoring</i>) e estratificação de pacientes para terapia anticoagulante com base em categorias de risco.
WANG et al. (2021)	Potencial papel da inibição do sistema complemento como alvo terapêutico para COVID-19.	-Inibição da via do complemento pode se tornar um novo alvo no tratamento de pacientes com infecção grave, nos quais ocorreu ativação significativa; -Inibição do complemento poderia se dar por meio de combinação de terapia antiviral ou outras terapias anti-inflamatórias ou imunológicas que mitigassem a tempestade de citocinas na COVID-19.
PERICO et al. (2021)	Imunidade, lesão endotelial e coagulopatia induzida por complemento na COVID-19.	-Infecção por SARS-CoV-2 induz disfunção imunológica, lesão endotelial generalizada, coagulopatia associada ao complemento e microangiopatia sistêmica; -Desfecho clínico da COVID-19 parece ser dependente da resposta individual do hospedeiro e fatores genéticos ou biológicos predisponentes podem modular o grau de gravidade da doença.
FAN et al. (2021)	Demonstração do estado de hipercoagulabilidade na coagulopatia associada à COVID-19 em pacientes críticos por parâmetros de hemostasia e análise da curva de calibração.	-Parâmetros elevados da curva de calibração, juntamente com níveis elevados de dímero-D, fator VIII, antígeno vWF e fibrinogênio, suportam a presença de coagulopatia associada a COVID-19; -Parâmetros da curva de calibração como nova abordagem para avaliação da hipercoagulabilidade associada à COVID-19 grave, além dos testes viscoelásticos.
LIPPI et al. (2021)	Coagulopatia associada à COVID-19.	-Gatilho subjacente da CAC engloba a imuno-tromboinflamação; -CAC inicia-se com lesões vasculares à microvasculatura pulmonar; -À medida que a doença progride, o estado pró-trombótico torna-se sistêmico, culminando em trombose de múltiplos órgãos.
ASAKURA & OGAWA (2021)	Coagulopatia associada à COVID-19 e coagulação intravascular disseminada.	-Trombose por COVID-19 inclui macro e microtrombose, sendo que o diagnóstico desta última depende de marcadores de coagulação e fibrinólise; -Anormalidade de coagulação/ fibrinolítica mais frequente na COVID-19 é o aumento do dímero-D, e sua relação com o prognóstico tem sido discutida; -Poucos estudos discutiram mudanças nos níveis de dímero-D ao longo do tempo e avaliaram outros testes de coagulação;



		-Em vez de fornecer um tratamento uniforme, deve-se selecionar o método de tratamento mais adequado para a gravidade e o estágio da doença.
SHOLZBERG et al. (2021)	Heparina terapêutica em comparação à profilática em internados com COVID-19 moderada e níveis aumentados de dímero-D.	-Heparina terapêutica não foi significativamente associada a uma redução no desfecho primário; -No entanto, a chance de morte em 28 dias diminuiu; -Redução de risco maior de sangramento.
LEENTJENS et al. (2021)	Coagulopatia associada à COVID-19 e agentes antitrombóticos	-Associação entre concentração aumentada de dímero-D e mau prognóstico; -Outros marcadores de coagulopatia, como contagem de plaquetas e tempo de protrombina, geralmente são normais ou levemente elevados em pacientes não críticos, com alterações progressivas observadas quando a condição clínica do paciente piora.
IBA et al. (2021)	Proposta de definição de coagulopatia associada à COVID-19	-Critérios diagnósticos de CAC: (A) COVID-19 comprovada e (B) dois ou mais dos seguintes critérios: (1) Diminuição na contagem de plaquetas ($<150 \times 10^9/L$); (2) Aumento do dímero-D ($>2x$ o limite superior da normalidade); (3) Tempo de protrombina prolongado ou Razão Normalizada Internacional (INR) $> 1,2$; (4) Diminuição do nível de fibrinogênio; (5) Presença de trombose. -Risco de CAC: (A) Um dos cinco critérios acima e (B) um dos seguintes critérios: (1) Aumento do nível de fibrinogênio; (2) Aumento do fator de von Willebrand ($>2x$ o limite superior da normalidade); (3) Presença de anticoagulante lúpico e/ou anticorpos antifosfolípidos de alto título.
LINDSAY et al. (2021)	Monitoramento e tratamento da coagulopatia associada à COVID-19.	-Decisões sobre diagnóstico, monitoramento e tratamento da CAC devem ser tomadas com base na compreensão do histórico médico do paciente, curso clínico e risco percebido, em conjunto com as diretrizes das Sociedades e resultados de ensaios clínicos. -Profilaxia de TEV deve ser fornecida a todos os pacientes hospitalizados com COVID-19, a menos que contraindicado.
FLAM et al. (2021)	Uso contínuo de anticoagulante oral e o risco de admissão hospitalar na COVID-19.	-Uso contínuo de anticoagulante oral não foi associado à redução do risco de COVID-19 grave, indicando que o prognóstico não seria modificado pelo início precoce do uso contínuo ambulatorial.
MENACHE- RY & GRALINSKI (2021)	Papel da infecção respiratória pelo SARS-CoV-2 em relação às manifestações sistêmicas, sobretudo em relação às coagulopatias.	-Tanto as vias de remodelação da matriz extracelular desreguladas quanto as proteínas de coagulação circulantes são características da COVID-19 grave e frequentemente continuam após a resolução da infecção aguda; -Proteínas de coagulação se mostraram eficazes como biomarcadores para doenças graves; -Anticoagulantes são um dos pilares da terapêutica da COVID-19 em pacientes hospitalizados.
LAZZARO- NI et al. (2021)	Interação entre inflamação, infecção viral e sistema de coagulação na coagulopatia associada à COVID-19.	-Níveis aumentados de dímero-D são frequentes; -Alguns pacientes também apresentam prolongamento de TTPa e/ou TP e graus variáveis de trombocitopenia; -Na tempestade de citocinas, a IL-6 parece desempenhar papel fundamental na indução de estado de hipercoagulabilidade a nível sistêmico e local; -Mecanismos específicos do SARS-CoV-2 parecem desempenhar um papel adicional ao inibir a fibrinólise através do sistema renina-angiotensina; -Profilaxia com heparina deve ser prescrita a todos os hospitalizados com COVID-19, devido à hipercoagulação decorrente da inflamação e do vírus, e dos fatores de risco cardiovasculares concomitantes.
PLÁŠEK et al.	Mecanismos e tratamento direcionado ao hospedeiro	-CAC apresenta aumento nos níveis de fibrinogênio, dímero-D e FvW, consumo de desintegrina e metaloproteinase



(2022)	na coagulopatia associada à COVID-19.	(ADAMTS13), ativação e desregulação do complemento e níveis elevados de citocinas plasmáticas; -Além da anticoagulação, surgiram recentemente quatro diferentes vias terapêuticas direcionadas ao hospedeiro que influenciam a CAC: (1) Anticorpos monoclonais anti-fator de von Willebrand; (2) Inibidores ativados do complemento C5a; (3) ADAMTS13 recombinante; e (4) Anticorpos anti-IL-1 e IL-6.
ALNIMA et al. (2022)	Patogênese e tratamento da coagulopatia por COVID-19.	-Fisiopatologia da COVID-19 resulta da interação entre o endotélio, o sistema imunológico, e o sistema de coagulação, levando a um estado hiper inflamatório e pró-trombótico; -Biomarcadores característicos para coagulopatia por COVID-19 grave: aumento de dímero-D, fibrinogênio, fator VIII e FvW; níveis normais a aumentados de TP; níveis normais de TTPa; níveis reduzidos de antitrombina e proteína C; e contagem de plaquetas normal a reduzida.
CACCIOLA et al. (2022)	Mecanismos celulares e moleculares na coagulopatia por COVID-19.	-Inflamação e endotelopatia caracterizaram a doença vascular; -Coagulopatia e plaquetopenia caracterizaram a hemostasia vascular; -Hipofibrinólise caracteriza a trombose vascular; -Inibidor da via do fator tecidual é um marcador prognóstico de doença vascular grave.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Legenda: CAC= Coagulopatia associada à COVID-19; CIVD = Coagulação intravascular disseminada; ECA2= Enzima de Conversora de Angiotensina 2; FvW= Fator de von Willebrand; HBPM= heparinas de baixo peso molecular; IL: Interleucina; MAT= microangiopatia trombótica; SRA = sistema renina-angiotensina; TEA = tromboembolismo arterial; TEV= tromboembolismo venoso; TP= Tempo de Atividade da Protrombina; TTPa= Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; TVP = trombose venosa profunda; UTI= Unidade de Terapia Intensiva.

3.1 FISIOPATOLOGIA DAS COAGULOPATIAS EM PACIENTES COM COVID-19

A COVID-19 é uma doença infecciosa multissistêmica que provoca uma série de complicações orgânica aos pacientes infectados, resultando em complicações no sistema respiratório, imunológico, hemostático e alterações endoteliais (GIUSEPPE et al., 2021; ALNIMA et al., 2022).

Na concepção de Boonyawat et al. (2020) e Hidesaku & Haruhiko (2021), muitos pesquisadores apontaram a presença de altos níveis inflamatórios como o principal fator de desencadeamento de coágulos nos vasos sanguíneos, principalmente, em pacientes hospitalizados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI).

Ao comparar pacientes infectados com a COVID-19 sem necessidade de internação, as chances de desenvolver um evento de tromboembolismo venoso foi 18% menor quando comparado aos pacientes que precisaram de assistência intensiva e multidisciplinar (BOONYAWAT, et al. 2020).

Marietta, Coluccio e Luppi (2020) e Mezalek (2020) também corroboraram esses resultados, mostrando que os pacientes de UTI apresentaram maior probabilidade de desenvolver eventos tromboembólico venosos, quando comparado a outros pacientes.

Em estudos em tecidos patológicos, observou-se que em mais de 50% dos pacientes que faleceram por infecção pelo SARS-CoV-2 foram detectados processos trombolíticos no sistema circulatório e pulmonar (GIUSEPPE et al., 2021).



A infecção pelo SARS-CoV-2 resulta no processo da patogênese de coagulopatias por diferentes mecanismos (IBA et al., 2021; LAZZARONI et al., 2021), entretanto, o mesmo não se encontra totalmente esclarecido.

A ativação e a disfunção endotelial associada à infecção pelo coronavírus sugerem a ação de uma série de fatores bioquímicos que desencadeiam a disfunção, logo ela pode ser classificada em ativação endotelial reversível tipo I e II, que são caracterizadas respectivamente pela liberação e a síntese de proteínas que podem provocar o aparecimento de vasculite e trombose (HAYIROĞLU et al., 2020; BINGWEN et al., 2020).

Conforme argumentam Cacciola (2022) e Perico et al. (2021) na infecção pelo SARS-CoV-2, o sistema imunológico libera citocinas para combater a infecção.

No entanto, em algumas pessoas, a resposta imune pode ficar descontrolada, levando a uma produção excessiva de citocinas, o que resulta em uma inflamação generalizada. Essa resposta imunológica exagerada pode levar a danos nos tecidos e órgãos do corpo.

A depender da extensão da lesão, pode ocorrer a destruição de células endoteliais que podem produzir endotelite vascular pulmonar e microtrombos capilares alveolares (HAYIROĞLU et al., 2020; HRANJEC et al., 2020). Costanzo et al. (2020) e IBA et al. (2021) citam que esse fenômeno é conhecido como coagulopatia associada à COVID-19 (CAC), a qual está associada a uma maior predisposição para a formação de coágulos sanguíneos.

A ativação dos receptores bioquímicos auxilia na interação com as demais substâncias e enzimas do equilíbrio celular (HAYIROĞLU et al., 2020).

O SARS-CoV-2 possui tropismo pelas células que expressam receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) (IBA et al., 2020a; SAINI et al., 2020), os quais são encontrados nos pneumócitos tipo II, presentes nos pulmões.

Contudo, outros tecidos apresentam a glicoproteína de superfície, entre eles: coração, rim e intestino (IBA et al., 2020a; KIPSHIDZE et al., 2020; SAINI et al., 2020; LAZZARONI et al., 2021; GÖRLINGER; LEVY, 2021). Indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 que apresentam comorbidades, como hipertensão, obesidade e/ou outras doenças subjacentes, tendem a desenvolver uma alta resposta inflamatória, coagulante e apoptótica ao sistema renina-angiotensina (DIAMOND, 2020; LIU et al., 2021; MANOLIS et al., 2021).

Tais complicações, podem estar associadas a alterações degenerativas que o vírus impulsiona nas células sanguíneas sadias (DIAMOND, 2020). A desregulação do papel da ECA2, sugere estes como alguns fatores de risco na Covid-19 (LAZZARONI et al., 2021).

A replicação do vírus ocorre principalmente nas células epiteliais do trato respiratório (MENACHERY; GRALINSKI, 2021), contribuindo para a lesão pulmonar aguda (IBA et al., 2020a),



que são mediadas por macrófagos, apoptose de neutrófilos e linfócitos nos alvéolos pulmonares (IBA et al., 2020c).

O sistema imunológico dos pacientes infectados pelo vírus, na COVID-19 produz uma resposta sincrônica exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, proteínas quimiotáticas de monócitos 1 (MCP-1) e da cascata da coagulação extrínseca (HADID et al., 2021; MENACHERY; GRALINSKI, 2021; IBA et al., 2020a), as quais são frequentemente associadas ao desenvolvimento da coagulação intravascular sistêmica, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e mortalidade na doença (IBA et al., 2020a).

Esta é mediada pela imunidade inata (VADASZ; BRENNER; TOUBI, 2020; LAZZARONI et al., 2021), que estimula a expressão do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) em monócitos/macrófagos e células endoteliais vasculares (IBA et al., 2020b; DOBESH; TRUJILLO, 2020), Interferon-10, Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8) e o aumento da hipercoagulabilidade (HADID et al., 2021; MENACHERY; GRALINSKI, 2021; LAZZARONI et al., 2021; VADASZ; BRENNER, TOUBI, 2020; CACCIOLA, 2022).

Outros fatores podem contribuir para o efeito pró-coagulante durante a infecção pela COVID-19, como a fosfatidilserina da membrana celular, as armadilhas extracelulares de neutrófilos e os padrões moleculares associados a danos (DAMPs), tanto nos espaços intra-alveolares, quanto intravasculares (IBA et al., 2020c). Além de hiperinflamação, linfo-histiocitose hemofagocítica secundária (LAZZARONI et al., 2021).

A liberação da cascata destes mediadores inflamatórios produz um processo fisiológico ativado pelas colônias de granulócitos (HADID et al., 2021; IBA et al., 2020a) que induz a expressão de fator tecidual por outras células dentro dos pulmões, esse processo contribui para o aumento da coagulopatia pulmonar e trombose microvascular (HADID et al., 2021).

A IL-6 é responsável pela síntese dos fatores hemostáticos (fibrinogênio e fator VIII), que atuam no aumento da permeabilidade vascular (LAZZARONI et al., 2021), e formação de trombos devido ao processo inflamatório (IBA et al., 2020a).

O sistema fibrinolítico sofre supressão devido à redução da atividade do ativador de plasminogênio e aumento da expressão do ativador de plasmina (IBA et al., 2020a).

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), associada a sepse bacteriana, pode provocar edema intersticial alveolar grave, com aumento da infiltração neutrófilica e da permeabilidade vascular nos alvéolos pulmonares (DOBESH; TRUJILLO, 2020).

A presença da coagulopatia durante o processo infeccioso pode contribuir para a trombocitopenia, como também, a produção das citocinas pode estimular a proliferação da linhagem megacariócita e elevação da quantidade dos megacariócitos gerando uma trombocitose (LAZZARONI et al., 2021).



As plaquetas ativadas ligam-se ao endotélio danificado, o que contribui para aceleração do dano endotelial devido ao processo inflamatório e aceleração da reação trombótica (IBA et al., 2020a).

A trombocitopenia não é um achado relevante na etapa inicial da infecção pelo coronavírus, esta sugere que a mesma não se correlaciona com a coagulação intravascular disseminada (IBA et al., 2020a).

Alnima et al. (2022) discorre que a primeira resposta do corpo ao SARS-CoV-2 é um processo inflamatório que causa uma disparidade no endotélio que ajusta, substancialmente, o estado natural de flexibilidade e força do sistema vascular, coagulação, entre outros.

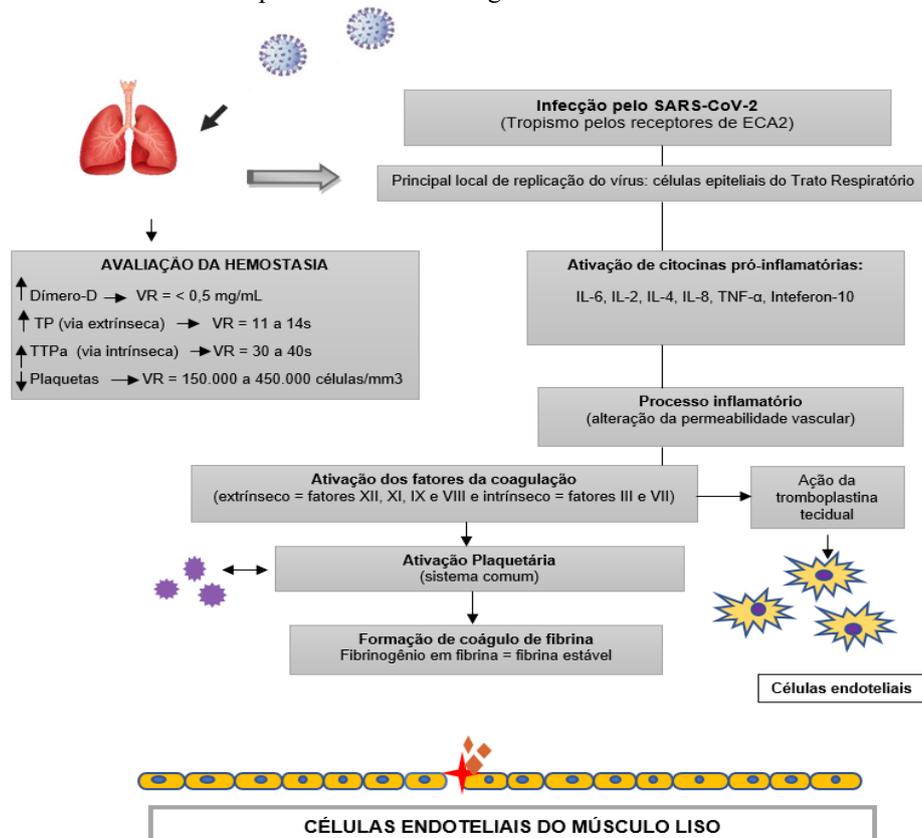
Quando há tal desequilíbrio, as chances de desenvolver um processo trombolítico aumenta significativamente, em especial, em idosos com o sistema imunológico comprometido (MARIETTA; COLUCCIO; LUPPI, 2020; MEZALEK, et al., 2020).

A Figura 1 esquematiza a atuação do SARS-CoV-2 no corpo humano. A COVID-19 é uma doença complexa e a resposta imunológica pode variar de pessoa para pessoa.

Destacando as principais citocinas, como a IL-1, IL-6 e o TNF- α , os quais desempenham um papel importante na regulação da resposta inflamatória. Durante a tempestade de citocinas, os níveis desses marcadores podem aumentar significativamente, resultando nos principais achados clínicos-laboratoriais presentes na doença.



Figura 1. Representação esquemática simplificada do processo das coagulopatias na infecção do SARS-CoV-2. A ativação e a disfunção das células endoteliais estão diretamente associadas ao processo da hemostasia sanguínea em paciente com COVID-19, a qual está ligada às modificações teciduais ocorridas durante o processo infeccioso pelo vírus, sendo este diretamente ligado ao equilíbrio dos vasos sanguíneos. A liberação e sintetização das proteínas durante a ativação endotelial pode provocar o aparecimento de vasculite e trombose, resultante da ativação plaquetária, hipercoagulabilidade e aumento da expressão das citocinas inflamatórias pelo sistema imunológico na COVID-19.



Fonte: Esquema elaborado pelos autores (2023), a partir de informações adaptadas de DOBESH & TRUJILLO (2020), ZHANG et al. (2020) e MENACHERY & GRALINSKI (2021).

Legenda: IL: Interleucina; TNF- α = Fator de Necrose Tumoral alfa; TP= Tempo de Atividade da Protrombina; TTPa= Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; VR: valor de referência.

3.2 ASPECTOS LABORATORIAIS DA COAGULOPATIA ASSOCIADA À COVID-19

Nos casos de CAC, evidências científicas sugerem a ocorrência de anormalidades nos marcadores da hemostasia primária, coagulação e dos parâmetros fibrinolíticos (dímero-D, degradação do fibrinogênio, tempo de protombina e atividade de antitrombina), além do aumento do consumo de desintegrina e metaloproteínase resultando em aumento dos níveis de citocinas/quimiocinas plasmáticas (IBA; CONNORS; LEVY, 2020; LAZZARONI et al., 2021; PLASEK et al., 2022).

Entre os parâmetros basais hemostáticos avaliados durante a infecção pelo SARS-CoV-2, para todos pacientes infectados, encontra-se: tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de protrombina (TP), fibrinogênio, produtos da degradação da fibrina, dímero-D e contagem de plaquetas (HADID et al., 2021).

Em um estudo desenvolvido na China, 50% dos pacientes que foram a óbito apresentaram alterações dos níveis basais com prolongamento de TP de 3 segundos, e/ou TTPa de 5 segundos, além



de aumento progressivo de Dímero-D em concentração superior a 1 mg/L, o que contribuiu para um aumento em 18 vezes no risco de morte (LANGER et al., 2020).

Na rotina laboratorial, o nível do marcador biológico dímero-D é comumente utilizado para a detecção de trombose em pacientes.

Na infecção pela COVID-19, diversos estudos apontam que no início da doença a concentração plasmática dos marcadores dímero-D e fibrinogênio sofre um aumento de 3 a 4 vezes, podendo estar relacionado ao mau prognóstico da doença (ROSTAMI; MANSOURITORGHABEH, 2020).

Boonyawat et al. (2020) apontam que em pacientes de gravidade torna-se necessário um maior monitoramento para não desenvolver eventos de tromboembolismo e outras complicações hemostáticas devido ao SARS-CoV-2.

Leentjens et al. (2021) e Levi & Thachil (2020) apontam que alterações plasmáticas na concentração do dímero-D, que é um produto da degradação da fibrina e do fibrinogênio, sugere presença de patologia da coagulação. maior gravidade.

Foi observado que quanto maior a concentração do dímero-D e do fibrinogênio, mais grave é a patologia, pois, o organismo desenvolve uma potente resposta inflamatória, uma coagulopatia plaquetária e coagulopatia sistêmica do tipo qualitativa quanto quantitativa.

Por outro lado, se a concentração do dímero-D e do fibrinogênio reduzirem drasticamente, há a possibilidade de que os pacientes em situação mais críticas sejam levados ao óbito devido ao desenvolvimento de patologias de coagulação, trombose venosa profunda e coagulação intravascular disseminada.

As estratégias com relação a essas complicações ocasionadas pela SARS-CoV-2 são bastante complexas, uma vez que o tratamento vai depender exclusivamente da gravidade da doença.

Segundo a literatura, na fase crônica da doença recomenda-se a avaliação do fibrinogênio em conjunto com o dímero-D. Isso se deve ao fato de o fibrinogênio ser produzido em quantidade considerável pelo fígado, decorrente da estimulação hepática extrema, e ser um dos parâmetros de avaliação de uma das fases da coagulação.

Assim, o fibrinogênio e o dímero-D podem ser utilizados para diagnosticar ou descartar possíveis problemas trombóticos venosos decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2, principalmente em pacientes hospitalizados (THACHIL et al., 2020; IBA et al., 2020). O Quadro 2 resume as características dos principais exames laboratoriais avaliados na CAC.



Quadro 2. Principais exames laboratoriais avaliados nas coagulopatias durante a infecção pelo SARS-CoV-2.

Exames laboratoriais	Valor de referência	Comentário	Indicação
Plaquetas	150.000 a 450.000 células/mm ³	Alterações nos valores de referência	Avaliação da coagulação sanguínea
TP	11 a 14 segundos	Ocorre alterações dos níveis basais com prolongamento do tempo.	Diagnóstico de sangramentos; Monitorização do uso terapêutico de anticoagulantes (orais).
TTPa	30 a 40 segundos	Ocorre alterações dos níveis basais com prolongamento do tempo.	Monitoramento de terapia com heparina; Avaliação em conjunto com TP.
Dímero-D	< 0,5 mg/mL	Recomendado para a avaliação da gravidade da doença e não como critério para escolha e manutenção da terapêutica.	Marcador de fibrinólise de coagulo; Avaliação de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.
Fibrinogênio	200 a 400 mg/dL	Avaliação em conjunto com o dímero-D	Indicador de DIC em pacientes graves

Fonte: Quadro elaborado pelos autores (2023), a partir de informações adaptadas de FLAM et al., (2021), LAZZARONI et al., (2021), DOBESH & TRUJILLO (2020), ZHANG et al. (2020) e MENACHERY & GRALINSKI (2021).

Legenda: DIC= Doença Isquêmica Cardíaca Grave; TP= Tempo de Atividade da Protrombina; TTPa= Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

A presença de trombocitopenia (valores inferiores a 150×10^9 /L) nestes pacientes é incomum, sendo está associada a um maior risco de gravidade da doença (DOBESH; TRUJILLO, 2020; IBA et al., 2020b; LAZZARONI et al., 2021).

Enquanto que nas formas leves da doença, geralmente os níveis de plaquetas e os marcadores da coagulação se mostram com valores de referência normais.

Contudo, uma parcela dos pacientes pode produzir trombocitose reativa (decorrente do estado inflamatório agudo), TTPa e TP reduzidos (DOBESH; TRUJILLO, 2020; IBA et al., 2020b; LAZZARONI et al., 2021).

Em relação à presença de sangramentos nos pacientes com COVID, esse fato é incomum, entretanto a presença de tromboembolismo pulmonar possui incidência considerável em pacientes críticos (DOBESH; TRUJILLO, 2020).

Quando comparado à infecção humana por SARS-CoV-1, ocorreu elevação do ativador de plasminogênio tecidual pela estimulação do nucleocapsídeo nas células do epitélio pulmonar. Esse aumento ocorre mediante a ação do fator de crescimento transformador (TGF) e do inibidor do ativador 1 (PAI-1), o que pode se relacionar à fibrose nos pulmões (DOBESH; TRUJILLO, 2020).

Vale destacar que na concepção de Balagholi et al. (2022) o processo de desregulação na produção de anticorpos ocasionados, em especial, por patologias crônicas quando associadas ao SARS-CoV-2, promovem uma maior lesão tecidual decorrente da liberação destas proteínas, provocando assim, o agravamento dos sinais e sintomas da COVID-19.



Além disso, quando o indivíduo tem o potencial de desenvolver ou já possuir uma hipoxia grave, em conjunto com uma grande quantidade de citocinas, este fica mais vulnerável a possuir anormalidades clínico-laboratoriais.

3.3 ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA COAGULOPATIA ASSOCIADA À COVID-19

O tratamento da CAC é bastante diversificado, pois é necessária uma avaliação de acordo com a gravidade e risco de a doença evoluir para o quadro de tromboembolismo venoso e/ou coagulação intravascular disseminada. Entre as abordagens terapêuticas dessas coagulopatias encontra-se o uso de anticoagulantes, entre elas a heparina (HIDESAKU; HARUHIKO, 2021; TANG et al., 2020).

Na COVID-19, a coagulopatia difere das alterações na hemostasia induzida por infecção bacteriana (IBA et al., 2020a). A resposta inflamatória induzida pelos monócitos e macrófagos intensifica a produção de trombina.

Desta forma, medicamentos que atuem na inibição da atividade da trombina podem ser uma interessante abordagem terapêutica (DOBESH; TRUJILLO, 2020).

Entre as opções de tratamento medicamentoso profilático para pacientes hospitalizados com confirmação de infecção pelo SARS-CoV-2, encontram-se os anticoagulantes (ZHANG; TECSON; MCCULLOUGH, 2020; FLAM et al., 2021), entre eles, a heparina não fracionada e a heparina de baixo peso molecular (HBPM) (WHO, 2023), visto que nesses pacientes comumente ocorrem incidentes trombogênicos devido à natureza da doença.

Contudo, a eficácia dessa classe terapêutica em decorrência da progressão fisiopatológica, apesar de interessante, ainda não se encontra totalmente esclarecida (ZHANG; TECSON; MCCULLOUGH, 2020; FLAM et al., 2021).

Em um estudo de coorte desenvolvido na Suécia para avaliação do uso contínuo de anticoagulantes orais em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, estes não foram associados a um risco reduzido de infecção ou mortalidade pela COVID-19 (FLAM et al., 2021).

No caso do uso farmacológico por 7 dias da HBPM em pacientes graves, estes desenvolveram coagulopatia séptica induzida (SIC) (LANGER et al., 2020). Dessa forma, recomenda-se, o uso dessa heparina quando ocorrer aumento dos níveis plasmáticos das células T, células B, citocinas inflamatórias e dímero-D (DOBESH; TRUJILLO, 2020), assim como nos pacientes que apresentarem níveis de dímero-D quatro vezes superiores ao valor de referência (DOBESH; TRUJILLO, 2020).

A profilaxia com heparina não mostrou efeito relevante na taxa de mortalidade de pacientes tratados com o medicamento, entretanto se mostrou uma escolha interessante no tratamento da SIC (LANGER et al., 2020).

Contudo, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia orienta a administração profilática regular da HBPM em pacientes hospitalizados com COVID-19, independente do



desenvolvimento da SIC, com exceção de quando o paciente tem contraindicação ao uso de anticoagulantes.

O processo resultante leva a uma imunotrombose, devido à perda das funções antitrombótica e anti-inflamatória das células endoteliais, resultando na desregulação da cascata da coagulação sanguínea.

Em níveis plasmáticos elevados de dímero-D, na faixa de 1,5-2,0 mg/L, é recomendado o uso profilático de anticoagulantes para prevenção do tromboembolismo venoso, independentemente do grau de acometimento clínico do paciente (LANGER et al., 2020).

As dosagens farmacológicas recomendadas para os pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2, em relação às heparinas não fracionadas e de baixo peso molecular utilizadas de maneira profiláticas e terapêuticas, são diferentes.

A grande maioria dos fármacos disponíveis administra-se por via subcutânea. Entre as opções disponíveis no mercado se encontra: dalteparina, enoxaparina, nadroparina, tinzaparina e heparina não fracionada.

Assim, dados presentes na literatura recomendam como dose profilática e de tratamento da dalteparina, enoxaparina, nadroparina, tinzaparina e heparina não fracionada respectivamente: 5.000UI uma vez ao dia e 200 U/kg ao dia; 40mg uma vez ao dia e 1mg/kg; 2.850UI uma vez ao dia e 171 UI/kg uma vez ao dia; 4.500UI uma vez ao dia e 175 UI/kg uma vez ao dia; 5.000 unidades duas vezes/três vezes ao dia (IBA et al., 2020a).

Além disso, Balagholi et al. (2022) citam, como um potencial mecanismo para diminuir o nível de citocinas produzidas durante a infecção pelo SARS-CoV-2, o uso dos agentes coagulantes e a terapia baseada em plasmaferese.

A utilização dessa terapia visa reduzir os níveis de citocinas e a normalização da hemostasia sanguínea, resultando em aumento de oxigenação nos tecidos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção pelo SARS CoV-2 provoca uma série de complicações clínicas relacionadas principalmente ao sistema respiratório.

Contudo, esse vírus produz importantes distúrbios tromboembólicos (periféricos e sistêmicos) nos pacientes devido a ativação exacerbada do sistema imunológico, que tenta conter a infecção viral, resultando na formação de coágulos venosos, aumento e/ou diminuição plaquetária na circulação sistêmica e alterações endoteliais.

Entretanto, nem todos os pacientes com a infecção apresentam a distúrbios da coagulação sanguínea. Esta é prevalente, sobretudo, em pacientes graves e hospitalizados.



Nos pacientes infectados pelo vírus, recomenda-se o uso de terapia farmacológica preventiva com anticoagulantes, principalmente heparina, devido ao risco de eventos trombóticos.

Entretanto, torna-se necessário o desenvolvimento de maiores estudos para a verificação da eficácia terapêutica destes medicamentos para os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.



REFERÊNCIAS

- Alnima, t. Et al. Covid-19 coagulopathy: from pathogenesis to treatment. *Acta haematol.*, v. 145, n. 3, p. 282-296, 2022.
- Balagholi, s. Et al. Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of covid-19 patients: immunopathogenesis and coagulopathy. *Transfus apher sci.*, v. 59, n. 6, p. 102993, 2020.
- Bingwen, e. F. Et al. Covid-19 associated coagulopathy in critically ill patients: a hypercoagulable state demonstrated by parameters of haemostasis and clot waveform analysis. *J thromb thrombolysis*, v. 51, n. 3, p. 663–674, 2021.
- Boonyawat, k. Et al. Incidence of thromboembolism in patients with covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb j.*, v. 18, n. 1, p. 34, 2020.
- Cacciola, r. Et al. Cellular and molecular mechanisms in covid-19 coagulopathy: role of inflammation and endotheliopathy. *J thromb thrombolysis*, v. 53, n. 2, p. 282-290, 2022.
- Costanzo, l. Et al. Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in covid-19 pneumonia. *J vasc surg venous lymphat disord.*, v. 8, n. 5, p. 711-716, 2020.
- Diamond, b. The renin-angiotensin system: an integrated view of lung disease and coagulopathy in covid-19 and therapeutic implications. *J exp med.*, v. 217, n. 8, p. E20201000, 2020.
- Dobesh, p. P.; trujillo, t. C. Coagulopathy, venous thromboembolism, and anticoagulation in patients with covid-19. *Pharmacotherapy*, v. 40, n. 11, p. 1130–51, 2020.
- Flam, b. Et al. Direct oral anticoagulant use and risk of severe covid-19. *J intern med*, v. 289, n. 3, p. 411-419, 2021.
- Giuseppe, l. Et al. Coronavirus disease 2019: associated coagulopathy. *Mayo clin proc*, v. 96, n. 1, p. 203–217, 2021.
- Görlinger, k.; levy, j. H. Covid-19: associated coagulopathy. *Anesthesiology*, v. 134, n. 3, p. 366–369, 2021.
- Goshua, g. Et al. Endotheliopathy in covid-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The lancet haematology*, v. 7, n. 8, p. E575-e582, 2020.
- Hadid, t. Et al. Coagulation and anticoagulation in covid-19. *Blood reviews*, v. 47, p. 100761, 2021.
- Hayiroğlu, m. I.; çinar, t.; tekkeşin, a. I. Fibrinogen and d-dimer variances and anticoagulation recommendations in covid-19: current literature review. *Revista da associação médica brasileira*, v. 66, n. 6, p. 842–848, 2020.
- Hidesaku, a.; haruhiko, o. Covid-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int j hematol.*, v. 113, n. 1, p. 45–57, 2021.
- Hippensteel, j. A. Et al. Heparin as a therapy for covid-19: current evidence and future possibilities. *American journal of physiology-lung cellular and molecular physiology*, v. 319, n. 2, p. L211–217, 2020.



- Hranjec, t. Et al. Integral use of thromboelastography with platelet mapping to guide appropriate treatment, avoid complications, and improve survival of patients with coronavirus disease 2019-related coagulopathy. *Crit care explor.*, v. 2, n. 12, p. E0287, 2020.
- Iba, t. Et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit care med*, v. 48, n. 9, p. 1358-1364, 2020a.
- Iba, t. Et al. Coagulopathy in covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*, v. 18, n. 9, p. 2103–2109, 2020b.
- Iba, t.; connors, j. M.; levy, j. H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of covid-19. *Inflammation research*, v. 69, n. 12, p. 1181-1189, 2020c.
- Iba, t. Et al. Proposal of the definition for covid-19-associated coagulopathy. *J clin med.*, v. 10, n. 2, p. 191, 2021.
- Jayarangaiyah, a. Et al. Covid-19-associated coagulopathy: an exacerbated immunothrombosis response. *Clin appl thromb hemost.*, v. 26, p. 1076029620943293, 2020.
- Kipshidze, n. Et al. Viral coagulopathy in patients with covid-19: treatment and care. *Clin appl thromb hemost.*, v. 26, p. 1076029620936776, 2020.
- Langer, f. Et al. Coagulopathy in covid-19 and its implication for safe and efficacious thromboprophylaxis. *Hämostaseologie*, v. 4, n. 3, p. 264-269, 2020.
- Lazzaroni, m. G., et al. Coagulation dysfunction in covid-19: the interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood rev.*, v. 46, p. 100745. 2021.
- Leentjens, j. Et al. Covid-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet haematol.*, v. 8, n. 7, p. E524-533, 2021.
- Levi, m.; thachil, j. Coronavirus disease 2019 coagulopathy: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy-either, neither, or both. *Semin thromb hemost.*, v. 46, n. 7, p. 781-784, 2020.
- Lindsay, p. J. Et al. Nuts and bolts of covid-19 associated coagulopathy: the essentials for management and treatment. *Postgrad med.*, v. 133, n. 8, p. 899-911, 2021.
- Liu, h. Et al. Thrombosis and coagulopathy in covid-19: current understanding and implications for antithrombotic treatment in patients treated with percutaneous coronary intervention. *Front cardiovasc med.*, v. 7, p. 599334, 2021.
- Lukaszewicz, k. Et al. Clinical update for physical therapists: coagulopathy and covid-19. *Phys ther.*, v. 100, n. 12, p. 2127-2133, 2020.
- Manolis, a. S. Et al. Covid-19 infection: viral macro- and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management. *J cardiovasc pharmacol ther.*, v. 26, n. 1, p.12-24, 2021.
- Marietta, m.; coluccio, v., luppi, m. Covid-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers. *Intern emerg med.*, v. 15, n. 8, p. 1375-1387, 2020.
- Menachery, v. D.; gralinski, l. E. Coagulation and wound repair during covid-19. *The journal of heart and lung transplantation*, v. 40, n. 10, p. 1076–1081, 2021.



Mezalek, z. T. Et al. Covid-19 associated coagulopathy and thrombotic complications. Clin appl thromb hemost., v. 26, p. 1076029620948137, 2020.

Nopp, s. Et al. Risk of venous thromboembolism in patients with covid-19: a systematic review and meta-analysis. Res pract thromb haemost., v. 4, n. 7, p. 1178-1191, 2020.

Perico, l. Et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in covid-19. Nat rev nephrol., v. 17, n. 1, p. 46-64, 2021.

Plášek, j. Et al. Covid-19 associated coagulopathy: mechanisms and host-directed treatment. Am j med sci., v. 363, n. 6, p. 465-475, 2022.

Rostami, m.; mansouritorghabeh, h. D-dimer level in covid-19 infection: a systematic review. Expert review of hematology, v. 13, n. 11, p. 1265–75, 2020.

Saini, k. S. Et al. Repurposing anticancer drugs for covid-19-induced inflammation, immune dysfunction, and coagulopathy. Br j cancer., v.123, n. 5, p. 694-697, 2020.

Sholzberg, m. Et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: rapid randomised clinical trial. Bmj, v. 375, p.n2400, 2021.

Tang, n. Et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J thromb haemost., v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 2020.

Thachil, j. Et al. Isth interim guidance on recognition and management of coagulopathy in covid-19. Journal of thrombosis and haemostasis, v. 18, n. 5, p. 1023-1026, 2020.

Vadasz, z.; brenner, b.; toubi, e. Immune-mediated coagulopathy in covid-19 infection. Semin thromb hemost., v. 46, n. 7, p. 838-840, 2020.

Wang, x.; sahu, k. K.; cerny, j. Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in covid-19. J thromb thrombolysis, v. 51, n. 3, p. 657-662, 2021.

Who. World health organization. Who coronavirus (covid-19) dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/region/amro/country/br>>. Acesso em: 20 mai. 2023.

Zhang j.; tecson, k. M.; mccullough, p. A. Endothelial dysfunction contributes to covid-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. Reviews in cardiovascular medicine, v. 21, n. 3, p.315-319, 2020.