

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Profilaxia e Tratamento Farmacológico do Tromboembolismo
Venoso em Pacientes Hospitalizados por COVID-19**

Camila Carli

Trabalho de Conclusão de Curso de
Farmácia - Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Ricardo Ambrósio Fock

São Paulo

2021

SUMÁRIO

	Pág
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	5
3. MATERIAIS E MÉTODOS	5
4. RESULTADOS	6
4. 1 Tromboembolismo Venoso e COVID- 19	6
4. 2 Profilaxia	11
4. 3 Tratamento Farmacológico	18
5. DISCUSSÃO	20
6. CONCLUSÃO	23
7. BIBLIOGRAFIA	25

LISTA DE ABREVIATURAS

TEV	Tromboembolismo Venoso
TVP	Trombose Venosa Profunda
EP	Embolia Pulmonar
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
OMS	Organização Mundial da Saúde
MS	Ministério da Saúde
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
AVC	Acidente Vascular Cerebral
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UC	Unidade Coronariana
HPBM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HNF	Heparina Não Fracionada
NOAC	Novo Anticoagulante Oral
IL-6	Interleucina-6
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology
ACF	Anticoagulation Forum
CDC	Center for Disease Control and Prevention
ASH	American Society of Hematology
ACCP	American College of Chest Physicians
SBTH	Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia

RESUMO

Carli, C. **Profilaxia e Tratamento Farmacológico do Tromboembolismo Venoso em Pacientes Hospitalizados por COVID-19**. 2021. no. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia - Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

A COVID-19 é uma doença respiratória potencialmente grave causada pelo novo coronavírus, designado como vírus da síndrome respiratória aguda grave, SARS-CoV-2, sendo relacionada ao risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV). A fisiopatologia da COVID-19 envolve processo inflamatório aumentado e coagulopatia associada, observados através do aumento nos valores de D-dímero, do fibrinogênio e dos produtos formados a partir da degradação da fibrina. Com o aumento do número de casos graves da COVID-19 e, conseqüentemente, hospitalizações, observou-se uma alta incidência de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) nesses pacientes. Devido à ocorrência frequente de hipercoagulabilidade, as medidas profiláticas e de tratamento farmacológico do TEV são cada vez mais estudadas e descritas. Nesse contexto, as alterações na coagulação devem ser prevenidas e tratadas seguindo as recomendações e diretrizes disponíveis na literatura. É importante ressaltar que, em se tratando da utilização de anticoagulantes, se faz necessária a avaliação do risco/benefício, considerando a eficácia na prevenção e tratamento do TEV, bem como o risco de sangramento.

Palavras-chave: Tromboembolismo venoso; Profilaxia; Tratamento farmacológico; COVID-19; Hospitalização.

1. INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, designado como vírus da síndrome respiratória aguda grave, SARS-CoV-2, é descrito como o agente causador da doença de caráter respiratório e agudo denominada de Coronavirus Disease 2019, popularmente conhecida como COVID-19 (BATSCHAUER; JOVITA, 2020). Foi responsável pelo surto de pneumonia viral identificada inicialmente na cidade chinesa de Wuhan ao final de 2019, e que rapidamente se espalhou pelo mundo acometendo mais de 184 países (NASCIMENTO *et al.*, 2020). Devido ao aumento do contágio, uma pandemia foi declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (PARASHER, 2020). No Brasil, em fevereiro de 2020, o Ministério da Saúde (MS) declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), atuando na elaboração de um plano de contingência diante da infecção pelo novo coronavírus (BRASIL, 2020).

Sua transmissão ocorre através de gotículas respiratórias e aerossóis de pessoa para pessoa. Uma vez dentro do organismo, o coronavírus se liga aos receptores do hospedeiro através da proteína pico (S), entrando nas células por processo de endocitose ou fusão na membrana. A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) foi identificada como um receptor funcional para o coronavírus, sendo altamente expressa nas células epiteliais pulmonares. Dentro da célula, o vírus utiliza a maquinaria celular para a replicação de seu genoma, o qual será inserido em nucleocapsídeos que serão excitados, infectando as células adjacentes (PARASHER, 2020).

As manifestações clínicas da infecção pelo SARS-CoV-2 são múltiplas e, desde o início, o número de eventos trombóticos de diversas naturezas têm chamado a atenção de médicos e pesquisadores (CASELLA, 2020). Dentre os achados clínicos e laboratoriais encontrados na COVID-19, alterações cardiovasculares e anormalidades nos parâmetros de coagulação, incluindo aumento nos índices de fibrinogênio e D-dímero, são frequentemente descritas na doença (BATSCHAUER; JOVITA, 2020).

As doenças cardiovasculares e, em particular, o tromboembolismo venoso, emergiram como uma importante consideração no manejo de pacientes

hospitalizados por COVID - 19 (CASELLA, 2020). Esses pacientes compartilham fatores de risco clínicos semelhantes para TEV, incluindo idade avançada, obesidade, imobilidade, acidente vascular cerebral (AVC), histórico de câncer, câncer ativo, tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI), tratamento em unidade coronariana (UC), histórico de TEV ou trombofilia conhecida (SPYROPOULOS *et al.*, 2020). Desse modo, os pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado ou suspeita clínica de COVID-19 apresentam risco elevado para TEV (DRIGGIN *et al.*, 2020).

A ativação mais pronunciada da coagulação parece estar relacionada com um curso grave da doença, incluindo admissão na UTI e óbito. Como resultado da resposta inflamatória sistêmica exacerbada, há uma grande liberação de citocinas pró-inflamatórias e presença de estado de hipercoagulabilidade, o qual envolve a interação de três componentes-chave: células endoteliais, plaquetas e fatores de coagulação (BATSCHAUER; JOVITA, 2020).

Nesse contexto, as medidas preventivas são cada vez mais estudadas nas ações assistenciais, objetivando reduzir os eventos trombóticos e/ou tromboembólicos (ROSSI, 2020; MURTA, 2020). Diante disso, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) propõe orientações para o manejo das coagulopatias associadas à COVID-19, fornecendo uma estratificação de risco na admissão para um paciente infectado com base em parâmetros laboratoriais disponíveis (THACHIL *et al.*, 2020).

Para a profilaxia e tratamento padrão de TEV em pacientes hospitalizados utiliza-se a heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) (ROSSI, 2020; MURTA, 2020). Entretanto, na COVID-19, a prevalência de eventos trombóticos é extraordinariamente alta, necessitando de uma tromboprofilaxia mais agressiva usando HBPM ou HNF de forma mais prolongada e em doses individualizadas, principalmente em pacientes com múltiplos fatores de risco (JOLY; SIGURET; VEYRADIER, 2020).

A escolha do anticoagulante deve ser feita individualmente, de acordo com a necessidade e a disponibilidade de cada serviço. Não obstante, compreender a relação entre os mecanismos fisiopatológicos da infecção pelo SARS-CoV-2 e o

sistema de coagulação é um importante instrumento para pesquisadores e profissionais da área da saúde, de modo que estratégias eficazes possam ser traçadas e seguidas para a recuperação de pacientes acometidos pela doença (BATSCHAUER; JOVITA, 2020).

2. OBJETIVO

Abordar as principais evidências disponíveis na literatura acerca da profilaxia e tratamento farmacológico do tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados por COVID-19.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho foram consultadas as bases de dados NCBI (National Center for Biotechnology Information), SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine), e Google Acadêmico para a seleção de publicações que abordam a temática referente à profilaxia e tratamento farmacológico de TEV em pacientes hospitalizados por COVID-19. Para a busca das publicações foram utilizados os seguintes termos: COVID-19; Tromboembolismo Venoso (Venous Thromboembolism); Profilaxia (Prophylaxis); Tratamento (Treatment) e Hospitalização (Hospitalization).

A seleção das publicações foi feita de acordo com a adequação do conteúdo da publicação ao tema proposto. Um total de 38 publicações foram citadas neste trabalho, incluindo 10 artigos de revisão, 6 estudos prospectivos, 5 estudos retrospectivos, 5 diretrizes, 5 artigos de opinião, 2 estudos clínicos randomizados, 2 estudos observacionais, 1 revisão sistemática, 1 editorial e 1 portaria. Na parte de resultados, as publicações citadas abordam pelo menos um dos seguintes aspectos: frequência de TEV, frequência de anormalidades na coagulação, alterações em parâmetros laboratoriais de coagulação, descrição e avaliação da profilaxia e tratamento farmacológico utilizado nos pacientes hospitalizados e

acometidos por essa infecção. As referências selecionadas para este trabalho foram publicadas entre os meses de janeiro de 2020 e agosto de 2021.

4. RESULTADOS

4.1 Tromboembolismo Venoso e COVID-19

O tromboembolismo venoso, o qual inclui a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar, contribui significativamente com a morbimortalidade de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (BIRKELAND *et al.*, 2020). Trata-se de um evento frequentemente descrito na literatura, uma vez que a infecção pelo novo coronavírus está associada a um estado de hipercoagulabilidade (TANG *et al.*, 2020).

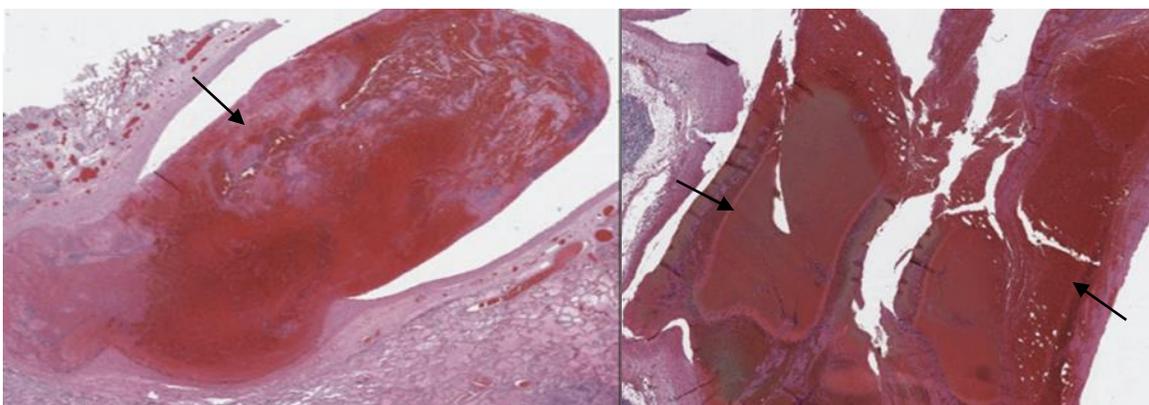
O vírus induz, nos casos severos, uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6), responsável pela ativação da cascata da coagulação, causando fenômenos trombóticos (DOLHNIKOFF *et al.*, 2020). Dados mostram que as alterações na coagulação, especialmente o aumento dos marcadores D-dímero e produtos de degradação da fibrina, são achados comuns nos pacientes hospitalizados por COVID-19 (TANG *et al.*, 2020).

Nesse contexto, em uma população de 183 pacientes hospitalizados, foi observado que os pacientes que faleceram em decorrência da COVID-19 apresentaram maiores valores de D-dímero, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina ativada (TTPa) (TANG *et al.*, 2020). Outras anormalidades hemostáticas características, incluindo elevações no fator VIII e fator de Von Willebrand, também foram descritas. Não obstante, a endoteliopatia, causada pela invasão viral direta ou lesão endotelial imunomediada, pode desempenhar um papel importante na coagulação (CUKER *et al.*, 2021).

Em um dos primeiros estudos retrospectivos publicados acerca deste tópico, o qual foi conduzido em Wuhan, 81 pacientes hospitalizados na UTI, devido à pneumonia severa, foram avaliados em relação à incidência de TEV. A incidência correspondeu a 25% (20/81), dos quais 8 pacientes faleceram. Foram observadas

diferenças entre o grupo que apresentou TEV e o grupo que não apresentou. Nesse estudo, os pacientes que apresentaram TEV possuíam idade avançada, diminuição na contagem de linfócitos e elevação dos valores de D-dímero (CUI *et al.*, 2020).

Figura 1 - Êmbolos pulmonares observados em autópsias de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de Nadkarni *et al.*, 2020.

Mesmo apresentando um amplo espectro clínico, que varia desde a forma assintomática até uma síndrome respiratória aguda grave, a infecção pelo novo coronavírus tem chamado a atenção devido à presença de inflamação do sistema vascular e hipercoagulabilidade, associadas às manifestações como vasculite de pequenos vasos e trombose micro e macro vascular de artérias e/ou veias (SOBREIRA; MARQUES, 2020). Em pacientes gravemente enfermos com COVID-19, a incidência de complicações trombóticas, mesmo com profilaxia para trombose venosa profunda, é estimada em 28% a 42,7% (FERGUNSON *et al.*, 2020).

Nesse cenário, pacientes hospitalizados com pneumonia, com ou sem COVID-19, apresentam vários fatores de risco estabelecidos para TEV, incluindo doença respiratória aguda, infecção ativa, estado inflamatório e mobilidade reduzida. Não obstante, esses pacientes podem apresentar fatores de risco adicionais como idade avançada, câncer, obesidade, gestação, insuficiência cardíaca congestiva e

histórico de TEV (BARNES *et al.*, 2020). Sendo assim, estes pacientes apresentam os três componentes da Tríade de Virchow: estase sanguínea, hipercoagulabilidade e dano endotelial (CHOWDHURY *et al.*, 2020).

A literatura tem documentado altas taxas de TEV, predominantemente a embolia pulmonar, nos pacientes admitidos na UTI em decorrência da COVID-19 (BIKDELI *et al.*, 2020). De maneira geral, cerca de 5–10% dos pacientes gravemente enfermos desenvolvem TEV. Entretanto, o risco de TEV em pacientes críticos hospitalizados por COVID-19 é cerca de 2,5 a 5 vezes maior do que na população geral da UTI (MAATMAN *et al.*, 2020).

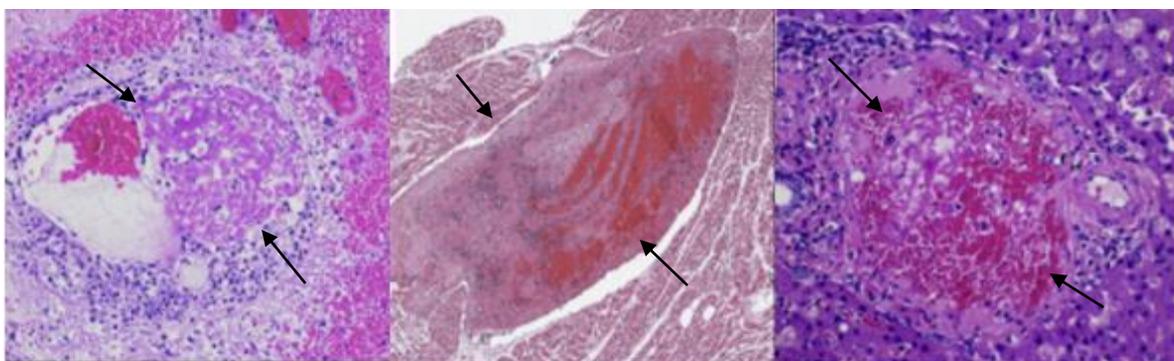
No estudo de Zhou e colaboradores (2020), 191 pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 foram avaliados. Um total de 54 pacientes morreram durante a hospitalização e 137 receberam alta. Comorbidades estavam presentes em quase metade dos pacientes, sendo a hipertensão a comorbidade mais comum, seguido por diabetes e doença coronariana. Idade avançada, e quantidades elevadas de D-dímero foram considerados fatores de risco de morte para estes pacientes hospitalizados.

Em um estudo com 94 pacientes com infecção confirmada por SARS CoV-2, foram coletados, prospectivamente, dados de coagulação do sangue nesses pacientes e em 40 pacientes do grupo controle no mesmo período. Os valores de antitrombina nos casos de infecção por SARS-CoV-2 foram menores do que no grupo controle. Por outro lado, os valores de D-dímero, produtos de degradação de fibrina/fibrinogênio e fibrinogênio foram substancialmente maiores do que no grupo controle. Além disso, valores de D-dímero e os valores de fibrinogênio foram maiores nos pacientes de maior gravidade do que em pacientes com formas mais leves da infecção pelo vírus (HAN *et al.*, 2020).

No estudo de Middeldorp e colaboradores (2020), foram incluídos 198 pacientes hospitalizados por COVID-19. Dentre estes pacientes, 75 (38%) foram internados na UTI. No momento da coleta de dados, 16 (8%) ainda estavam hospitalizados e 19% haviam falecido. Durante um acompanhamento médio de 7 dias, 39 pacientes (20%) foram diagnosticados com TEV, dos quais 25 (13%) tinham TEV sintomático, apesar de receberem profilaxia para trombose. As incidências

cumulativas de TEV em 7, 14 e 21 dias de hospitalização foram de 16%, 33% e 42%, respectivamente e para TEV sintomática, estes foram 10%, 21% e 25%. A incidência cumulativa de TEV foi maior na UTI, correspondendo a 26%, 47% e 59% em 7, 14 e 21 dias, respectivamente, do que nas enfermarias. O risco de TEV em pacientes hospitalizados por COVID-19 foi considerado alto, particularmente naqueles pacientes admitidos na UTI.

Figura 2 - Microtrombos no cérebro, miocárdio e fígado, respectivamente, em pacientes infectados pelo SARS- CoV-2.



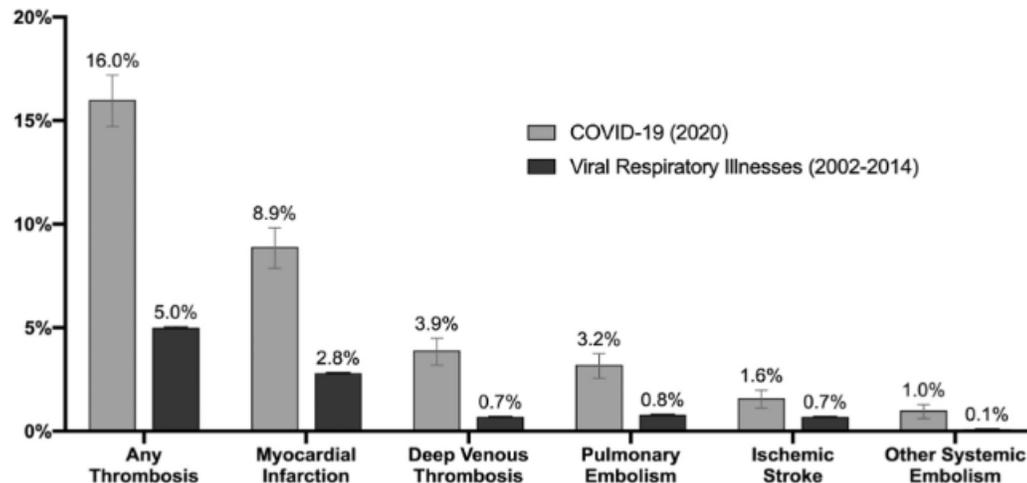
Fonte: Adaptado de Nadkarni *et al.*, 2020

A incidência de trombose em pacientes hospitalizados por outras doenças respiratórias virais agudas registradas nos Estados Unidos, no período de 2002 a 2014, foi comparada com a incidência de trombose entre pacientes hospitalizados por COVID-19 em um grande sistema de saúde em Nova York entre março e abril de 2020. Foi observado que a proporção de hospitalizações complicadas por trombose foi menor em pacientes com doença respiratória viral no período de 2002 a 2014 do que nos casos de infecção pelo SARS-CoV-2 em Nova York em 2020 (SMILOWITZ *et al.*, 2021).

Entre as 954.521 hospitalizações por pneumonia viral ocorridas entre 2002 a 2014, a incidência combinada de trombose arterial e venosa foi de 5,0% (Figura 3), e a incidência de TEV correspondeu a 1,6%. Foi observado que os pacientes com trombose tiveram maior mortalidade hospitalar do que aqueles que não apresentaram evento trombótico. Entre as 3.334 hospitalizações ocorridas em

Nova York entre março e abril de 2020, foi observado que o risco de trombose foi expressivamente maior em pacientes hospitalizados por COVID-19, correspondendo a 16% (SMILOWITZ *et al.*, 2021).

Figura 3 - Riscos trombóticos em pacientes hospitalizados por COVID-19 versus outras doenças respiratórias virais.



Fonte: SMILOWITZ *et al.*, 2021.

A avaliação diagnóstica de suspeita de TEV em pacientes hospitalizados por COVID-19 ainda permanece desafiadora, especialmente para pacientes de maior gravidade. A não realização prévia de exames de imagem para TVP ou EP nos pacientes estão associadas às preocupações acerca da transmissão do vírus no ambiente hospitalar e à segurança dos profissionais da área da saúde (SPYRAPOULOS *et al.*, 2020).

Existe a suspeita de TVP nos casos em que o paciente apresenta edema unilateral dos membros, dor, vermelhidão ou cianose. A suspeita de EP é baseada em características clínicas, como piora abrupta inexplicável na pressão parcial de oxigênio, fração inspirada de oxigênio, instabilidade hemodinâmica, ou marcadores substitutos, como hipertensão pulmonar, dilatação abrupta do ventrículo direito e hipocinesia ou trombo cardíaco direito em trânsito na ecocardiografia, níveis aumentados de troponina ou natriurético tipo B (ORSI *et al.*, 2020).

Como descrito previamente, o achado frequente nestes pacientes são elevações nos valores de D-dímero, os quais podem induzir a uma abordagem diagnóstica agressiva para TEV, apesar da controvérsia de que um valor de D- dímero muito elevado (> 4,0 mg/L) pode não ser um preditor confiável de TEV nesta população, mas sim um marcador de um prognóstico ruim (SPYRAPOULOS *et al.*, 2020).

Alguns médicos defendem a realização de triagem de TVP de rotina em pacientes hospitalizados através da realização de ultrassom venoso à beira do leito. Essa conduta apresenta a premissa de que a TVP não diagnosticada irá resultar na EP, podendo ser um contribuinte importante para a hipóxia e vasoconstrição pulmonar, a qual levaria à hipertensão pulmonar e insuficiência ventricular direita, além do agravamento da síndrome respiratória aguda (SPYRAPOULOS *et al.*, 2020).

Diante disso, é notório que o tromboembolismo venoso representa uma complicação frequente, sendo relacionado a casos mais graves e óbitos (ROSSI, 2020). Os sistemas hemostático e imunológico estão intimamente ligados, contribuindo com a ocorrência do TEV e, em muitos casos, comprometimento da saúde dos pacientes. Entretanto, como esses processos não estão totalmente elucidados pela literatura, estudos acerca dessa temática ainda se fazem necessários para nortear as condutas terapêuticas (LOO; SPITTLE; NEWNHAM, 2021).

4.2 Profilaxia

A tromboprofilaxia está associada a uma menor taxa de mortalidade e é recomendada para pacientes hospitalizados por COVID-19, a menos que seja contraindicada (RODRÍGUEZ *et al.*, 2020). Alguns relatos na literatura sugerem a melhora clínica de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 com o uso parenteral de anticoagulantes, notadamente a heparina de baixo peso molecular (SOBREIRA; MARQUES, 2020).

A anticoagulação empírica melhora o fornecimento de oxigênio e pode reduzir a mortalidade em pacientes criticamente enfermos (FERGUSON *et al.*, 2020).

Entretanto, vale ressaltar que a falta de critério na indicação de terapia anticoagulante, com conseqüente uso indiscriminado de anticoagulantes, pode não trazer benefícios aos pacientes (SOBREIRA; MARQUES, 2020).

A escolha do medicamento requer a consideração de diferentes fatores, como as comorbidades existentes, incluindo disfunção renal ou hepática, e trombocitopenia (BIKDELI *et al.*, 2020). Nos casos em que os pacientes apresentam disfunção hepática e clearance de creatinina inferior à 15-30 ml/min, recomenda-se a utilização de heparina não fracionada ao invés de heparina de baixo peso molecular (BARNES *et al.*, 2020).

Em muitos pacientes hospitalizados, a administração de anticoagulantes por via parenteral é preferível justamente por não apresentarem maiores interações medicamentosas com as terapias experimentais usadas no tratamento da COVID-19, sendo recomendado, como mencionado previamente, a utilização de heparina de baixo peso molecular (BIKDELI *et al.*, 2020). É importante destacar que a estratificação do risco para TEV e o tempo da tromboprolifaxia ainda permanecem incertas nestes pacientes (SPYROPOULOS *et al.*, 2020).

Segundo a OMS, devem ser administradas nos pacientes, adolescentes e adultos, uma dose diária de heparina de baixo peso molecular, como a enoxaparina 40 mg/dia, tinzaparina 4.500 UI/dia ou dalteparina 5.000 UI/dia, fondaparinux 2.5 mg/dia ou duas doses diárias de 5.000 UI de heparina não fracionada por via subcutânea. Nos casos em que a profilaxia farmacológica é contraindicada, adota-se a profilaxia mecânica por meio da compressão pneumática intermitente, a qual deve ser considerada nos pacientes acamados (OMS, 2020).

Nas situações em que os pacientes fazem uso crônico de anticoagulantes orais, sugere-se a sua substituição por fármacos de ação mais curta, como a HBPM ou HNF, quando inicialmente hospitalizados por COVID-19. A utilização desses medicamentos é recomendada especialmente em casos de deterioração clínica ou necessidade de procedimentos invasivos (BARNES *et al.*, 2020).

A Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia publicou em 2020 um guia referente a esta temática. Em relação à profilaxia, sugere-se o uso das HBPM

devido à facilidade de uso e à necessidade de única dose diária. Como alternativa, sugere-se o uso da HNF ou do fondaparinux, em que este último é recomendado nos casos em que os pacientes apresentem trombocitopenia induzida por heparina (SBTH, 2020).

Em relação às HBPM, sugere-se o uso de enoxaparina 40 mg/dia por via subcutânea, nadroparina 3.800 UI/dia por via subcutânea, dalteparina 5.000 UI/dia por via subcutânea, bemiparina 3.500 UI/dia por via subcutânea ou tinzaparina 50 UI/kg/dia. Em relação ao fondaparinux, a dose sugerida é de 2.5 mg/dia por via subcutânea, e no caso da HNF, a dose recomendada é de 5.000 UI duas vezes ao dia por via subcutânea. As doses desses fármacos devem ser ajustadas de acordo com o peso e clearance de creatinina (SBTH, 2020).

De acordo com a Sociedade Americana de Hematologia (2021), uma estratégia ótima de profilaxia nesses pacientes ainda permanece incerta. Entretanto, uma maior atenção deve ser adotada em relação ao uso dos novos anticoagulantes orais (NOACs) nos pacientes hospitalizados, devido às potenciais interações medicamentosas com outros tratamentos farmacológicos adjuvantes, os quais podem impactar o risco de sangramento. A orientação provisória em pacientes hospitalizados por COVID-19 também sugere que os pacientes criticamente hospitalizados devem receber doses profiláticas padrão de heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada.

Em relação à Sociedade Americana de Cardiologia (2020), esta recomenda a administração de enoxaparina em dose de 40 mg por dia ou regime semelhante com outra HBPM, como a dalteparina 5000 UI uma vez ao dia. A HNF pode ser administrada em doses de 5000 UI duas a três vezes por dia em pacientes que apresentem insuficiência renal. De acordo com ela, não há dados suficientes para considerar anticoagulação parenteral com doses intermediárias de HNF ou HBPM.

Especialistas da área recomendam o uso de doses profiláticas de anticoagulantes para todos os pacientes hospitalizados com suspeita ou confirmação de COVID-19, incluindo as pacientes gestantes. A análise do risco de TEV nesses pacientes pode ser feita a partir da utilização de scores de avaliação de risco, como o IMPROVE, Padua e Caprini, a menos que o paciente apresente

contraindicações, como sangramento ativo e trombocitopenia grave. Para os pacientes de UTI, com suspeita ou confirmação de COVID-19, sugere-se o aumento das doses profiláticas de heparina de baixo peso molecular, correspondendo a 40 mg de enoxaparina por via subcutânea duas vezes ao dia, enoxaparina 0,5 mg/kg subcutânea duas vezes ao dia ou heparina 7500 UI por via subcutânea três vezes ao dia (BARNES *et al.*, 2020).

Em relação às pacientes gestantes, com suspeita ou confirmação de COVID-19, recomenda-se que os obstetras estabeleçam uma dosagem ótima. De acordo com a American College of Obstetrics and Gynecology, sugere-se a adoção de regimes de doses intermediárias, frequentemente usadas no terceiro trimestre da gestação (BARNES *et al.*, 2020).

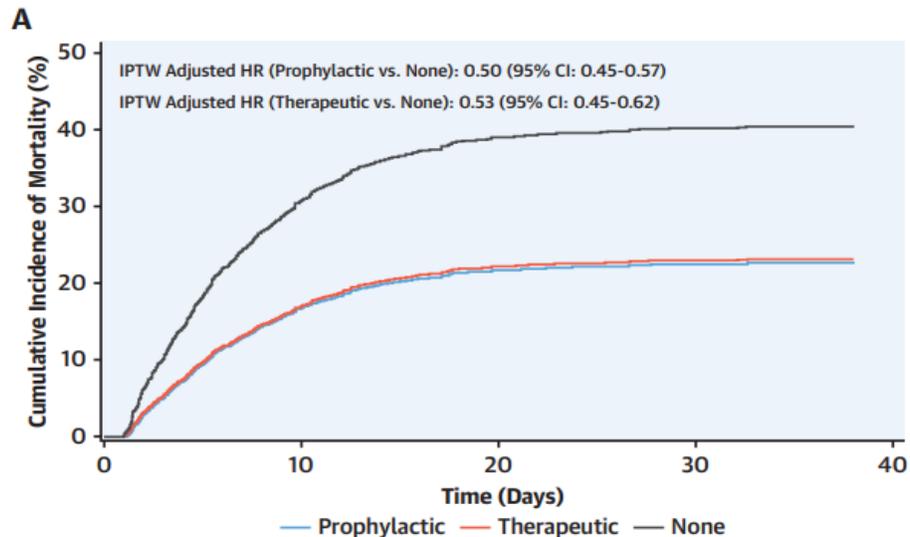
No caso dos pacientes pediátricos, os eventos tromboembólicos são raros. Geralmente ocorrem em pacientes hospitalizados com múltiplos fatores de risco como infecção, inflamação, desidratação, cirurgias, imobilidade e dispositivos de acesso vascular. Muitas instituições têm avaliado o risco de TEV nesses pacientes, sendo recomendada a profilaxia farmacológica nos casos em que o risco é moderado ou alto. Desse modo, a profilaxia nesses casos deve se basear nos guidelines institucionais (BARNES *et al.*, 2020).

No estudo retrospectivo de Nadkarni e colaboradores (2020), em 4.389 pacientes hospitalizados, com a idade média de 65 anos, foram avaliadas a trombopprofilaxia com anticoagulantes em dose terapêutica (n=900), dose profilática (n= 1.959) e a não utilização de trombopprofilaxia (n= 1.530). A profilaxia foi realizada com HBPM, HNF ou novos anticoagulantes orais. Foi observada uma menor taxa de mortalidade e intubação nos pacientes que receberam doses terapêuticas e profiláticas de anticoagulante.

Entre os pacientes que receberam doses terapêuticas, as taxas de sangramento foram maiores para a heparina de baixo peso molecular em comparação com anticoagulantes orais diretos (2,6% vs. 1,3%, respectivamente), e entre aqueles que receberam doses profiláticas, as taxas de sangramento foram maiores naqueles que receberam HNF em comparação com a HBPM (1,7% vs. 0,7%, respectivamente). Quando comparada à dose profilática, a dose terapêutica foi

associada a menor mortalidade, embora não estatisticamente significativa. Não obstante, as autópsias revelaram a presença frequente de tromboembolismo (NADKARNI *et al.*, 2020).

Figura 4 - Associação de doses profiláticas e terapêuticas de anticoagulantes com a mortalidade de pacientes hospitalizados por COVID-19.



Fonte: Nadkarni *et al.*, 2020.

No estudo prospectivo de Fernández-Capitán e colaboradores (2020), foram incluídos 455 pacientes hospitalizados por COVID-19 que desenvolveram TEV durante a hospitalização. Dentre os pacientes, 379 (83%) apresentaram EP, com ou sem TVP, enquanto 76 (17%) apresentaram TVP. No momento do diagnóstico, 317 (88%) estavam recebendo profilaxia farmacológica, dos quais 203 (64%) estavam recebendo enoxaparina 40 mg uma vez ao dia ou dalteparina 5.000 UI uma vez ao dia. Não obstante, 79 (25%) receberam doses intermediárias de HBPM, e 24 (7,8%) receberam doses terapêuticas de enoxaparina, correspondendo a 1,5 mg/kg uma vez ao dia. A duração média da profilaxia foi de 10 dias e a taxa de mortalidade correspondeu a 9,1% entre os pacientes hospitalizados nas enfermarias e 19% entre os pacientes das UTIs.

Em um estudo realizado nos Estados Unidos, 109 pacientes de UTI admitidos em 3 hospitais foram avaliados em relação à frequência de TEV. Todos os pacientes hospitalizados receberam profilaxia farmacológica incluindo 5.000 UI de heparina por via subcutânea a cada 8 horas, 40 mg de enoxaparina uma vez ao dia ou 30 mg de enoxaparina duas vezes ao dia por via subcutânea. Um total de 75 pacientes (69%) receberam alta, 7 pacientes (6%) permanecem no hospital e 27 pacientes (25%) faleceram. O tromboembolismo venoso foi diagnosticado em 31 pacientes (28%) após a admissão hospitalar, incluindo 2 pacientes com diagnóstico de tromboembolismo venoso na apresentação ao hospital. Valores de D-dímero superiores a 2.600 ng/mL foram considerados preditivos para TEV. De acordo com os autores, a profilaxia usual pode não ser adequada para estes pacientes (MAATMAN *et al.*, 2020).

No estudo de Perepu e colaboradores (2021), doses profiláticas padrão (40 mg/dia) ou profiláticas intermediárias (1 mg/kg/dia) de enoxaparina foram administradas em pacientes adultos hospitalizados por COVID-19. Foram selecionados pacientes admitidos na UTI ou que apresentassem evidência laboratorial de coagulopatia. Os pacientes foram randomizados na razão 1:1, e o desfecho primário incluiu mortalidade em 30 dias, bem como o desfecho secundário incluiu tromboembolismo venoso ou arterial, ou sangramentos maiores.

Um total de 176 pacientes foram randomizados, havendo uma mortalidade de 15% para o grupo que recebeu a dose profilática intermediária e 21% para o grupo que recebeu a dose profilática padrão. A trombose venosa ou arterial ocorreu em 13% dos pacientes que receberam doses intermediárias e em 9% dos pacientes que receberam a dose padrão. De acordo com os autores, os dados deste estudo mostram que não houve diferença significativa entre as doses em termos de prevenção de morte e trombose (PEREPU *et al.*, 2021).

Em um estudo conduzido no Brasil, entre junho de 2020 e fevereiro de 2021, 615 pacientes hospitalizados por COVID-19 e que apresentaram valores elevados de D-dímero foram randomizados na razão 1:1 para receber anticoagulantes em doses profiláticas ou terapêuticas. A anticoagulação terapêutica correspondeu à

administração de rivaroxabana (20 mg/dia ou 15mg/dia) para os pacientes estáveis, ou inicialmente enoxaparina (1 mg/kg duas vezes ao dia), ou heparina não fracionada (concentração anti-Xa de 0.3-0.7 UI/mL) para os pacientes instáveis, seguido de rivaroxabana durante 30 dias. A anticoagulação profilática correspondeu à administração de enoxaparina ou heparina não fracionada em doses padrão durante 30 dias (LOPES *et al.*, 2021).

Os desfechos primários incluíram tempo de morte, duração da hospitalização e duração do suporte ventilatório, bem como os desfechos secundários incluíram TEV, infarto do miocárdio e embolia sistêmica. Ao final do estudo, não foi observada diferença significativa na incidência de trombose em ambos os grupos. Além disso, os pacientes que fizeram uso de rivaroxabana aumento de sangramentos durante a hospitalização e, portanto, os autores concluem que o uso dos novos anticoagulantes orais nessa população deve ser evitado (LOPES *et al.*, 2021).

Em relação à alta hospitalar, a trombopprofilaxia não é necessária para todos os pacientes após esse período. É sugerido que a equipe multidisciplinar avalie os possíveis fatores de risco para TEV, necessidade de profilaxia após a alta, bem como o acesso à medicação pelo paciente. Nos casos em que a profilaxia é recomendada, sugere-se o uso dos NOACs como a betrixabana ou rivaroxabana, ou a heparina de baixo peso molecular enoxaparina por via subcutânea, em que as doses devem ser ajustadas de acordo com o peso, função renal e hepática, e interações medicamentosas. Não obstante, dados sugerem que a duração da trombopprofilaxia para estes pacientes deve ser limitada a 35-42 dias para a betrixabana com dose inicial de 160 mg e doses posteriores de 80 mg ao dia, 31-39 dias para a rivaroxabana 10 mg uma vez ao dia, e 6 -14 para a enoxaparina 40 mg uma vez ao dia (BARNES *et al.*, 2020; FLACZYC *et al.*, 2020).

Diante do exposto, em termos de profilaxia de TEV em ambiente hospitalar e trombopprofilaxia pós-alta, existem semelhanças e diferenças significativas em torno das principais recomendações e diretrizes em termos de estratificação e gestão de risco de coagulopatia associada à COVID-19. Além disso, uma série de perguntas sem resposta ainda se fazem presentes, necessitando de uma

investigação mais aprofundada. Nesse contexto, é necessário que profissionais da área da saúde se mantenham atualizados, a fim de otimizar o atendimento e a profilaxia em pacientes enfermos com COVID-19 (FLACZYC *et al.*, 2020).

4.3 Tratamento Farmacológico

O tratamento ideal de TEV em pacientes hospitalizados por COVID-19 ainda não foi estudado (KAPTEIN *et al.*, 2021). Entretanto, existem diferentes estratégias validadas e aprovadas para tratar pacientes hospitalizados que apresentam TEV, incluindo o uso de HNF ou HBPM, bem como a varfarina em doses ajustadas. É possível, inclusive, utilizar a HNF ou HBPM com uma mudança para dabigatrana ou edoxabana, ou uma abordagem de monoterapia com rivaroxabana ou apixabana (SPYRAPOULOS *et al.*, 2021).

A terapia anticoagulante está associada a benefícios substanciais, como a redução de risco de tromboembolismo pulmonar fatal e recorrência de TEV (ROSSI, 2020). Assim como na profilaxia, o tratamento com anticoagulantes administrados por via parenteral, no caso a HNF ou HBPM, pode ter vantagens sobre outras estratégias farmacológicas devido à ausência de interações medicamentosas conhecidas (SPYRAPOULOS *et al.*, 2021).

O uso de HBPM pode ter outras vantagens neste cenário, uma vez que não é necessária a realização de monitoramento de rotina, diminuindo a exposição do profissional de saúde ao vírus. No caso da HNF, monitoramentos de rotina são necessários, bem como doses maiores podem ser requeridas em casos de resistência ao medicamento. Os NOACs também apresentam desvantagens neste contexto, uma vez que possuem potenciais interações medicamentosas, principalmente via CYP3A4, com determinados antivirais como lopinavir e ritonavir, assim como terapias investigacionais imunomoduladoras. Não obstante, a potencial ausência de agentes reversores e antídotos destes medicamentos nos hospitais tornam o seu uso desvantajoso (SPYRAPOULOS *et al.*, 2021).

A Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia recomenda a utilização de doses terapêuticas de anticoagulantes para o tratamento do TEV. Nesse contexto,

é recomendado o uso de enoxaparina 1 mg/kg duas vezes ao dia por via subcutânea, nadroparina com doses entre 3.800 UI à 8.550 UI por via subcutânea duas vezes ao dia, dalteparina 200 UI/kg uma vez ao dia por via subcutânea nos primeiros 30 dias, seguido de 150 UI/kg por via subcutânea uma vez ao dia até o final do tratamento, bemiparina 115 UI/kg/dia por via subcutânea ou tinzaparina 175 IU/kg/dia por via subcutânea. Em relação ao fondaparinux, recomenda-se doses de 5 mg a 7.5 mg uma vez ao dia por via subcutânea ou HNF com dose de ataque de 80 UI/kg e dose de manutenção, por meio de infusão contínua de 18 UI/kg/h (ORSI *et al.*, 2020).

Considera-se que os pacientes clinicamente estáveis internados nas enfermarias e que estejam recebendo tratamento com um NOAC ou antagonista de vitamina K, devem continuar recebendo seu tratamento anticoagulante durante a hospitalização caso não exista interação medicamentosa relevante com os medicamentos usados para tratar a COVID-19. Entretanto, recomenda-se a troca do NOAC ou antagonista de vitamina K para a HBPM nos casos em que o paciente for admitido na UTI ou se existir potencial interação medicamentosa (ORSI *et al.*, 2020).

Em relação ao uso de trombolíticos, o Anticoagulation Forum (ACF) não recomenda o uso destes medicamentos fora de um ensaio clínico, a menos que exista uma indicação clínica para a qual já esteja aprovado, como infarto do miocárdio com elevação do intervalo ST, acidente vascular cerebral isquêmico agudo ou EP com instabilidade hemodinâmica. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) menciona que não há dados suficientes para recomendar a favor ou contra a terapia trombolítica fora do contexto de um ensaio clínico. No entanto, menciona especificamente que em pacientes gestantes, a terapia trombolítica deve ser usada apenas para EP aguda com instabilidade hemodinâmica, devendo-se considerar o risco de hemorragia materna (FLACZYK *et al.*, 2020)

A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia e a Sociedade Americana de Hematologia não citam recomendações ou sugestões acerca do uso trombolíticos no tratamento do TEV. A American College of Chest Physicians

(ACCP) sugere o uso de terapia trombolítica em pacientes com EP maciça, ou seja, hipotensão com pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou quando há sinais de choque obstrutivo. Além disso, sugere que em pacientes nos quais a anticoagulação terapêutica falhe, a terapia trombolítica pode ser benéfica (FLACZYC *et al.*, 2020).

Em termos de duração de tratamento, o ACF recomenda um curso de pelo menos 3 meses de anticoagulação para pacientes que iniciaram o uso dessa medicação para o tratamento de trombose. Recomenda, inclusive, que as diretrizes de anticoagulação padrão sejam usadas para determinar a sua duração, e que um período inferior a 3 meses seja considerado em pacientes que apresentem sangramento ou alto risco de sangramento. Da mesma forma, o ACCP e a ISTH recomendam um mínimo de 3 meses de anticoagulação naqueles pacientes com EP confirmada ou TVP. A ASH e CDC não mencionam quaisquer recomendações ou sugestões sobre a duração da anticoagulação terapêutica nesses pacientes (FLACZYC *et al.*, 2020).

O tratamento do TEV associado à COVID-19 está principalmente em linha com diretrizes publicadas anteriormente ao período da pandemia. A escolha do medicamento anticoagulante depende das circunstâncias clínicas, com preferência por tratamento parenteral em pacientes criticamente enfermos e em casos de insuficiência respiratória iminente. Trata-se de um assunto que ainda está em debate, e ensaios randomizados que utilizam doses terapêuticas de anticoagulantes estão em andamento (KAPTEIN *et al.*, 2021).

5. DISCUSSÃO

A COVID-19 emergiu como uma doença altamente contagiosa associada à presença de coagulopatias, as quais parecem ter características únicas. Os dados iniciais suportam uma alta incidência de doença tromboembólica, especialmente o TEV, bem como desfechos piores em pacientes com comorbidades existentes (SPYRAPOULOS *et al.*, 2020).

As respostas clínicas à infecção pelo SARS-CoV-2 são extremamente amplas. Embora a maioria dos pacientes com COVID-19 apresente uma infecção leve do trato respiratório superior e, em seguida, se recuperam, alguns pacientes infectados pelo vírus desenvolvem pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo, falência múltipla de órgãos e morte. Pistas para a patogênese grave da COVID-19 podem estar na inflamação sistêmica e trombose observada em pacientes infectados pelo vírus (LOWENSTEIN; SOLOMON, 2020).

Existe evidência de que pacientes idosos e aqueles com comorbidades tendem a apresentar valores de D-dímero elevados, possuindo maior probabilidade de morte em decorrência da COVID-19. De maneira geral, um valor elevado de D-dímero e maior prolongamento do tempo de protrombina na admissão hospitalar, foram associados a um pior prognóstico, bem como estão positivamente correlacionados com aumento na taxa de mortalidade (SEVIVAS *et al.*, 2020).

O TEV surgiu como uma complicação importante para pacientes hospitalizados por COVID-19. Apesar da realização da trombopprofilaxia farmacológica, os primeiros relatórios publicados documentaram altas taxas de TEV e, em particular a EP, em pacientes hospitalizados com doença aguda e crítica. Estima-se que 5% a 20% dos pacientes infectados necessitem de internação hospitalar, dos quais 5% a 15% podem evoluir para um estado crítico, requerendo suporte de terapia intensiva. Diante disso, doenças respiratórias relacionadas à COVID-19 causam sobrecarga no sistema hospitalar (CUKER *et al.*, 2021).

Como mencionado, pacientes hospitalizados por COVID-19 apresentam risco aumentado de complicações trombóticas, e tal aspecto conduz a um intenso debate acerca do manejo do TEV através da anticoagulação. Na ausência de dados de estudos clínicos randomizados e controlados, uma série de diretrizes e recomendações baseadas em opiniões de especialistas foram publicadas para facilitar a tomada de decisão clínica sobre esta questão. No entanto, existem diferenças substantivas entre essas diretrizes, o que pode dificultar a adoção de condutas terapêuticas (FLACZYC *et al.*, 2020).

Se faz necessária uma avaliação individual de risco de trombose e sangramento nesses pacientes, de modo que recebam a terapia adequada (CUKER *et al.*,

2021). Dados da literatura mostram que na ausência de profilaxia de TEV, 25% dos pacientes com COVID-19 desenvolveram TVP nos membros inferiores. Em estudos iniciais, o uso de profilaxia farmacológica para TEV reduziu a sua incidência em até 60% sem um aumento de sangramento maior (CUI *et al.*, 2020; BARNES *et al.*, 2020). Não obstante, nos casos em que a ventilação mecânica foi necessária, foi observada uma mortalidade hospitalar de 29,1% em pacientes que receberam anticoagulação em comparação com 62,7% em pacientes que não receberam anticoagulação (PARANJPE *et al.*, 2020).

A incidência de complicações trombóticas está associada ao ambiente, como a enfermaria ou UTI, e à não realização de exames diagnósticos. Quanto à gestão de complicações trombóticas, os regimes de tratamento descritos em diretrizes não COVID-19 podem ser adaptados neste cenário. Como abordado, a anticoagulação parenteral é preferível para pacientes em UTIs ou com deterioração clínica iminente, enquanto o tratamento oral pode ser iniciado em pacientes estáveis (KAPTEIN *et al.*, 2021).

Recomenda-se a profilaxia farmacológica para pacientes com COVID-19 hospitalizados, e a dose profilática para TEV deve ser baseada em evidências, sempre que possível (BARNES *et al.*, 2020). Como citado anteriormente, é sugerido, em grande parte dos casos, o uso de HBPM ou HNF em uma dose padrão para trombopprofilaxia, ajustada de acordo com o peso corporal e função renal em pacientes internados em enfermarias ou UTI, a menos que existam contra-indicações específicas (ORSI *et al.*, 2020). Recomenda-se, inclusive, que a profilaxia farmacológica pós-hospitalar seja usada seletivamente para pacientes com maior risco de TEV. Nesses casos, pode ser considerada a utilização de NOACs ou enoxaparina (BARNES *et al.*, 2020).

Em relação ao tratamento, recomenda-se um curso completo de 3 meses de anticoagulação em doses terapêuticas para pacientes que apresentaram TEV durante a hospitalização por COVID-19 (BARNES *et al.*, 2020). Além disso, é recomendado o uso de HBPM para o tratamento e, alternativamente, considera-se o uso de HNF ou fondaparinux. Em relação aos anticoagulantes orais, sugere-se a mudança de NOACs e antagonistas da vitamina K para HBPM caso o paciente

seja admitido na UTI ou exista em risco de interações medicamentosas (ORSI *et al.*, 2021).

Existe uma necessidade urgente de dados de alta qualidade, especialmente aqueles provenientes de estudos clínicos randomizados, uma vez que são necessários para responder essas questões. Os estudos randomizados em andamento abordam questões clínicas importantes, especialmente o efeito da anticoagulação nos pacientes gravemente enfermos, bem como avaliam estratégias de trombopprofilaxia e tratamento na diminuição da morbidade e mortalidade. Desse modo, podem contribuir para a adoção de estratégias que otimizem o tratamento e recuperação destes pacientes (SPYRAPOULOS *et al.*, 2020).

6. CONCLUSÃO

A associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o tromboembolismo venoso está bem estabelecida na literatura e na comunidade científica. Apesar de apresentar um amplo espectro clínico, variando desde as formas assintomáticas até a síndrome do desconforto respiratório agudo, as alterações no sistema vascular e hipercoagulabilidade nos pacientes hospitalizados têm chamado a atenção de profissionais da área da saúde. Não obstante, a relação entre o aumento dos valores de D-dímero e um prognóstico ruim tem sido amplamente descrita.

Conforme as hospitalizações foram aumentando durante a pandemia, foi observado mundialmente o aumento da incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, mesmo em determinados pacientes que receberam profilaxia e tratamento com anticoagulantes.

Embora muitos estudos estejam em andamento, é notório que as publicações atuais apresentam algumas divergências em termos de estratégias terapêuticas, evidenciando a ausência de um consenso acerca desta temática. Apesar disso, as publicações mostram, de maneira geral, que a utilização de anticoagulantes por via parenteral, notadamente a HNF e a HBPM, são associadas a uma melhora do quadro clínico de pacientes hospitalizados por COVID-19.

Trata-se de um tema desafiador e essencial para o enfrentamento da COVID-19, em que as condutas terapêuticas a serem adotadas devem sempre se basear em evidências, bem como considerar os riscos e benefícios. Diante do exposto, é possível afirmar que mais estudos se fazem necessários para avaliar a profilaxia, tratamento do TEV e a sua relação com a redução de eventos tromboembólicos nesses pacientes.

7. BIBLIOGRAFIA

BATSCHAUER, A.P.B; JOVITA, H.W. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. **RBAC**. 52(2):138-42, 2020.

NASCIMENTO, JH.P. et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. **Arq. Bras. Cardiol**. São Paulo, v. 114, n. 5, p. 829-833, 2020.

PARASHER, A. COVID- 19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. **Postgrad Med J**. 97(1147):312-320, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM no 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV) [Internet]. Diário Oficial da União. Seção 1, 13 fev 2020.

CASELLA, I.B. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. **J. vasc. bras**. Porto Alegre, v. 19, e20200128, 2020.

SPYROPOULOS, et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. **J Thromb Haemost**.18 (8):1859-1865, 2020.

DRIGGIN, E. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. **J Am Coll Cardiol**.75(18):2352-2371, 2020.

ROSSI, F. H. Tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. **J. vasc. bras.** Porto Alegre, v. 19, e20200107, 2020.

MURTA, M.S. Hipercoagulabilidade na COVID-19: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento. **Pulmão.** Rio de Janeiro. 29(1):17-21, 2020.

THACHIL, J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. **J Thromb Haemost.** 18(5):1023-1026, 2020.

PEREPU, U.S. et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. **J Thromb Haemost.** 19(5):2225-2234, 2021.

LOPES, R.D. et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. **The Lancet.** 397 (10291):2253-2263, 2021.

JOLY, B.S.; SIGURET, V.; VEYRADIER, A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. **Intensive Care Me.** 46(8), 2020.

BIRKELAND, K. et al. Venous Thromboembolism in Hospitalized COVID-19 Patients: Systematic Review. **Interact J Med Res.** vol. 9, iss. 3, e22768, p. 1, 2020.

TANG, N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost.** Apr; 18(4):844-847, 2020.

DOLHNIKOFF, M. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID- 19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. 18(6), 1517-1519, 2020.

CUKER, A. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. Clinical Guideline. **Blood Adv**. 5 (3): 872–888, 2021.

SOBREIRA, M. L.; MARQUES, M. A. Anticoagulants as panacea in COVID-19 infection. **Jornal Vascular Brasileiro**.19:e20200063, 2020.

CHOWDHURY, J.F. et al. Anticoagulation in Hospitalized Patients with Covid-19. **N Engl J Med**. 383; 17, 2020.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**. 395; 102229, 1054-1062, 2020.

HAN, H. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. vol. 58, no. 7, pp. 1116-1120, 2020.

MIDDELDORP, S. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. **J Thromb Haemost**. 18(8):1995-2002, 2020.

SMILOWITZ, N.R. et al. Thrombosis in hospitalized patients with viral respiratory infections versus COVID-19. **American Heart Journal**. 231, 93-95, 2021.

LOO, J.; SPITTLE, D.A.; NEWNHAM, M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. **BMJ**. 76:412–420, 2021.

RODRÍGUEZ, P.D. et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. **Thrombosis Research**. 192, 23–26, 2020.

KAPTEIN, F.H.J. et al. Incidence of thrombotic complications and overall survival in hospitalized patients with COVID-19 in the second and first wave. **Thromb Res**.199:143-148. 2021.

BARNES, G.D. et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. **J Thromb Thrombolysis**.50 (1):72-81, 2020.

FERGUSON, J. et al Empiric Therapeutic Anticoagulation and Mortality in Critically Ill Patients with Respiratory Failure from SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study. **The Journal of Clinical Pharmacology**. 60 (11): 1411–1415, 2020.

NADKARNI, G.N. et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19.**JACC**. VOL. 76, NO. 16, 2020.

MAATMAN, T.K. et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019.**Critical Care Medicine**.48 (9):e783-e790, 2020.

BIKDELI, B. et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. **Journal of the American College of Cardiology**. 75 (23): 2950–2973, 2020.

FERNÁNDEZ- CAPITÁN, C. et al. Presenting Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Venous Thromboembolism during Hospitalization for COVID-19. **Semin Thromb Hemost.** 47(4):351-361, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020. Disponível em :<<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf> >. Acesso:7 Maio, 2020.

CUI, S. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost.** 8(6):1421-1424, 2020.

PARANJPE, I. et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. **J Am Coll Cardiol.** 7;76(1):122-124, 2020.

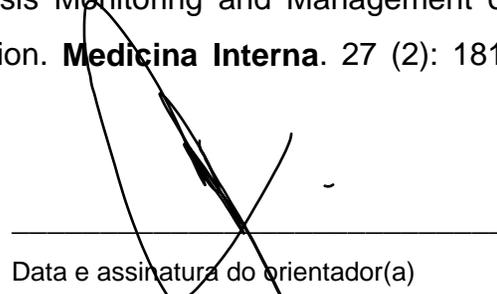
FLACZYC, A. et al. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. **Crit Care.** 16; 24 (1):559, 2020.

LOWENSTEIN, C.J.; SOLOMON, S.D. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. **Circulation.**142 (17):1609-1611, 2020.

SEVIVAS, T. S; RODRIGUES, A. Haemostasis Monitoring and Management of Anticoagulant Therapy in SARS-CoV-2 Infection. **Medicina Interna.** 27 (2): 181-185, 2020.

Camila Carli 22/10/2021

Data e assinatura do aluno(a)


Data e assinatura do orientador(a)