

A panaceia dos anticoagulantes na infecção pela COVID-19

Anticoagulants as panacea in COVID-19 infection

Marcone Lima Sobreira¹, Marcos Arêas Marques^{2,3} 

Como citar: Sobreira ML, Marques MA. A panaceia dos anticoagulantes na infecção pela COVID-19. J Vasc Bras. 2020;19:e20200063. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200063>

A associação entre infecções virais, como a do vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite C e influenza, e o tromboembolismo venoso (TEV) já está bem estabelecida na literatura médica e já havia voltado a ser evidência na comunidade científica na epidemia de Chicungunha e Zika ocorrida em 2017^{1,2}. A atual pandemia mundial de COVID-19, iniciada em Wuhan (China), causada pela cepa SARS-CoV-2 do coronavírus já infectou cerca de 310.000 brasileiros, com mais de 20.000 mortes aproximadamente, segundo dados do Ministério da Saúde³.

Apesar de seu amplo espectro clínico, que varia desde a forma assintomática até uma síndrome respiratória aguda grave (SARS)⁴, tem chamado atenção dos angiologistas e dos cirurgiões vasculares os sintomas relacionados à inflamação do sistema vascular e à hipercoagulabilidade que levam a manifestações como vasculite de pequenos vasos e trombose micro e macrovascular de artérias e/ou veias. Outro dado que chamou atenção desde o início foi a relação entre a elevação do dímero-D (DD) e o mau prognóstico da doença⁵, demonstrando uma clara associação entre o agravamento do quadro inflamatório sistêmico e o estado pró-trombótico resultante⁶.

Com o aumento progressivo dos números de casos graves da COVID-19, houve uma constatação mundial da alta incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar nesse perfil de pacientes, mesmo com a farmacoprofilaxia ou anticoagulação plena teoricamente adequada para pacientes clínicos internados⁷. Nesse contexto descrito anteriormente, é de se esperar que haja um aumento progressivo de publicações relacionando o TEV à infecção por COVID-19 na literatura médica, visando compartilhar o ainda pequeno conhecimento sobre essa nova infecção.

Entretanto, apesar da crescente rede de pesquisas que se criou em torno da COVID-19, nota-se que a

maioria desses estudos tem evidência fraca, pois o que se tem até o momento são, de uma forma geral, diretrizes de sociedades de especialidades, opiniões de especialistas, estudos *in vitro*, relatos de casos e algumas séries de casos (com tamanho amostral reduzido). Além disso, junto a essa explosão de publicações, nos deparamos com diversas teorias e normatizações a respeito da profilaxia e tratamento do TEV, mensurações seriadas do DD e o uso de anticoagulantes nas mais variadas posologias nesses pacientes, sem evidências científicas adequadas, até pela falta de tempo hábil para produzi-las.

O que se pode elucubrar de fato, até o momento, é que a infecção pelo SARS-CoV-2 parece carregar potencial trombogênico aumentado, com repercussões em microcirculação pulmonar, podendo haver algum benefício, ainda a ser comprovado, de anticoagulação sistêmica⁸. É importante ressaltar que, em se tratando de anticoagulantes, é necessário sempre contrabalançar o binômio risco/benefício, pesando a sua potencial eficácia: prevenção de trombose em microcirculação pulmonar e, também, em território arteriolocapilar⁹ contra o risco de complicações, como o sangramento.

Alguns relatos de autores chineses sugerem a melhora clínica de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 com o uso parenteral de anticoagulação, notadamente a heparina de baixo peso molecular (HBPM); entretanto, vale a ressalva que a falta de critério na indicação de terapia anticoagulante, com consequente uso indiscriminado de anticoagulação, pode não trazer benefício aos pacientes¹⁰, sendo muito temerário estabelecer como protocolo de conduta de uma forma generalizada. O efeito benéfico da heparina nesses pacientes [HNF (heparina não fracionada) ou HBPM] parece ser multifacetado. Além dos conhecidos efeitos anticoagulante e anti-inflamatório, as heparinas parecem ter papel como protetor endotelial, por antagonizar

¹ Universidade Estadual Paulista – UNESP, Botucatu, São Paulo, SP, Brasil.

² Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Serviço de Cirurgia Vascular, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Maio 06, 2020. Aceito em: Maio 25, 2020.

O estudo foi realizado na Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil.

as histonas que causam injúria endotelial e, portanto, microcirculatória, e um efeito antiviral por competir com o vírus pelo sítio de ligação da superfície celular¹¹.

Temos que ter muito cuidado para não cair na panaceia do uso de anticoagulantes de forma desenfreada, na profilaxia e no tratamento da evidente hipercoagulabilidade e suas manifestações clínicas que ocorrem nesses pacientes, especialmente apoiado em dosagens seriadas do DD, sem nos basearmos em ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, duplos-cegos e controlados que possam atestar com confiabilidade a evidência científica necessária ao balizamento de condutas frente à doença e, principalmente, frente ao doente. Na falta desses estudos, podemos e devemos nos apoiar nas diretrizes existentes para tratamento e profilaxia do TEV em pacientes clínicos, pois elas são embasadas e validadas.

Mais recentemente, um painel de especialistas publicou um documento em que se discute, também, a racionalização do uso de anticoagulantes em pacientes COVID-19 positivos. Os autores sugerem que o paciente internado deva ser categorizado quanto ao risco de TEV para, então, receber a melhor profilaxia para cada caso específico. Em relação à extensão da profilaxia (especialmente a química), para pacientes no pós-alta, ainda não há subsídios que suportem a prescrição sistemática; sugere-se que os pacientes também sejam categorizados na alta quanto ao risco trombótico e hemorrágico, sendo, dessa forma, direcionados à melhor terapêutica, devendo ser todos orientados a se manter ativos enquanto confinados em ambiente doméstico. No que concerne à utilização de doses intermediárias ou terapêuticas de heparina para esses pacientes, ainda há controvérsia e polêmica: a maioria considera utilizar dose profilática, enquanto uma minoria acha razoável a utilização de dose plena ou intermediária para esse nicho de pacientes¹².

O conhecimento a respeito da resposta dessa doença a qualquer tipo de tratamento sugerido está extremamente volúvel com renovação de conceitos diuturnamente, sendo necessários muito critério e parcimônia na tomada de conduta, procurando sempre ter em mente base científica palpável e sólida para não acarretar danos ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. Marques MA, Adami de Sá FP, Lupi O, Brasil P, von Ristow A. Deep venous thrombosis and chikungunya virus. *J Vasc Bras.* 2017;16(1):60-2. <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.009616>. PMID:29930626.
2. Ramacciotti E, Agati LB, Aguiar VCR, et al. Zika and chikungunya virus and risk for venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1-5. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029618821184>. PMID:30808213.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus: Brasil registra 49.492 casos e 3.313 mortes. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. [citado 2020 maio 20]. <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46771-coronavirus-brasil-registra-49-492-casos-e-3-313-mortes>
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). PMID:31986264.
5. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. 2020. *Clin Chem Lab Med.* 2020. Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>. PMID:32172226.
6. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Research.* 2020;191:145-7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
7. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;1-4. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14869>. PMID:32320517.
8. Negri EM, Piloto BM, Morinaga LK, et al. Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients - a case series. medRxiv – The Preprint Server for Health Sciences. 2020. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20067017>.
9. Gauna MEG, Bernava JL. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). Argentina: Bonamí Estudio Creativo; 2020. [citado 2020 abr 26]. <https://fundacionio.com/wp-content/uploads/2020/04/Si%CC%81ndrome-RITAC.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf>
10. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020(18)5:1094-99. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>.
11. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1020-2. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14821>. PMID:32239799.
12. Bickdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020. Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.

Correspondência

Marcos Arêas Marques
Rua Assunção, 217/704 - Botafogo
CEP 22251-030 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil
Tel.: (21) 99859-0160
E-mail: mareasmarques@gmail.com

Informações sobre os autores

MLS - Professor Adjunto Livre-Docente, Divisão de Cirurgia Vasculare Endovascular, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).
MAM - Médico angiologista, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Médico angiologista, Serviço de Cirurgia Vasculare, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ).