



Prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes acometidos pela COVID-19

Prevention of venous thromboembolism in patient saffected by COVID-19

Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes afectados por COVID-19

Thainá Valeria Cruz Brito¹, Isabela Gomes Musa dos Santos¹, Francine Jomara Lopes¹.

RESUMO

Objetivo: Buscar na literatura evidências atuais sobre a profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes adultos acometidos pela COVID-19. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) através da National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed) e SciVerse Scopus (Elsevier). A elaboração da pergunta de pesquisa se deu por meio da estratégia PICO. Surgiu o questionamento: quais são as medidas profiláticas de tromboembolismo venoso em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19? A busca na literatura ocorreu entre agosto e novembro de 2022. A princípio encontramos 501 artigos. A seleção dos estudos foi realizada através do programa gerenciador de referências Rayyan®. **Resultados:** Os artigos selecionados foram inseridos no Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). E obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão 23 artigos que compuseram a amostra final, foram exportados e categorizados no Microsoft Excel® 2016. **Considerações finais:** Anticoagulação profilática ou terapêutica foram relacionadas a melhores desfechos clínicos e a diminuição da taxa de mortalidade nessa população.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Tromboembolismo venoso, Trombose venosa profunda, Profilaxia.

ABSTRACT

Objective: To search the literature for current evidence on the prophylaxis of venous thromboembolism in adult patients affected by COVID-19. **Methods:** This is an integrative literature review. The databases used were the Virtual Health Library (BVS), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) through the National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed) and SciVerse Scopus (Elsevier). The elaboration of the research question took place through the PICO strategy. The question arose: what are the prophylactic measures of venous thromboembolism in adult patients hospitalized with COVID-19? The literature search took place

¹ Instituto Sírio Libanês de Ensino e Pesquisa (IEP/HSL), São Paulo - SP.

between August and November 2022. Initially, we found 501 articles. The selection of studies was carried out using the Rayyan® reference manager program. **Results:** The selected articles were included in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). And 23 articles that made up the final sample obeyed the inclusion and exclusion criteria, were exported and categorized in Microsoft Excel® 2016. **Final considerations:** Prophylactic or therapeutic anticoagulation were related to better clinical outcomes and a decrease in the mortality rate in this population.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Venous thromboembolism, Deep vein thrombosis, Prophylaxis.

RESUMEN

Objetivo: Buscar en la literatura evidencia actual sobre la profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes adultos afectados por COVID-19. **Métodos:** Esta es una revisión integradora de la literatura. Las bases de datos utilizadas fueron la Biblioteca Virtual de Salud (BVS), el Índice Acumulativo de Literatura de Enfermería y Afines a la Salud (CINAHL), el Sistema de Recuperación y Análisis de Literatura Médica en Línea (MEDLINE) a través de la Biblioteca Nacional de Medicina y los Institutos Nacionales de Salud (PubMed) y SciVerse. Scopus (Elsevier). La elaboración de la pregunta de investigación se dio a través de la estrategia PICO. Surgió la pregunta: ¿cuáles son las medidas profilácticas de tromboembolismo venoso en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19? La búsqueda bibliográfica se realizó entre agosto y noviembre de 2022. Inicialmente encontramos 501 artículos. La selección de estudios se realizó mediante el programa gestor de referencias Rayyan®. **Resultados:** Los artículos seleccionados se incluyeron en Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Y 23 artículos que conformaron la muestra final obedecieron a los criterios de inclusión y exclusión, fueron exportados y categorizados en Microsoft Excel® 2016. **Consideraciones finales:** La anticoagulación profiláctica o terapéutica se relacionó con mejores resultados clínicos y disminución de la tasa de mortalidad en esta población.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Tromboembolismo venoso, Trombosis venosa profunda, Profilaxis.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 do inglês *Coronavirus Disease 2019*, é uma doença de origem respiratória infecciosa provocada pelo RNA vírus, denominado no dia 11 de fevereiro de 2020 como SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*, que significa síndrome respiratória aguda grave 2 (ORSI FA, et al., 2020; OPAS, 2020).

É Proveniente da família de vírus *Coronaviridae*, nomeado como Coronavírus-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus [*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV)], são causadores de infecções principalmente do trato respiratório, ao todo a literatura relata sete tipos de Coronavírus humanos diferentes detectados (OPAS, 2020; KHALIL OAK e KHALIL SS, 2020).

Os primeiros casos da COVID-19 tiveram seu surgimento na China, na cidade de Wuhan, província de Hubei no mês de dezembro de 2019. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recebeu no dia 31 de dezembro de 2019, relatos do surgimento de diversos casos de uma pneumonia de etiologia desconhecida nos sistemas de saúde, que estava se alastrando em Wuhan, na província de Hubei, posteriormente descrita como um novo tipo de Coronavírus, que anteriormente não havia sido identificado em seres humanos (ORSI FA, et al., 2020; OPAS, 2020; KHALIL OAK e KHALIL SS, 2020).

Em 11 de março de 2020 a OMS caracterizou a COVID-19 como pandemia, e o mundo entrou em estado de alerta com uma doença até então pouco conhecida, que viera a se tornar um imenso problema de saúde pública mundial, responsável pela morte de milhares de pessoas nos cinco continentes, capaz de desenvolver no indivíduo desde um resfriado comum a uma pneumonia fatal (ORSI FA, et al., 2020; OPAS, 2020; SMS, 2020).

No Brasil, O Ministério da Saúde (MS) divulgou em seu site oficial dados epidemiológicos, que desde o primeiro caso registrado oficialmente e confirmado da COVID-19 ocorrido em 26 de fevereiro de 2020 no estado de São Paulo, até o dia 12 de abril de 2022, foram registrados 30.183.929 casos da COVID-19, dentre eles estão 29.126.303 casos de indivíduos recuperados, 666.493 evoluíram à óbito e 396.133 permanecem em acompanhamento médico (OMS, 2022). Mesmo sendo de caráter principalmente respiratório, estudos apontam que a COVID-19 não danifica apenas o pulmão, mas afeta outros órgãos e sistemas importantes do nosso organismo, como sistema nervoso central, cardiovascular, renal e gastrointestinal (OMS, 2022; XAVIER AR, et al., 2020).

Tavares LS e Ortiz JV (2021) identificaram que o SARS-CoV-2 corrobora de forma significativa para o surgimento dos principais fatores de desenvolvimento de trombose, chamado de Tríade de *Virchow*. Inicialmente a lesão endotelial é causada pela entrada do vírus na célula provocando uma inflamação, a estase sanguínea acontece devido ao fluxo sanguíneo lentificado, consequente do prolongamento do período de internação e imobilização, e pôr fim a hipercoagulabilidade se dá pela resposta inflamatória, que ativa de forma exacerbada os fatores de coagulação do organismo. A inflamação ativa a coagulação e consequentemente a coagulação aumenta a atividade inflamatória.

A trombopprofilaxia constitui-se uma estratégia primordial para segurança de pacientes internados. A Sociedade Americana de Hematologia em 2018, divulgou diretrizes que afirmam que o TEV é a terceira doença cardiovascular mais comum e cerca de 50% dos casos são decorrentes de uma internação hospitalar recente para cirurgia ou doença aguda (SANT'ANNA LP, 2020).

Diretrizes nacionais e internacionais recomendam o uso dos modelos de avaliação de risco [*risk assessment model* (MAR)] para profilaxia farmacológica ou mecânica, seja em pacientes clínicos ou cirúrgicos. A literatura aponta diversos meios de avaliação, os principais são: a Diretriz Brasileira de Prevenção de TEV em pacientes clínicos hospitalizados, e os escores de Padua, Genebra e IMPROVE (*International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*). E para avaliação de pacientes cirúrgicos, são indicados os escores de Caprini e Rogers (CHINDAMO MC, et al., 2021; FARHAT FCLG, et al., 2018). A maioria das diretrizes recomendam que se avalie o risco de TEV através dos modelos de estratificação e medidas profiláticas supracitados, porém existem incógnitas sobre a escolha da dose de quimioprofilaxia, também não se pode afirmar que a anticoagulação plena é capaz de diminuir o TEV ou o tromboembolismo arterial (TEA) em comparação a uma dose profilática (BATISTA DR, et al., 2022; CHINDAMO MC, et al., 2021; RAMACCIOTTI E, et al., 2020; FARHAT FCLG, et al., 2018).

Tendo em mente a pandemia instituída pelo novo coronavírus, os efeitos prejudiciais da doença no sistema cardiovascular e os eventos trombóticos associados à maior taxa de morbimortalidade. Torna-se imprescindível o surgimento de novos estudos que possam trazer dados confiáveis para a prática baseada em evidência, condutas e manejo profilático eficiente de tais indivíduos, que ainda é considerado desafiador. À face do exposto, pensando na prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes acometidos pela COVID-19, torna-se relevante para a ciência a pesquisa sobre o tema. Surgiu então o questionamento: Quais são as medidas profiláticas de tromboembolismo venoso em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19? Desta forma, o presente estudo objetivou buscar na literatura evidências atuais sobre a profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes adultos acometidos pela COVID-19

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. O presente método buscou reunir, descrever e sintetizar dados relevantes de estudos anteriores publicados na literatura, caracterizado por ser um instrumento de grande valia para a prática baseada em evidências (PBE) na área da enfermagem. A elaboração da revisão integrativa, foi dividida em seis etapas interdependentes e inter-relacionadas (CASARIN ST, et al., 2020). Para a construção da pergunta de pesquisa, foi utilizada a estratégia PICO. Representada pelo acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e "Outcomes" (desfecho). Conforme **quadro 1** abaixo.

Quadro 1 - Estratégia para construção da pergunta de pesquisa.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou Problema (<i>Patient or problem</i>)	Paciente adulto com Covid-19
I	Intervenção (<i>intervention</i>)	Profilaxia para TEV
C	Comparação (<i>comparison</i>)	Não se aplica
O	Desfecho (<i>outcomes</i>)	O uso ou não da profilaxia de TEV

Fonte: Brito TVC, et al., 2023.

Considerando tais etapas, a análise dos estudos selecionados foi norteadada pela pergunta de pesquisa: Quais são as medidas profiláticas de tromboembolismo venoso em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19? A coleta de dados ocorreu entre os meses de agosto e novembro de 2022, seguindo um instrumento de coleta.

Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra gratuitamente entre os anos de 2018 a 2022, publicados em inglês, espanhol e português. A classificação do nível de evidência dos estudos incluídos foi de acordo com a proposta por Melnyk; Fineout-Overholt, 2023, a qual classifica de I até VII o nível de evidência dos artigos, sendo I evidências de revisão sistemática ou meta-análise e nível VII opiniões de autoridades. Os estudos incluídos foram com nível de evidência I, II, III e IV e que abordaram a profilaxia para trombose em pacientes com COVID-19.

Como critérios de exclusão, estão a literatura cinzenta, estudos com nível de evidência >4, segundo a classificação de Oxford Center for Evidence-Based Medicine e relatos de experiências.

Os artigos foram selecionados por meio das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) através da *National Library of Medicine and National Institutes of Health* (PubMed) e *SciVerse Scopus* (Elsevier).

A estratégia de busca incluiu os seguintes descritores em Ciências da Saúde: *COVID-19, SARS-CoV-2, venous thromboembolism, deep vein thrombosis, prophylaxis*, correlacionados com os Operadores Booleanos “AND” e “OR”, disponíveis no Medical Subject Headings (MeSH), por filtrarem melhor nas plataformas os resultados.

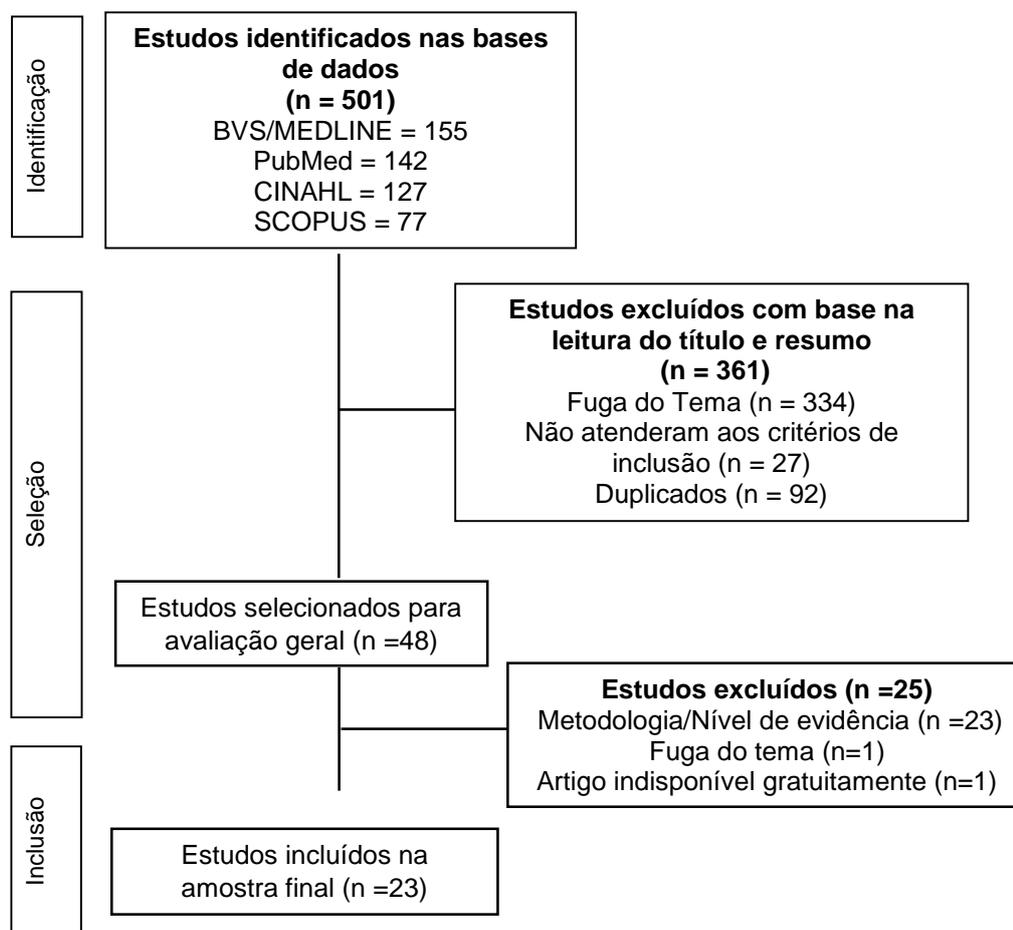
Os artigos encontrados foram exportados das bases de dados para o programa gerenciador de referências Rayyan®. A seleção dos artigos foi realizada inicialmente pela resolução das duplicatas, em seguida foi feita a leitura dos títulos e resumos por dois avaliadores interdependentes, afim de compor uma amostra para leitura na íntegra.

Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão, foram selecionados, exportados e categorizados em um banco de dados no programa Microsoft Excel® 2016 da Microsoft®, conforme codificação, autores, título, objetivo, resultados principais, conclusão e nível de evidência dos estudos para uma leitura minuciosa e criteriosa, afim de compor a amostra final conforme demonstrado no **quadro 2**.

RESULTADOS

Os artigos selecionados foram inseridos no Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para melhor visualização dos resultados, conforme demonstrado na **figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos utilizando o modelo PRISMA.



Fonte: Brito TVC, et al., 2023.

Na primeira fase de seleção dos estudos, através da estratégia de busca criada, foram encontrados 501 artigos, sendo 155 na BVS/MEDLINE; 127 na CINAHL; 77 na SCOPUS; e 142 na PubMed/MEDLINE. Posteriormente, foram eliminados um total de 92 artigos duplicados. Após a leitura dos títulos e resumos por dois revisores, foram eliminados 361 artigos.

Dentre os motivos das eliminações dos artigos, estão fuga do tema (n = 334) e não atenderam aos critérios de inclusão (n = 27), consolidando assim para leitura na íntegra e classificação do nível de evidência, uma amostra de 48 artigos.

Os artigos foram classificados conforme o nível de evidência (NE) especificados no quadro 2, e aqueles que não atenderam o critério de inclusão de NE <4, conforme classificação de Oxford Center for Evidence-Based Medicine, não compuseram a amostra final.

Os artigos pertencentes a amostra, foram categorizados em um banco de dados do programa Microsoft Excel® 2016 da Microsoft®. Após a leitura classificação do nível de evidência dos estudos através da metodologia, para compor a amostra final, foram excluídos 23 artigos por NE <4, 1 artigo por fuga do tema e 1 artigo que não estava disponível gratuitamente, então obtivemos um resultado de 23 artigos (100%), que entraram para compor o resultado final. Em relação a caracterização dos 23 artigos (100%) agrupados na planilha do Excel, tiveram um recorte temporal de 2020 a 2022. Obtivemos em 2020, 6 artigos (26,08%), em 2021 a maioria dos estudos com 13 artigos (56,52%) e em 2022 somente 4 artigos (17,39%). Entre eles 95,65% publicados na língua inglesa (22/23) e 4,35% em espanhol (1/23), a seleção dos estudos foi realizada através de bases nacionais, mas principalmente de bases de dados estrangeiras.

Dos 23 estudos (100%) que compuseram a amostra final, em relação aos países de publicação, temos a maioria dos Estados Unidos da América (EUA) com 15 artigos (65,21%), em seguida de 1 artigo (4,34%) da Alemanha, 1 artigo Brasileiro (4,34%), 1 artigo da Espanha (4,34%), 1 artigo da Grécia (4,34%), 1 artigo da Inglaterra (4,34%), 1 artigo da Itália (4,34%), 1 artigo do Japão (4,34%), e 1 artigo do Reino Unido (4,34%).

Desses foram classificados com nível de evidência I) de revisão sistemática e meta-análise de ensaio clínico randomizado 1 artigo (4,34%), II) 4 artigos de ensaio clínico randomizado (17,39%), III) 2 artigos de revisão sistemática da literatura (8,69%), e predominando o nível de evidência IV) com 16 artigos entre estudos observacionais de coorte e transversal (69,56%). No **quadro 2** os estudos foram analisados minuciosamente e sintetizados para melhor compreensão dos resultados dos estudos que compuseram a amostra final (n = 23).

Quadro 2 - Amostra da revisão integrativa, conforme codificação, autores e ano de publicação, resultados principais e nível de evidência dos estudos.

Código	Autores e ano	Principais resultados	NE
E1	Hasan SS, et al. (2020).	Dos 12 estudos, 7 relataram uso de anticoagulação com heparina de baixo peso molecular (HBPM), 4 relataram o uso de anticoagulação tanto com HBPM como heparina não fracionada (HNF), e somente 1 estudo não especificou. A prevalência de tromboembolismo venoso (TEV) esteve entre 31% e 38%.	I
E2	Spyropoulos AC, et al. (2021).	Havia 124 pacientes (49%) no grupo de dose padrão versus 129 pacientes (51%) no grupo de dose terapêutica. O resultado primário de eficácia foi alcançado em 52 de 124 pacientes (41,9%) com heparinas de dose padrão versus 37 de 129 pacientes (28,7%) com heparina de baixo peso molecular (HBPM) em dose terapêutica (risco relativo), incluindo uma redução no tromboembolismo venoso (TEV).	II
E3	Bikdeli B, et al. (2022).	Após 90 dias de acompanhamento, o resultado primário de eficácia ocorreu em 132 (47,8%) pacientes designados para anticoagulação profilática de dose intermediária e 130 (45,4%) pacientes designados para anticoagulação profilática de dose padrão.	II
E4	Sadeghipour P, et al. (2021).	O principal anticoagulante em ambos os grupos foi a enoxaparina (HBPM). A Heparina não fracionada (HNF) foi usada em caso de insuficiência renal grave	II
E5	Peperu US, et al. (2021).	Um total de 176 pacientes foram randomizados, 88 designados para receber dose intermediária e 88 pacientes para dose profilática padrão de heparina de baixo peso molecular (HBPM). Todas as causas mortalidade em 30 dias foi de 15% para dose intermediária de enoxaparina e 21% para dose profilática padrão de enoxaparina.	II
E6	Lazaridis D, et al. (2021).	Na análise dessa revisão sistemática, a profilaxia mais utilizada contra tromboembolismo venoso, foi realizada principalmente através do anticoagulante heparina de baixo peso molecular, seja em dose profilática, intermediária ou terapêutica. E consequentemente reduzindo a mortalidade dos pacientes acometidos pela COVID-19.	III
E7	Kyriakoulis KG, et al. (2022).	A heparina de baixo peso molecular (HBPM) parece ser a droga de escolha para trombopprofilaxia farmacológica. Fondaparinux deve ser considerado no caso de trombocitopenia induzida por heparina (HIT) e heparina não fracionada (HNF) em caso de insuficiência renal grave. Os anticoagulantes orais diretos (DOACs) não são agentes preferidos. A trombopprofilaxia mecânica é recomendada em caso de alto risco de sangramento e contraindicação à quimiprofilaxia.	III
E8	Parks AL, et al. (2022).	Como fator de exposição anticoagulação farmacológica para profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV), em dose padrão, intensificada ou terapêutica. E 86% dos pacientes receberam profilaxia farmacológica, os mais utilizados respectivamente foram, heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada subcutânea e endovenosa e anticoagulantes orais diretos (OAC's).	IV
E9	Simpson G e Rogers M (2021)	A maioria das tromboes ocorreram na admissão ou antes e, portanto, os pacientes não estavam recebendo qualquer anticoagulação no tempo. A maioria dos eventos hemorrágicos ocorreram enquanto os pacientes estavam recebendo heparina não fracionada (HNF) terapêutica. A anticoagulação foi feita com heparina não fracionada (HNF), anticoagulantes orais diretos (DOAC's), Daltaparina terapêutica e profilaxia padrão.	IV

Código	Autores e ano	Principais resultados	NE
E10	Stawiarski K, et al. (2021).	Nesse estudo transversal prospectivo, todos os 100 pacientes inscritos receberam profilaxia para trombose venosa profunda (TVP), com enoxaparina (88%), heparina subcutânea (11%) e apixabana de acordo com o protocolo da instituição. A ultrassonografia pré-alta para trombose venosa profunda (TVP) foi negativa em todos os pacientes.	IV
E11	Skeik N, et al. (2020).	Esse estudo observacional foi realizado com 93 pacientes, 50 recebendo anticoagulação padrão (SPA) e 43 recebendo anticoagulação aumentada, ambos com enoxoparina subcutânea (HBPM). O estudo sugere que a profilaxia com enoxaparina em dose dupla 40 mg duas vezes ao dia pode ter uma relação risco/benefício favorável, que vale a pena explorar em estudos futuros.	IV
E12	Cunha M, et al. (2021).	A profilaxia farmacológica escolhida foi a heparina de baixo peso molecular (HBPM). Quando a função renal impede o uso de HBPM, a heparina não fracionada (HNF) é administrada. A profilaxia mecânica é indicada em casos de alto risco de TEV ou impossibilidade farmacológica	IV
E13	Russo V, et al. (2020).	62 pacientes estavam em terapia com enoxaparina (44 em 4.000 unidades/dia e 18 em 6.000 unidades/dia) e 38 pacientes estavam em tratamento com fondaparinux (2,5 mg/dia) durante a internação. Desses, 11 pacientes apresentaram tromboembolismo venoso (TEV) incidente durante o seguimento. A taxa bruta de incidência de TEV foi de 14,5% (n = 9) no grupo enoxaparina, versus 5,3% (n = 2) no grupo fondaparinux (P = 0,2).	IV
E14	Taccone FS, et al. (2020).	O uso de tromboprofilaxia de alto esquema foi associado a uma menor ocorrência de embolia pulmonar (2/18; 11%) do que o regime padrão (11/22, 50%). Apenas dois dos 18 pacientes (11%) desenvolveram EP, 2 e 3 dias após a implementação desse esquema.	IV
E15	Vaughn VM, et al. (2021).	1.127 pacientes (83,4%) receberam profilaxia farmacológica para TEV em algum momento durante sua internação. As injeções subcutâneas de heparina ou enoxaparina foram a profilaxia mais comuns. Os anticoagulantes de dose de tratamento mais comuns foram heparina não fracionada (HNF) intravenosa, heparina de baixo peso molecular (HBPM) subcutânea e apixabana oral	IV
E16	Riyahi S, et al. (2021).	Pacientes com menor risco de trombose venosa profunda (TVP), pode ser indicado o uso de tromboprofilaxia mecânica, devido a interrupção indesejável do mecanismo protetor causado pela trombose local que impede a disseminação viral.	IV
E17	Zhang Z, et al. (2020).	A maioria dos médicos (1.492 ou 94%) achou necessário avaliar o risco de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes com COVID-19. Para pacientes com COVID-19 grave, 448 (45%) médicos prescreveriam tromboprofilaxia mecânica se o paciente tivesse alto risco de hemorragia e 648 (65%) médicos escolheriam heparina de baixo peso molecular (HBPM) como profilaxia se o paciente tivesse baixo risco de sangramento.	IV
E18	Vallejo OG, et al. (2021).	As heparinas de baixo peso molecular (HBPMs), são a principal escolha por apresentarem efeito anti-inflamatório, maior biodisponibilidade, meia-vida mais longa e menor variabilidade interindividual que as heparinas não fracionadas (HNF), por permitir sua administração em doses fixas. Somente em casos de alergia à heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou trombocitopenia induzida por heparina é recomendado o uso de fondaparinux.	IV

Código	Autores e ano	Principais resultados	NE
E19	Maatman TK, et al. (2020).	O tratamento inicial para tromboembolismo venoso (TEV) incluiu infusão endovenosa de heparina não fracionada (HNF) cerca de (13, 42%), enoxaparina baseada em peso por via subcutânea (13, 42%), apixabana oral (n = 2, 6%) e heparina endovenosa não fracionada com infusão de alteplase (2, 6%).	IV
E20	Atallah B, et al. (2021).	O uso de tratamento profilático de alta intensidade foi associado a uma menor incidência de eventos trombóticos sem aumentar o sangramento maior. Porém, a dose terapêutica anticoagulação foi relacionada a um sangramento maior.	IV
E21	Lavinio A, et al. (2021).	Foram incluídos 852 pacientes, destes 146 (17,1%) pacientes sofreram eventos tromboembólicos. Um total de 274 (32,2%) pacientes receberam trombopprofilaxia reforçada de acordo com os protocolos locais.	IV
E22	Farrar J.E. et al. (2022).	Entre os pacientes hospitalizados com COVID-19, a profilaxia para trombose com gravidade da doença, peso e estratégia de anticoagulação baseada em biomarcadores foi associada a uma diminuição geral da incidência de trombose. A incidência geral de eventos trombóticos em nossa coorte foi menor do que o relatado em estudos anteriores. Isso pode ser devido à implementação precoce do protocolo de trombopprofilaxia.	IV
E23	Kia MV, et al. (2021).	Após o ajuste para variáveis preditoras significativas, o grupo positivo para COVID-19 teve maior probabilidade de receber prescrição de profilaxia para tromboembolismo venoso (TEV) e receber todas as doses prescritas.	IV

Legenda: *NE = Nível de evidência; *TEV = Tromboembolismo venoso; *HBPM = Heparina de baixo peso molecular; *HNF = Heparina não fracionada; *UTI = Unidade de terapia intensiva; *TRS = Terapia renal substitutiva; *EP = Embolia pulmonar; *ATE = Tromboembolismo arterial; *TVP = Trombose venosa profunda; *DOAC's = anticoagulantes orais diretos; *HIT = Trombocitopenia induzida por heparina; *SPA = Anticoagulação profilática padrão; *IA = Aumento da anticoagulação; *EUA = Estado Unidos da América.

Fonte: Brito TVC, et al., 2023.

DISCUSSÃO

A COVID-19 é uma patologia infecciosa altamente contagiosa e com um potencial de fatalidade gigantesco em casos de pacientes graves. Estudos apontam que o tromboembolismo venoso (TEV) é uma frequente complicação da COVID-19 (FARIAS CP, et al., 2021).

Segundo Vallejo OG, et al. (2021), pacientes hospitalizados com COVID-19, e que conseqüentemente foram diagnosticados com trombose venosa profunda (TVP), tiveram mais internações em unidade de terapia intensiva (UTI), do que os que não tiveram trombose. Fato esse explicado pela forte letalidade do TEV, correlacionado a infecção pelo SARS-CoV-2, que após entrar no organismo humano, provoca diversas reações sistêmicas indesejadas como, lesão endotelial, ativação da cascata de coagulação, tempestade de citocinas, tromboinflamação e imunoinflamação. Podendo acarretar em disfunção de múltiplos órgãos e como pior desfecho clínico ao óbito (BRANDÃO SCS, et al., 2020; IBA T, et al., 2019).

Lavínio A, et al. (2021) propôs um estudo retrospectivo observacional multicêntrico com 274 pacientes graves acometidos pela COVID-19 grave e que receberam trombopprofilaxia com anticoagulantes, entre eles heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) e fondaparinux. O estudo concluiu que a profilaxia nesses casos está associada a maior chance de sobrevivida em pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva (UTI) e incentiva claramente a trombopprofilaxia de acordo com as limitações de cada paciente.

Os resultados dessa revisão integrativa evidenciaram que todos os estudos de E1 ao E23 (100%) abordaram trombopprofilaxia como estratégia no tratamento de pacientes acometidos pela COVID-19, o que difere são os tipos, agentes, doses e tempo de profilaxia.

A grande maioria dos estudos (73,91%) E1 E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E12, E13, E5, E17, E18, E21 e E23, aconselham que seja instituído a profilaxia farmacológica em todos os pacientes acometido pela COVID-19, independente do diagnóstico de TEV confirmado ou não, como forma preventiva da possível complicação da doença. Evidências nos levam a considerar que seja implementado a profilaxia imediata e a anticoagulação plena quando necessário, em pacientes infectados pela COVID-19, como forma de prevenir o desenvolvimento de tromboembolismo venoso e em casos em que a trombose já está instalada, seja tratada adequadamente, afim de prevenir desfechos maléficos (BARREIRO I, et al., 2022; CUNHA et al., 2021).

Os estudos E1 e E22 sugerem que devido as chances altas de complicações tromboembólicas causadas pelo mecanismo da infecção viral na COVID-19, a trombopprofilaxia farmacológica seja instituída imediatamente em dose profilática em caso de risco baixo ou intermediário de TEV, e em caso de alto risco ou confirmação do diagnóstico de TEV, em dose intensificada ou terapêutica (FARRAR JE, et al., 2022; HASAN SS, et al., 2020).

Uma revisão sistemática da literatura, publicada por Lazaridis D. et al, (2021) afirma que a profilaxia e a anticoagulação dosada de maior intensidade estão associadas à melhora da oxigenação pulmonar, diminuição dos marcadores de coagulopatia, D-dímero e da mortalidade em pacientes com COVID-19. Um ensaio clínico randomizado multicêntrico, proposto por Spyropoulos AC. et al. confirma essa ideia através de seus resultados, de 249 pacientes incluídos no estudo, 124 receberam trombopprofilaxia em dose padrão e outros 124 pacientes receberam em dose terapêutica A incidência de TEV foi maior entre os pacientes do grupo de dose padrão (28,2%) comparando com o grupo de dose terapêutica (11,7%) (SPYROPOULOS AC, et al., 2021).

A trombopprofilaxia em dose intensificada foi indicada em dois estudos de coorte retrospectiva e um estudo observacional exploratório, alegando que a intensificação da profilaxia está associada a menor incidência de TEV entre os pacientes com COVID-19 (ATALLAH B, et al., 2021; VOICU S, et al., 2020; TACCONE FS, et al., 2019). Entretanto, evidências recomendam que a dose de profilaxia seja intensificada somente após o diagnóstico confirmado de TEV, devido ao risco de complicações hemorrágicas (PARKS AL, et al., 2022; RIYAH S, et al., 2021). Contudo, através de um estudo de coorte retrospectiva, evidenciamos que existem ainda algumas exceções em questão da implantação da terapia anticoagulante como mostrado, os resultados

do estudo relatam que houveram complicações hemorrágicas, incluindo hemorragia intracraniana fatal entre pacientes com TVP submetidos a anticoagulação terapêutica. Sugere que seja feito um monitoramento da atividade anticoagulante para prevenir o sangramento adverso em paciente sendo tratados com terapêutica anticoagulante. Aponta a necessidade de uma avaliação individualizada para decidir o melhor tratamento para cada paciente, levando em consideração as comorbidades pré-existentes (RIYAH S, et al., 2021).

Farrar JE, et al. (2022) e Parks AL, et al. (2022), ambos em estudos de coorte retrospectiva no que concerne a prevenção de TEV na COVID-19, sugerem que um bom protocolo de trombotoprofilaxia instituído e aplicado corretamente, diminuí as chances de o paciente necessitar de anticoagulação terapêutica ou plena e conseqüentemente o surgimento de complicações derivadas disso, como o risco de hemorragia. Tendo em vista, que não é considerado uma boa prática clínica incentivar o uso de anticoagulantes em dose intermediária empiricamente. Houveram casos de sangramentos devido ao uso de anticoagulante em doses intensificadas antes do diagnóstico de TEV ser realmente estabelecido.

Um estudo de coorte observacional multicêntrico proposto por Maatman TK et al, (2020) e 2 Ensaios clínicos randomizados de Bikdeli V, et al. (2022) e Sadeghipor P, et al. (2021), relatam a anticoagulação em dose intermediária somente deve ser aplicada após o diagnóstico confirmado de TEV, descartando o seu uso rotineiro. A literatura identifica essa ação afim de evitar a panaceia no uso de anticoagulantes (SOBREIRA ML, et al., 2020). A literatura atual ratifica o uso da HBPM, inclusive, ela foi citada em um estudo de protocolo intra-hospitalar publicado pela Acta Médica de Portugal em 2022, como a profilaxia preferencialmente utilizada no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 (RAMACCIOTTI E, et al., 2020).

A heparina não fracionada (HNF) tanto subcutânea (SC) quanto endovenosa (EV), foram frequentemente utilizadas nos estudos E1, E4, E7, E8, E9, E11, E12, E15, E17, E18, E19, E21 e E22, como droga de segunda escolha para profilaxia ou anticoagulação terapêutica nos casos de TEV, principalmente para pacientes com insuficiência renal grave, caracterizado pela depuração de creatinina <15 mL/min. Entretanto, Simpson G e Rogers M (2021), em um estudo de coorte prospectiva realizado no Hospital *Royal Surrey County*, revelaram que a maioria dos eventos hemorrágicos ocorreram em pacientes em uso de heparina não fracionada como trombotoprofilaxia. E nesta mesma coorte apontaram outra opção de enoxoparina, a dalteparina sódica administrada por via subcutânea, que também obteve sucesso em sua utilização como medida profilática no tratamento de pacientes internados com COVID-19 e que apresentaram risco de TEV.

Os estudos E7, E13, E18 e E21, também citaram a droga anticoagulante oral direta inibidor do fator anti-Xa fondaparinux endovenosa ou subcutânea em casos de trombocitopenia induzida por heparina (HIT). Os anticoagulantes orais diretos (DOAC's) que tem a capacidade de inibir o fator anti-Xa, são bastante utilizados na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com doenças cardiovasculares prévias. Foram frequentemente abordados nos estudos encontrados, mais precisamente em (21,73%) dos estudos, aparece o nome apixabana como escolha para profilaxia e terapêutica no tratamento do TEV relacionado a COVID-19, não somente em pacientes hospitalizados, mas também foram prescritos na alta hospitalar, para dar continuidade na profilaxia pós-alta hospitalar (PARKS AL, et al., 2022; KYRIAKOULIS KG, et al., 2021; SIMPSON G e ROGERS M, 2021; STAWIARSKI K, 2021; VAUGHN VN, et al., 2021).

Os pacientes com COVID-19 hospitalizados e principalmente aqueles mais graves, tem importante redução da mobilidade física, o que corrobora para estase venosa, um dos componentes da *Triade de Virchow*, responsável pela fisiopatologia da trombose (BRANDÃO SCS, et al., 2020).

Dos estudos analisados E7, E12, E16 e E17, indicaram a trombotoprofilaxia mecânica com o uso de meias elásticas de compressão graduadas e compressores pneumáticos intermitentes, principalmente em casos de contra-indicação de profilaxia farmacológica, alergia a heparina, baixo risco de TEV, e em casos de alto risco de TEV associar a profilaxia farmacológica a mecânica, como dupla prevenção da trombose.

A Sociedade Americana de Hematologia, publicou em 2021 diretrizes sobre a trombotoprofilaxia em pacientes com COVID-19. O painel da Sociedade sugere que o paciente suspeito de TEV seja tratado com posologia profilática de anticoagulantes associados da trombotoprofilaxia mecânica. Por outro lado, o paciente

com alto risco de TEV e baixo risco de sangramento com dosagens de alta intensidade, afim de alcançar melhores prognósticos e reduzir as chances de morbimortalidade (CUKER A, et al., 2021).

As limitações do nosso estudo estão pautadas ao fato da amostra final possuir em sua maioria estudos com nível de evidência IV. Compreende-se a necessidade de haver novas evidências de revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados sobre a temática. Destaca-se ser importante surgimento de novos estudos sobre profilaxia para coagulopatia relacionada a COVID-19, com melhores qualidades metodológicas, levando em consideração tipo, agente, dose, duração do tratamento e os riscos que a terapia anticoagulante pode causar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio dessa revisão integrativa buscou-se melhores práticas baseadas em evidências, sobre a prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes doentes hospitalizados com COVID-19. Encontrou-se evidências sobre a coagulopatia correlacionada a fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2 no organismo humano, aumentando a probabilidade de o paciente desenvolver algum tipo de trombose. Ressalta-se que a anticoagulação profilática ou terapêutica foram relacionadas a melhores desfechos clínicos e a diminuição da taxa de mortalidade nessa população. Sendo necessária uma avaliação criteriosa pelos profissionais de saúde, levando em considerações a fisiopatologia da COVID-19, comorbidades pré-existentes, peso e risco de sangramento. Deve-se evitar a panaceia no uso de anticoagulantes, que pode corroborar para complicações hemorrágicas graves na COVID-19, dificultando a recuperação desses pacientes. Evidenciou-se um maior benefício no uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM). A heparina não fracionada (HNF) para casos de insuficiência renal grave e o fondaparinux para aqueles que possuem trombocitopenia induzida por heparina (HIT). A trombotoprofilaxia mecânica apareceu como complemento à farmacológica, visando uma dupla prevenção.

REFERÊNCIAS

1. ATALLAH B, et al. The impact of protocol-based high-intensity pharmacological thromboprophylaxis on thrombotic events in critically ill COVID-19 patients. *Anaesthesia*. 2021;76(3):327–35.
2. BARREIRO I, et al. Intrahospital Protocol for the Management of COVID-19 Disease in Adults. *Acta Med Port*. 2022;35(7–8):593–603.
3. BATISTA DR, et al. 2022 Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19 : revisão sistemática “ viva ” e. *J Bras Pneumol e Tisologia*. 2022;48(4):1–10.
4. BRANDÃO SCS, et al. Severe COVID-19: Understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice. *J Vasc Bras*. 2020;19:1–11.
5. BIKDELI V, et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost*. 2021;122(1):131–41.
6. CASARIN ST, et al. Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *J. nurs. health*. 2020; 10(n.esp.): e20104031.
7. CHINDAMO MC, et al. Avaliação do risco de sangramento na profilaxia do tromboembolismo venoso. *J Vasc Bras.*, 2021; 20.
8. CUKER A, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.*, 2021; 5(3): 872–88.
9. CUNHA, et al. Incidence, diagnosis, treatment methods, and outcomes of clinically suspected venous thromboembolic disease in patients with COVID-19 in a quaternary hospital in Brazil. *J Vasc Bras.*, 2021; 20: 1–7.
10. FARRAR JE, et al. Evaluation of a patient specific, targeted-intensity pharmacologic thromboprophylaxis protocol in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*, 2022; 53(2): 446–53.
11. FARIAS CP, et al. Trombose venosa profunda em pacientes com COVID-19: *Rev Saúde*. 2021;12(3):20–5.
12. FARHAT FCLG, et al. Avaliação da profilaxia da trombose venosa profunda em um hospital geral. *J Vasc Bras.*, 2018;17(3):184–92.
13. HASAN SS, et al. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*, 2020; 50(4): 814–21.
14. IBA T, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.*, 2019; 17(11): 1989–94.

15. KHALIL OAK e KHALIL SS. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. *Rev Med (São Paulo)*. 2020;99(5).
16. KYRIAKOULIS KG, et al. Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19: Systematic Review of National and International Clinical Guidance Reports. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;20(1):96–110.
17. LAVÍNIO A, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. *Crit Care*. 2021; 25(1): 1–10.
18. LAZARIDIS D, et al. The Impact of Anticoagulation on COVID-19 (SARS CoV-2) Patient Outcomes: A Systematic Review. *J PharmPract*. 2022;35(6):1000-1006.
19. MAATMAN TK, et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):E783–90.
20. MELNYK BM e FINEOUT-OVERHOLT E. Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice [Internet]. Vol. 19, The Joanna Briggs Institute. 2013. p. 2013. Available from: https://books.google.com.br/books?id=EPaBEAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false. Acessado em: 10 de outubro de 2022.
21. OMS. 2022. Organização Mundial da Saúde (OMS). Painel da OMS sobre o Coronavírus. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acessado em: 12 de abril de 2022.
22. OPAS. 2020. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). Histórico da Pandemia de Covid-19. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acessado em: 6 de março de 2022.
23. ORSI FA, et al. Diretrizes sobre diagnóstico, prevenção e tratamento de complicações tromboembólicas na Covid-19. *Assoc Médica Bras*. 2020;1–22.
24. PARKS AL, et al. Venous thromboembolism (VTE) prevention and diagnosis in COVID-19: Practice patterns and outcome at 33 hospitals. *PLoS ONE* 2022. 17(5): e0266944.
25. RAMACCIOTTI E, et al. Higher Intensity Thromboprophylaxis Regimens and Pulmonary Embolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Med*. 2020;48(11):E1087–9.
26. RIYABI S, et al. Predictors of acute deep venous thrombosis in patients hospitalized for COVID-19. *Med (United States)*. 2021;100(38).
27. SADEGHIPOR P, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality among Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;325(16):1620–30.
28. SAMPAIO SML, et al. 2020 Atuação de enfermagem frente ao atendimento ao paciente hipertenso: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 50, p. e3526, 18 jun. 2020.
29. SANT'ANNA LP, 2020. Anticoagulação na Covid-19, orientações da Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia. Portal PEBMED. Disponível em: <https://pebmed.com.br/anticoagulacao-na-covid-19-orientacoes-da-sociedade-brasileira-de-trombose-e-hemostasia/>. Acessado em: 6 de março de 2022.
30. SIMPSON G e ROGERS M. A coleta em tempo real de dados sobre pacientes com COVID-19 e trombose e / ou hemorragia ajudou no desenvolvimento de diretrizes de profilaxia para tromboembolismo no Royal Surrey County Hospital durante a pandemia de COVID-19. *R Coll Physicians*. 2021;51–2.
31. SMS. 2020. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE (SMS). Plano de ação para enfrentamento da Covid-19. Brasil. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/acesso_a_informacao/index.php?p=295844. Acessado em: 6 de março de 2022.
32. SOBREIRA ML, et al. Anticoagulants as panacea in COVID-19 infection. *J Vasc Bras*. 2020;19:1–2.
33. SPYROPOULOS AC, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients with COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1612–20.
34. STAWIARSKI K. D-dimer driven deep vein thrombosis prophylaxis strategy for hospitalized patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2021;201:151–3.
35. TACCONE FS, et al. Higher Intensity Thromboprophylaxis Regimens and Pulmonary Embolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Med*. 2020;48(11):E1087–90.
36. TAVARES LS e ORTIZ JV. Desenvolvimento da trombose em pacientes com e sem infecção pelo SARS-Cov-2 - revisão de literatura. *Res Soc Dev*. 2021;10(15):e410101522959.
37. VALLEJO OG, et al. Knowledge of thromboprophylaxis-COVID-19 in healthcare professionals in Spain. *Med Fam Semer*. 2021;47:361–8.
38. VAUGHN VN, et al. Trends in Venous Thromboembolism Anticoagulation in Patients Hospitalized with COVID-19. *JAMA Netw Open*, 2021; 4(6): 1–13.
39. VOICU S, et al. Increased anticoagulation reduces proximal deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients: Venous thrombosis prevention & COVID-19. *J Infect.*, 2021; 82(5): 186-230.
40. XAVIER AR, et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J Bras Patol e Med Lab.*, 2020; 56(5): 1–9.