



Anticoagulants as panacea in COVID-19 infection

A panacea dos anticoagulantes na infecção pela COVID-19

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

How to cite: Sobreira ML, Marques MA. Anticoagulants as panacea in COVID-19 infection. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20200063. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200063>

The association between viral infections, such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C, and influenza, and venous thromboembolism (VTE) is well-established in the medical literature and the scientific community demonstrated this link again during the Chikungunya and Zika epidemics of 2017.^{1,2} The ongoing global COVID-19 pandemic that started in Wuhan (China) and is caused by the SARS-CoV-2 coronavirus strain has already infected around 310,000 Brazilians and caused more than 20,000 deaths, according to data from the Ministry of Health.³

Although it has a wide clinical spectrum, ranging from an asymptomatic form to a severe acute respiratory syndrome (SARS),⁴ what has attracted the attention of angiologists and vascular surgeons are the symptoms related to inflammation of the vascular system and the hypercoagulability, which cause manifestations such as vasculitis of small vessels and micro and macrovascular thrombosis of arteries and/or veins. Another observation that has attracted attention since the outset is the relationship between elevation of D-dimer (DD) and poor disease prognosis,⁵ demonstrating a clear association between exacerbation of the systemic inflammatory response and the resulting prothrombotic state.⁶

As the number of severe COVID-19 cases progressively increased, it was observed worldwide that there were elevated rates of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in this subset of patients, even with pharmacoprophylaxis or full anticoagulation that would theoretically be sufficient for hospitalized clinical patients.⁷ In view of the above context, it is to be expected that there will be a progressive increase in publications relating VTE with infection by COVID-19 in the medical literature, aiming to share the as-yet scant knowledge that has been accumulated on this new infection.

However, despite the growing research networks that have formed to investigate COVID-19, it is noteworthy that the majority of studies present weak evidence, because, in general, what has been published to date are guidelines from specialty societies, expert opinions, in vitro studies, case reports, and some cases series (with small sample sizes). Moreover, hand-in-hand with this explosion of publications, we are confronted with a range of theories and normative statements on prophylaxis and treatment for VTE, serial measurement of DD, and administration of anticoagulants at the most varied posologies to these patients, without adequate scientific evidence, albeit because there has not been sufficient time to produce it.

What can be stated with confidence, so far, is that SARS-CoV-2 infection appears to have an elevated thrombogenic potential, with repercussions for pulmonary microcirculation, and so there may be some benefit, which remains to be proved, from systemic anticoagulation.⁸ It is important to remember that, when dealing with anticoagulants, it is always necessary to consider the risk/benefit balance, weighing the potential efficacy: prevention of thrombosis pulmonary microcirculation and also at the arteriole-capillary level,⁹ against the risk of complications, such as bleeding.

Some reports by Chinese authors suggest that clinical improvement of patients infected by SARS-CoV-2 was associated with parenteral anticoagulation, notably low molecular weight heparin (LMWH); however, it is worth mentioning that the lack of criteria for indicating anticoagulant treatment and consequent indiscriminate use of anticoagulation may not be of benefit to patients,¹⁰ and it is too early to recommend this as the routine conduct in general. The beneficial effects of heparin in these patients (unfractionated heparin [UFH] or LMWH) appear to be multifaceted. In addition to their known anticoagulant and

¹ Universidade Estadual Paulista – U-NESP, 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.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: May 06, 2020. Accepted: May 25, 2020.

The study was carried out at Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brazil.

anti-inflammatory effects, heparins appear to play a protective role in endothelium, by antagonizing histones that cause endothelial injury and, as a result, microcirculation damage, and also appear to have an antiviral activity by competing with the virus for the binding site on the cell surface.¹¹

We must be very careful not to fall into the panacea of using anticoagulants unchecked, for prophylaxis and treatment of the obvious hypercoagulability and its clinical manifestations that occur in these patients, especially based on serial DD assays, without a foundation in randomized, double-blind, controlled, multicenter clinical trials that can reliably demonstrate the scientific evidence necessary to guide management of this disease and, primarily, of patients. In the absence of such studies, we can and should rely on the existing guidelines for VTE treatment and prophylaxis in clinical patients, since they are evidence-based and valid.

More recently, a panel of experts published a document in which they discuss rationalization of use of anticoagulants in COVID-19 positive patients. They suggest that hospitalized patients should be categorized for risk of VTE in order to then be given the best prophylaxis for each specific case. With regard to continuing prophylaxis (especially chemical prophylaxis) for patients after discharge, there is no evidence on which to base systematic prescription; so it is suggested that patients are once more categorized at discharge for thrombotic and hemorrhagic risk and that the best treatment be chosen on this basis, in addition to instructing all to remain active when confined at home. There are still controversies and arguments with regard to use of intermediate or therapeutic heparin doses in these patients: the majority recommend use of prophylactic doses, whereas a minority consider that it is reasonable to use full or intermediate doses in this subset of patients.¹²

Knowledge with respect to this disease's response to any type of suggested treatment is extremely fluid and concepts are constantly being renewed constantly, so great judgment and care are needed to manage it, attempting to always keep in mind a palpable and solid scientific basis, to avoid harming the patient.

REFERENCES

- 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.
- 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.
- 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>
- 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.
- 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.
- 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>.
- Litjós 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.
- 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>.
- 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>
- 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>.
- 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.
- Bikdeli 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>.

Correspondence

Marcos Arêas Marques
Rua Assunção, 217/704 - Botafogo
CEP 22251-030 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil
Tel.: +55 (21) 99859-0160
E-mail: mareasmarques@gmail.com

Author information

MLS - Adjunct professor/ternured professor, Divisão de Cirurgia Vascular e Endovascular, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).
MAM - Angiologist, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Angiologist, Serviço de Cirurgia Vascular, Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ).

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 Vascular e 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 Vascular, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ).