

O uso de anticoagulantes para o tratamento da COVID-19 e sua repercussão na cavidade oral: revisão de literatura

Anticoagulant therapy for COVID-19 treatment and its impact on the oral cavity: a review

Terapia anticoagulante para el tratamiento del COVID-19 y su impacto en la cavidad oral: una revisión

Recebido: 27/06/2022 | Revisado: 09/07/2022 | Aceito: 13/07/2022 | Publicado: 20/07/2022

Igor Almeida de Moura Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1949-4085>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: igoramourab@gmail.com

Gabriela De Moraes Guerra Ferraz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9902-9281>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: gabrielamguerra@gmail.com

Ully Dias Nascimento Tavora Cavalcanti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4748-1692>

Real Hospital Português de Beneficência, Brasil

E-mail: ullydias@gmail.com

Resumo

Fundamentos: A COVID-19 é uma doença inflamatória causada pelo SARS-CoV-2, na qual o paciente pode evoluir para um estado hipercoagulável, necessitando de terapia antitrombótica. Objetivos: Descrever dados da literatura sobre o uso de anticoagulantes como tratamento para pacientes COVID-19 positivo e sua repercussão na cavidade oral, os antiagregantes plaquetários e anticoagulantes utilizados para auxílio de tratamento do paciente Covid-positivo, os exames e marcadores que auxiliam a escolha da terapia a ser utilizada, assim como observar o tratamento e associar ao risco de hemorragia oral. Metodologia: Foi realizado um levantamento bibliográfico no período de 2012 a 2021 na base de pesquisa BvSalud. Foram utilizadas as palavras-chaves “Covid”, “anticoagulantes” e “fatores de risco” e seus correspondentes em inglês “Covid”, “anticoagulants” e “risk factors”. Resultados: Foram selecionados 128 artigos na BvSalud, após a leitura foram excluídos 68 artigos, restando 60 artigos que atendem os critérios para revisão de literatura. Conclusão: A Covid-19 é uma patologia que age sobre os receptores ECA2, desencadeando uma resposta inflamatória e ativando a cascata de coagulação, exames hematológicos (D-dímero, fibrinogênio, ferritina, tempo de protrombina, interleucina-6 e Proteína-C-reativa) podem ser utilizados para avaliar o estado do paciente. A decisão de iniciar a terapia anticoagulante ou antiagregante deve ocorrer após a avaliação desses marcadores. Tal terapia pode exacerbar sangramentos decorrentes de traumas orais no momento de intubação ou de úlceras preexistentes ou adquiridas após admissão em UTI, a instalação do TET requer cuidados especiais com a higiene oral do paciente, tendo em vista a maior susceptibilidade às infecções secundárias.

Palavras-chave: COVID-19; Anticoagulantes; Fatores de risco.

Abstract

Background: COVID-19 is an inflammatory disease caused by SARS-CoV-2, in which the patient can progress to a hypercoagulable state, requiring antithrombotic therapy. Objectives: To describe data from the literature on the use of anticoagulants as a treatment for COVID-19 positive patients and their impact on the oral cavity, the platelet antiaggregants and anticoagulants used to aid in the treatment of the Covid-positive patient, the exams and markers that help the choice of the therapy to be used, as well as observing the treatment and associating it with the risk of oral bleeding. Methodology: A bibliographic survey was carried out from 2012 to 2021 in the BvSalud research base. The keywords “Covid”, “anticoagulants” and “risk factors” and their corresponding words in English “Covid”, “anticoagulants” and “risk factors” were used. Results: 128 articles were selected in BvSalud, after reading 68 articles were excluded, leaving 60 articles that met the criteria for literature review. Conclusion: Covid-19 is a pathology that acts on ACE2 receptors, triggering an inflammatory response and activating the coagulation cascade, hematological tests (D-dimer, fibrinogen, ferritin, prothrombin time, interleukin-6 and Protein-C- reactive) can be used to assess the patient's status. The decision to initiate anticoagulant or antiplatelet therapy should be made after evaluating these markers. Such therapy can exacerbate bleeding resulting from oral trauma at the time of intubation or from preexisting ulcers or ulcers acquired after ICU admission, the installation of ETT requires special care with the patient's oral hygiene, in view of the greater susceptibility to secondary infections.

Keywords: COVID-19; Anticoagulants; Risk factors.

Resumen

Fundamentos: A COVID-19 é uma doença inflamatória causada pelo SARS-CoV-2, na qual o paciente pode evoluir para um estado hipercoagulável, necessitando de terapia antitrombótica. Objetivos: Descrever dados da literatura sobre o uso de anticoagulantes como tratamento para pacientes COVID-19 positivo e sua repercussão na cavidade oral, os antiagregantes plaquetários e anticoagulantes utilizados para auxílio de tratamento de pacientes COVID-19 positivo, os exames e marcadores que auxiliam a escolha da terapia a ser utilizada, assim como observar o tratar e associar ao risco de hemorragia oral. Metodologia: Foi realizado um levantamento bibliográfico no período de 2012 a 2021 na base de pesquisa BvSalud. Foram usadas as palavras-chaves “ COVID ”, “anticoagulantes” e “fatores de risco” e seus correspondentes em inglês “ COVID ”, “anticoagulants e “riskfactors”. Results: Foram selecionados 128 artigos na BvSalud, após a leitura foram excluídos 68 artigos, restando 60 artigos que atendiam os critérios para revisão de literatura. Conclusión: A COVID-19 é uma patologia que age sobre os receptores ECA2, desencadeando uma resposta inflamatória e ativando a cascata de coagulação, exames hematológicos (D-dímero, fibrinogênio, ferritina, tempo de protrombina, interleucina-6 and Proteína-C-reativa) podem ser utilizados para avaliar o estado do paciente. Uma decisão de iniciar uma terapia anticoagulante ou antiagregante deve ocorrer depois de uma avaliação de los marcadores. Tal terapia pode exacerbar sangramentos decorativos de traumas ou no momento de intubação ou de úlceras preexistentes ou adquiridas depois de admisión em UTI, una instalación do TET requiere cuidados especiales com a higiene oral del paciente, tendo em vista a maior susceptibilidade as infecções secundárias.

Palabras clave: COVID-19; anticoagulantes; Factores de riesgo.

1. Introdução

A COVID-19 é uma doença inflamatória causada pelo SARS-CoV-2. Os sintomas mais comuns são: febre, tosse, dor no peito, diarreia, mialgia, dispneia e hipoxia. Em casos mais graves pacientes podem apresentar expectoração, hemoptise, linfopenia e infecções associadas com possibilidade de progredir rapidamente para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Huang et al.,2020).

191 pacientes (135 do Hospital Jinyintan e 56 do Hospital Pulmonar de Wuhan) admitidos com sintomas gripais foram submetidos ao RT-PCR para detectar o SARS-Cov-2 e exames complementares como: Hemograma completo, perfil de coagulação, tomografia computadorizada de tórax e monitoramento da saturação de oxigênio (SPO2) (Zhang et al.,2020). Testes bioquímicos séricos (incluindo função renal e hepática, creatina quinase, lactato desidrogenase e eletrólitos), enzimas miocárdicas, interleucina-6 (IL-6), ferritina sérica, procalcitonina (Zhou et al.,2020)

Atualmente, não existe um tratamento antiviral específico para o SARS-Cov-2, porém médicos e cientistas acordam mundialmente com tratamento sintomatológico. Em caso de hipoxia e dispneia pode ser prescrito o oxigênio suplementar, o uso de antitérmicos, e o tratamento empírico com antibióticos e corticoides para prevenção de coinfeções bacterianas (Ji et al.,2021)

Foi observado que os níveis de D-dímero, troponina I cardíaca de alta sensibilidade, ferritina sérica, lactato desidrogenase e IL-6 foram claramente elevados em não sobreviventes em comparação com sobreviventes, indicando alterações no perfil de coagulação dos pacientes (Ji et al.,2021).

O tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo é uma doença potencialmente fatal, embora a letalidade esteja reduzindo, possivelmente devido à melhora das estratégias de diagnóstico e de tratamento (Jiménez et al.,2020) Os pacientes que estão em condições mais graves em unidade de terapia intensiva (UTI) e necessitam de ventilação mecânica, apresentam maior susceptibilidade a TEP (Emmerich et al.,2020).

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) em dose profilática deve ser considerada em pacientes com D-dímero elevados, usada clinicamente como anticoagulante, também apresenta propriedades anti-inflamatórias (Monsavi et al.,2015). Pacientes clínicos agudamente hospitalizados, incluindo aqueles com infecções como pneumonia viral, estão em risco aumentado de TEV, e as diretrizes de prática antitrombótica recomendam tromboprofilaxia com heparina não fracionada subcutânea (HNF) duas ou três vezes ao dia, HBPM uma vez ao dia subcutânea ou Fondaparinux para reduzir esse risco, embora o Fondaparinux seja raramente usado devido à sua meia-vida longa e preocupações com reversibilidade (Kahn et al.,

2012). Os principais efeitos colaterais das heparinas são o sangramento intracraniano e retroperitoneal, a trombocitopenia e a osteoporose (sobretudo HNF em doses superiores a 20.000 UI/dia por mais de 30 dias), sendo que os dois últimos são menos frequentes com as HBPM. O sangramento pode ocorrer pela inibição dos fatores de coagulação, diminuição da função plaquetária e aumento da permeabilidade capilar. O risco de sangramento com o uso de HNF ou HBPM em níveis terapêuticos é baixo. Idade maior que 70 anos, insuficiência renal, cirurgia ou trauma recente, assim como o uso concomitante de ácido acetilsalicílico ou agente trombolítico são fatores de risco para o sangramento associado às heparinas (Mant et al., 1997).

O presente trabalho consiste em uma revisão da literatura, com o objetivo de descrever dados da literatura sobre o uso de anticoagulantes como tratamento para pacientes COVID-19 positivo e sua repercussão na cavidade oral, descrever os antiagregantes plaquetários e anticoagulantes utilizados para auxílio de tratamento do paciente COVID -positivo, os exames e marcadores que auxiliam a escolha da terapia a ser utilizada, observar o tratamento e associar ao risco de hemorragia oral.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de Revisão Narrativa da Literatura (RNL). A RNL caracteriza-se por sua abordagem ampla e por não exigir um protocolo rígido para sua execução, permitindo a descrição e caracterização dos estudos, bem como a imersão do autor na temática investigada. Além disso, oportuniza a compilação das produções com a finalidade de analisar os achados e interpretá-los (Brum et al., 2015). Foi realizada uma seleção de artigos sobre o uso de anticoagulantes para tratamento da COVID-19 e sua repercussão na cavidade oral. As bases utilizadas para a confecção desta revisão estão encontradas na biblioteca eletrônica: Bvsalud. Como estratégia de busca, usamos as palavras-chaves: COVID, anticoagulantes, fatores de risco. Entre os critérios de inclusão: Estudos publicados em língua portuguesa, inglesa e espanhola; Artigos com pacientes maiores de 18 anos; Artigos publicados entre os anos de 1998 e 2021. Como critério de exclusão: Artigos que não apresentam informações relevantes sobre o tema proposto, em que os autores apresentavam conflito de interesses e com fornecimento de dados imprecisos. Foram encontrados 128 artigos, excluídas 68 publicações por não apresentarem informações atualizadas sobre a temática, sendo selecionado 60 estudos para esta revisão. Como mostrado no Quadro 1 a seguir, a seleção dos artigos.

Quadro 1: Seleção dos artigos.

Bases de dados: Bvsalud	
Palavras-chave: Covid; Anticoagulantes; Fatores de risco	
	Bvsalud
Selecionados	128
Excluídos	68
Artigos selecionados ao final	60

Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

De forma significativa, foram registrados altas taxas de eventos trombóticos macro vasculares, incluindo tromboembolismo venoso (TEV), como trombose de veias profundas (TVP), embolismo pulmonar (EP) e tromboembolismo arterial (TEA), como infarto do miocárdio (IM), que tem sido descrito especialmente em doentes críticos hospitalizados (Klok et al., 2020). A tempestade de citocinas, mediada por interleucinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral α e reagentes de fase aguda elevados, são os principais responsáveis pela hipercoagulopatia associada a COVID-19. Além disso, as

comorbidades, como que promovem a disfunção endotelial, contribuem para um maior risco tromboembólico (Pancaldi et al., 2021). Além do epitélio pulmonar, o SARS-CoV-2 também pode infectar células de outros tecidos, como endotélio vascular, coração e intestino, mucosa da cavidade oral, principalmente no tecido epitelial da língua uma vez que a ECA2 também é expressa nesses tecidos (Moschonas & Tselepis, 2021).

Necropsias sugerem que 60% a 100% dos pacientes tiveram TEV ou trombose arterial pulmonar no momento da morte, com micro trombos pulmonares, sugerindo embolismo pulmonar *in situ* como um grande fator para morte do paciente (Wichmann et al., 2020). O registro multi-hospitalar de 4.906 pacientes adultos hospitalizados em um hospital do Northwell Health System dos Estados Unidos, com COVID-19 com um seguimento médio de 92 dias (01 de março até 31 de maio de 2020), representa o maior estudo até o momento de eventos tromboembólicos maiores pós-alta e morte realizado nesta população. Observou-se que, TEV (76 pacientes), TEA (84 pacientes) ocorrem com uma frequência maior durante este período pós-alta do que se pensava anteriormente. Idade avançada > 75 anos, fatores de risco cardiovascular (história pessoal de TEV, doença arterial coronariana, doença oclusiva carotídea, doença arterial periférica), doença renal crônica, uma pontuação de IMPROVE DD ≥ 4 (Gibson et al., 2017) e permanência na UTI são fatores prediletos. O uso de anticoagulantes pós-alta, principalmente em doses profiláticas, seja a HBPM ou anticoagulantes orais diretos (DOACs), reduziram o risco de eventos tromboembólicos maiores e morte em 46% dos casos (Giannis et al., 2021)

3.1 Marcadores Laboratoriais

Em um estudo de coorte unicêntrico com 198 pacientes admitidos no Amsterdam University Medical Center com Covid-19 no período de abril a maio de 2020 e tratados com profilaxia para trombose, o TEV foi observado em 20% dos pacientes. Na UTI, a incidência de TEV foi ainda maior, chegando a 47%. Durante o tempo de hospitalização, de fato, foram observados níveis elevados de fibrinogênio, ferritina, tempo de protrombina (PT) e D-dímero, delineando um estado hipercoagulável (Al-Ani et al., 2020).

As anormalidades laboratoriais comumente identificadas em pacientes com COVID-19 incluem albumina diminuída e contagem de linfócitos e PCR elevada, lactato desidrogenase (LDH), taxa de sedimentação de eritrócitos, aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT) e D-dímero em altos níveis (Chocron et al., 2021).

3.2 Uso da Tromboprofilaxia

Os eventos trombóticos e complicações que levam a COVID-19 grave mostraram estar correlacionados principalmente com o D-dímero ($> 1,0 \mu\text{g} / \text{ml}$) e com os valores aumentados de fibrinogênio e os produtos de degradação de fibrina (PDF). Portanto, é recomendado considerar decisões terapêuticas sobre o uso de tromboprofilaxia ou doses aumentadas de anticoagulação terapêutica. Particularmente, a recomendação de HBPM em doses profiláticas para tratamento de coagulopatia grave por COVID-19 foi discutida porque, de acordo com a prática médica, a hipercoagulabilidade é tratada com anticoagulação sistêmica precoce (Ornelas-Ricardo & Jaloma-Cruz, 2020).

Portanto, diferentes diretrizes foram desenvolvidas para prevenção e tratamento de eventos trombóticos em pacientes com COVID-19. A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) sugeriu monitorar parâmetros como D-dímero, tempo de protrombina, contagem de plaquetas e fibrinogênio, uma vez que parecem determinar o prognóstico do paciente (Ornelas-Ricardo & Jaloma-Cruz, 2020).

Apesar de dúvidas se a administração de anticoagulantes em doses terapêutica melhoraria o prognóstico do paciente, a Sociedade Americana de Hematologia recomenda apenas para os pacientes com COVID-19 grave antes ou assim que o TEV for confirmado. Como o COVID-19 provavelmente terá um impacto significativo em pacientes com diferentes distúrbios da coagulação, como a hemofilia, é necessário conhecer melhor a história natural do COVID-19 e suas possíveis repercussões

para desenvolver estratégias de tratamento precoce de eventuais complicações. Até agora, a simultaneidade de hemofilia grave foi descrita apenas em um paciente do sexo masculino de 35 anos que apresentou mialgia de extremidades e foi tratado com FVIII; ele tinha COVID-19 leve e um curso clínico semelhante ao de pacientes sem hemofilia, sem mencionar que não ocorreram eventos hemorrágicos. Isso indica que a infecção leve por SARS-CoV-2 não desencadeia eventos de sangramento em pacientes com hemofilia e que a terapia de reposição no início do COVID-19 pode ser útil (Ornelas-Ricardo & Jaloma-Cruz, 2020).

Um estudo com pacientes hospitalizados no departamento de Medicina Respiratória e Interna (MRI) com infecção confirmada por COVID-19 na Espanha (Hospital Politécnico e Universitário La Fe, Valência) entre 8 de março de 2020 e 25 de abril de 2020 confirmou a presença de um alta incidência cumulativa de EP em pacientes hospitalizados hemodinamicamente estáveis com diagnóstico confirmado de infecção por COVID-19 e aumento dos níveis de D-dímero, apesar da trombotoprofilaxia adequada e independentemente de qualquer suspeita clínica de EP. Na admissão ao hospital, aumento da frequência cardíaca, PCR, e níveis de D-dímero e baixa saturação de oxigênio ao respirar o ar ambiente foram os principais fatores de risco para o desenvolvimento de EP durante a hospitalização (García-Ortega et al., 2021).

Foram selecionados 192 pacientes adultos hospitalizados com SARS-CoV-2 RT-PCR positivo internados nos três hospitais do Duke University Health System entre 26 de março e 8 de maio de 2020. Os pacientes foram categorizados como enfermaria ou UTI com base na necessidade de cuidados em nível de UTI em qualquer momento durante a hospitalização. Os critérios para admissão na UTI incluíram insuficiência respiratória aguda ou iminente com necessidade de ventilação mecânica, instabilidade hemodinâmica ou insuficiência de órgãos multissistêmicos (Daughety et al., 2020).

Os pacientes considerados para trombotoprofilaxia de dose escalada foram aqueles com a doença em estado grave, definida como necessitando de cuidados de nível de UTI ou um nível de D-dímero $> 2,5$ mg / L FEU (D-dímero do Laboratório de Instrumentação HS500, ACL TOP750), e sem indicações de anticoagulante terapêutico. Os regimes de trombotoprofilaxia de dose escalonada incluíram enoxaparina 0,5 mg / kg duas vezes ao dia ou uma infusão de heparina titulada para níveis de anti-fator Xa 0,3–0,5 U / mL em pacientes com insuficiência renal ($CrCl < 30$ mL / min). Pacientes sem a infecção grave foram iniciados em trombotoprofilaxia de dose padrão com enoxaparina 40 mg por dia se peso < 100 kg e 60 mg por dia se peso > 100 kg, ou 5.000 U de heparina não fracionada três vezes ao dia em pacientes com insuficiência renal. Pacientes com indicação clínica de anticoagulante em dose terapêutica na admissão e aqueles que desenvolveram eventos trombóticos foram tratados com enoxaparina 1 mg / kg duas vezes ao dia ou uma infusão de heparina titulada para níveis de anti-fator Xa 0,5–0,7 U / mL em pacientes com insuficiência renal. A trombotoprofilaxia farmacológica foi considerada contraindicada em pacientes com trombocitopenia grave (plaquetas $< 25 \times 10^9$ / L) ou sangramento ativo. Nesses casos, a trombotoprofilaxia mecânica foi recomendada (Daughety et al., 2020).

Um estudo analisou 45 pacientes COVID19 hospitalizados de 1 de março a 30 de abril de 2020, em uma única enfermaria do IRCCS Policlinico San Donato (San Donato Milanese, Itália). A angiotomografia pulmonar (AGTP) foi solicitada em todos esses 45 pacientes por suspeita clínica de tromboembolismo pulmonar, embora todos os pacientes tivessem recebido pelo menos HBPM profilática desde a admissão (Enoxaparina 4000 UI ou 6000 UI s.c. q.d.). Os principais critérios que motivaram a solicitação da AGTP foram a presença de trombose venosa profunda de membros inferiores ao ultrassom com Doppler e o início ou agravamento da dispneia e alterações nos exames de laboratoriais realizados no momento da admissão e antes de AGTP incluíram parâmetros de coagulação, marcadores inflamatórios e troponina T. Os resultados mostram como as anormalidades da coagulação em pacientes com COVID19 representam uma ameaça considerável, mesmo se medidas profiláticas de primeira linha forem implementadas. Nesse estudo, foi observado uma prevalência de 60% de tromboembolismo detectado por AGTP: esse número pode ser ainda maior, uma vez que todos os pacientes estavam recebendo pelo menos HBPM profilático (Schiaffino et al., 2021).

Um total de 681 pacientes foram hospitalizados no Department of Infectious Diseases at Kartal Dr. LutfiKirdar City Hospital com diagnóstico confirmado de COVID-19 durante o período de 01 de setembro até 31 de dezembro de 2020. Todos os pacientes estavam recebendo HBPM quando desenvolveram isquemia aguda de membro (IAM). A média da duração entre o diagnóstico de COVID-19 e o início dos sintomas de IAM foi de 13 dias. Apesar do uso disseminado de trombopprofilaxia, pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentam risco aumentado de IAM e subsequente perda de membros ou até morte (Topcu et al., 2021).

Um estudo com 1.125 pacientes admitidos no Union Hospital, Wuhan, Hubei, China entre 08 de janeiro de 2020 e 7 de abril de 2020 com um seguimento médio de 21 dias. Relatou que a duração média dos sintomas até a admissão hospitalar foi de 17 dias. Hipertensão, diabetes mellitus e doença arterial coronariana foram as comorbidades mais comuns nessa população. Anticoagulantes foram usados em 249 (22,1%) pacientes: 87 (7,7%) anticoagulantes orais, 209 (18,6%) anticoagulantes parenterais (dose intermediária de HBPM ou HNF), e 47 (4,2%) receberam anticoagulantes orais mais anticoagulantes parenterais. O uso de anticoagulantes parenterais, reduziu significativamente o risco de desfechos de tromboembolismo, sangramento e morte. A presença de fibrilação atrial contribuiu para o tromboembolismo sistêmico em pacientes com COVID-19 (Li et al., 2021).

Entre 56 pacientes da UTI COVID-19, 10 (18%) pacientes tiveram sangramento importante e 16 (29%) eventos trombóticos. O sangramento maior ocorreu após o tratamento para a trombose após a admissão na UTI. A concentração de fibrinogênio tinha o padrão de diminuir 3-5 dias antes do sangramento iniciar, assim como os valores de D-dímero seguiram a mesma tendência. Todos os pacientes com sangramento foram tratados com anticoagulantes, porém ocorreu uma sobredose em 6 (60%) pacientes no dia do sangramento ou no dia anterior. Em todo o coorte, a sobredosagem foi medida em 22 pacientes, dos 31 pacientes que receberam anticoagulação terapêutica durante o aumento e diminuição do fibrinogênio (Godier et al., 2021).

3.3 Uso da Trombopprofilaxia: A Escolha do Fármaco

As diretrizes atuais de gerenciamento de anticoagulação DOACs para terapia inicial e de longo prazo para tratamento de EP. Dabigatran, rivaroxabana, apixabana e edoxabana são preferíveis à terapia com AVK. Isso se deve à redução de risco semelhante para TEV recorrente, risco reduzido de sangramento e maior conveniência do paciente e da equipe em relação ao monitoramento intensivo associado à terapia com AVK. Em contraste, o risco de sangramento difere com os DOACs, que demonstram menor risco quando comparados à varfarina. Uma possível exceção a isso, entretanto, é que o sangramento gastrointestinal pode ser maior com DOACs em comparação com a varfarina. Isso foi observado em pacientes tratados com fibrilação atrial. A HBPM pode ser considerada para o tratamento como uma alternativa à terapia com DOACs e AVK (Kearon et al., 2016).

A grande maioria dos estudos publicados sobre profilaxia contra TEV em COVID-19 utilizou HBPM. Em comparação com HNF, tem as vantagens da injeção uma vez ao dia com um risco de contaminação reduzido para a equipe, farmacocinética mais previsível com menor ligação às proteínas plasmáticas, particularmente aos reagentes de fase aguda, e menor risco de indução de trombocitopenia por heparina. Em comparação com os agentes antitrombóticos orais, a HBPM pode ser administrada a pacientes que não conseguem engolir ou estão vomitando. Alguns medicamentos usados como agentes antivirais (lopinavir e ritonavir) provavelmente aumentam os níveis do rivaroxaban, apixaban, dabigaran e edoxaban. Os antivirais, assim como algumas classes de antibióticos e anti-inflamatórios não esteroideais não interagem com a HBPM. Além disso, as heparinas têm um efeito anti-inflamatório, o que pode ser vantajoso para pacientes com reações inflamatórias profundas (Schulman & Konstantinides, 2020).

Levando em consideração as interações farmacológicas entre os tratamentos antivirais diretos e anticoagulantes e a dificuldade de manter controles estáveis de International Normalized Ratio (INR) em pacientes que fazem o uso de AVK cabe iniciar o uso de HBPM ou HNF com ou sem profilaxia mecânica. Os HBPM são os mais comumente usados, apresentando efeito anti-inflamatório, maior biodisponibilidade e vida média mais longa com menor variabilidade interindividual que a HNF, permitindo sua administração em doses fixas (Piera et al., 2020).

Uma revisão de 21 protocolos de centros médicos acadêmicos dos EUA para coagulopatia e trombose COVID19 desenvolvida durante o estágio inicial da pandemia mostrou variação considerável na abordagem da prevenção, diagnóstico e tratamento de TEV em COVID-19. A maior similaridade entre os protocolos foi o uso farmacológico de HBPM em doses profiláticas. No entanto, houve um desacordo substancial sobre quais pacientes devem ser considerados de alto risco para TEV e as indicações para dosagem de profilaxia escalonada ou profilaxia farmacológica pós-alta. Além disso, houve pouco consenso sobre como valores elevados de D-dímero devem afetar a profilaxia ou tratamento de TEV, a estratégia diagnóstica ideal para TEV, e indicações para empírica anticoagulação terapêutica para TEV (Parks et al., 2020).

Para COVID-19, o recomendado na recém-publicada preliminar da ISTH (Thachil et al., 2020), é oferecer anticoagulação profilática com HBPM o mais cedo possível para prevenir eventos trombóticos e danos a órgãos. O documento de orientação fornece estratificação de risco na admissão de pacientes com COVID-19 e tratamento de uma coagulopatia em desenvolvimento potencial. Ele sugere que os pacientes com um D-dímero elevado (ou seja, arbitrariamente definido como um aumento de 3 a 4 vezes) devem ser internados no hospital. A HBPM deve ser considerada em todos os pacientes que precisam ser hospitalizados por infecção por COVID-19, a menos que haja contraindicação. O sangramento pode ser causado por coagulação intravascular disseminada (CID) e sepse, que são comuns em casos graves. Em um estudo em Wuhan, 71% dos não sobreviventes da infecção por COVID-19 preencheram os critérios ISTH para CID em comparação com 0,4% dos sobreviventes de (Tang et al., 2020). No entanto, uma redução significativa em outros parâmetros de coagulação, como plaquetas ou antitrombina, a maioria comumente associado com CID, não foi descrito e nenhum evento hemorrágico foi relatado, mesmo em casos graves de COVID-19. O benefício clínico da HBPM pode ser devido ao seu efeito na inibição da liberação de IL-6 juntamente com o aumento de linfócitos que podem atrasar ou bloquear a tempestade inflamatória de citocinas (Miesbach & Makris. 2020).

Agentes de ação mais longa, como HBPM, devem ser considerados. Pois podem ser administrados por via subcutânea uma ou duas vezes ao dia e não requer monitoramento frequente para garantir sua eficácia. Além disso, a heparina exerce outros efeitos farmacológicos, além de reduzir as propriedades trombóticas, um grande corpo de evidências apoia o conceito de que a heparina tem propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Outros efeitos anti-inflamatórios da HBPM foram postulados como sendo especificamente mediadores de TNF- α . Assim, com a terapia anticoagulante, poderíamos matar dois pássaros com uma pedra: para prevenir a trombose e para diminuir a regulação da via pró-inflamatória (Alijotas-Reig et al., 2020). Anticoagulantes orais, não devem ser considerados para o tratamento de trombose em pacientes com COVID-19, devido a possíveis interações com terapias antivirais (Bikdeli et al., 2020). Por razões práticas, algumas instituições irão preferir DOACs a fim de reduzir o contato entre os enfermeiros e pacientes COVID-19 (Yin et al., 2020). A HNF pode ser preferida devido à sua meia-vida curta e à oportunidade de administrar sulfato de protamina como antídoto em caso de necessidade de procedimento urgente ou sangramento. Por outro lado, a HNF requer monitoramento cuidadoso, o que podemos querer evitar em uma doença tão contagiosa. A seguir veremos o Quadro 2, com os principais fármacos utilizados e interações medicamentosas.

Quadro 2: Principais fármacos utilizados e interações medicamentosas.

TABELA 1	Classe	Subtipo	Droga	Atazanavir	Lop/Rv	Remdesevir	Favipiravir	CLQ	HCLQ	Ribavirin	Tocilizumab	IFN-β	
Antiplaquetário	Inibidor do tromboxano		Aspirina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
			Dipiridamol	↑↑	↓↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Inibidor do receptor ADP/P2Y	Tienopiridina	Clopidogrel	↓↓↓	↓↓↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
			Prasugrel	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Anticoagulante	Antagonista Vitamina K		Ticagrelor	↑↑↑	↑↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
			Acenocumarol	↔	↓↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
			Femprocumona	↑↑	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
			Varfarina	↑↑	↓↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Inibidor do fator Xa	Heparina	Dalteparina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
			Enoxaparina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
			Fondaparinux	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
			Heparina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
			Inibidor direto Xa	Apixaban	↑↑↑	↑↑↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
			Betrixaban	↑↑	↑↑	↔	↔	↑↑	↑↑	↔	↔	↔	
Inibidor direto da trombina (IIa)		Edoxaban	↑↑	↑↑	↔	↔	↑↑	↑↑	↔	↔	↔		
		Rivaroxaban	↑↑↑	↑↑↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔		
		Argatroban	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
		Dabigatran	↑↑↑	↓↓	↔	↔	↑↑	↑↑	↔	↔	↔		

ADP: Adesina difosfato; CLQ: Cloroquina(antimalaria); HCLQ:hidroxicloroquina(antimalaria, usado para artrite e lupus); IFN-B:Interferon;Lop/Rv: Iopinovir/ritonavir(tratamento combinado HIV/AIDS)

a: Inibidor de protease de segunda geração b: Antiviral c: Imunossupresor

↑: Risco aumentado de interação ↑↑/↑↓/↓:Possível intereção que indica ajuste de dose e monitoramento intensivo
 ↓:Risco reduzido de interação ↑↑↑/↑↓/↓↓:Essas drogas não devem ser coadministradas
 ↔: Sem interação significativa ↑/↓: Possível fraca intereção que não indica ajuste de dose e monitoramento intensivo

Fonte: Khan et al., (2020).

A anticoagulação com dose terapêutica antes da descoberta de hemorragia intracranial (HIC) foi administrada a 22 (66,7%) pacientes admitidos ao NYU Langone Health system dos Estados Unidos entre 1 de março e 27 de abril de 2020. As discussões sobre anticoagulação para pacientes com COVID19 têm se intensificado à medida que as evidências de hipercoagulabilidade nessa população continuam a se acumular. As decisões sobre anticoagulação devem, em parte, levar em consideração o risco de HIC após a anticoagulação (Dogra et al.,2020).

A justificativa mais frequente para o início da anticoagulação foram níveis elevados de D-dímero, refletindo uma tendência entre os centros de intensificar os regimes de anticoagulação em pacientes COVID-19 positivos com base na evidência de hipercoagulabilidade que incluem D-dímero aumentado (Dogra et al.,2020).

Uma análise retrospectiva de 449 pacientes com COVID e 104 pacientes não COVID no Hospital Tongji Medical College mostrou que a terapia de anticoagulação profilática (40–60 mg de enoxaparina por dia ou UFH 10.000–15.000 U / dia) pode reduzir a mortalidade, em comparação com aqueles que não receberam a profilaxia (Yin et al.,2020). Outro ensaio do mesmo grupo mostrou que o tratamento com heparina por 7 dias em 22% dos pacientes com COVID-19 reduziu a mortalidade em 28 dias apenas em pacientes com pontuação de coagulopatia induzida por sepse score ≥4 (Iba et al.,2017) ou pacientes com D-dímero > 6 vezes do limite superior do normal. Portanto, o alto risco tromboembólico em pacientes com COVID-19, apesar do tratamento de anticoagulação,e D-dímero extremamente elevados sem evidência de sangramento clínico em pacientes com COVID-19, alguns institutos recomendam a consideração de doses profiláticas mais altas de anticoagulação, como enoxaparina 0,5 mg / kg bid ou enoxaparina 1mg / kg uma vez ao dia (Tal et al.,2020)

Entre 14 de março e 11 de abril de 2020, 2.773 pacientes foram hospitalizados com COVID-19 confirmado por laboratório no Sistema de Saúde Mount Sinai na cidade de Nova York. Desses 786 (28%) receberam anticoagulantes (AC) em dose de tratamento sistêmico durante seu curso hospitalar. Os pacientes que receberam a dose de tratamento eram mais propensos a exigir ventilação mecânica em comparação com aqueles que receberam a dose profilática ou não receberam (Paranjpe et al.,2020).

Entre aqueles que não receberam AC em dose de tratamento, 38 (1,9%) indivíduos tiveram eventos hemorrágicos, em comparação com 24 (3%) entre aqueles que receberam AC em dose de tratamento. Dos 24 pacientes que tiveram eventos de

sangramento em uso de AC, 15 (63%) tiveram eventos de sangramento após o início de AC e 9 (37%) tiveram eventos de sangramento antes de iniciar AC (Paranjpe et al.,2020).

Os eventos de sangramento foram mais comuns entre pacientes intubados (30 de 395; 7,5%) do que entre os pacientes não intubados (32 de 2.378; 1,35%) corroborando a suspeita de traumas ao realizar a intubação. Os benefícios potenciais da AC sistêmica são reais, entretanto, precisam ser pesados em relação ao risco de sangramento e, portanto, devem ser individualizados. A associação de AC intra-hospitalar e ventilação mecânica provavelmente reflete a escolha de AC em dose de tratamento apenas para apresentações clínicas mais graves da COVID -19 (Paranjpe et al.,2020).

O uso de doses profiláticas de HBPM é agora recomendado pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) para todos os pacientes com COVID19 hospitalizados, a menos que tenham sangramento ativo ou contagem de plaquetas $< 25 \times 10^9 / L$. Da mesma forma, a American Society of Hematology (ASH) declara que todos os pacientes hospitalizados com COVID-19 devem receber trombotprofilaxia farmacológica com HBPM ou fondaparinux, a menos que sejam considerados com risco aumentado de sangramento. No entanto, existe um forte sentimento na comunidade médica de que as doses profiláticas de anticoagulação podem não ser suficientes para contrastar o estado hipercoagulável apresentado por muitos pacientes com COVID-19 em resposta a uma síndrome de tempestade de citocinas (Porfídia & Pola, 2020).

Em um estudo com 30 pacientes em UTI no hospital S. Matteo, em Pavia, durante março de 2020, 16 apresentaram de trombose venosa profunda (TVP) clínica ao exame de ultrassom. O trombo foi comumente encontrado na região femoropoplíteia (55%), seguido pelas veias braquial axilares. Para o envolvimento dos membros superiores, os autores propuseram que ventiladores de pressão positiva contínua nas vias aéreas muitas vezes podem ser posicionados de forma a comprimir os vasos superficiais ou profundos dos membros superiores, levando ao aumento do risco TVP (Khan et al.,2020).

A sepse é frequente em pacientes com COVID -19. Os critérios de coagulopatia induzida por sepse foram criados pela ISTH para categorizar sepse e coagulopatia. Valores de coagulopatia induzida por sepse (SIC) SCORE > 4 (Yin et al., 2020) e estão associados a maior gravidade da doença. Muitos hospitais mudaram sua dose de trombotprofilaxia padrão para doses mais altas e até mesmo trombotprofilaxia em dose de tratamento com base na experiência local. Em pacientes nos quais isso é contra-indicado, é essencial que dispositivos de trombotprofilaxia mecânica (por exemplo, compressão pneumática) sejam usados adequadamente. A trombotprofilaxia pós-alta também deve ser considerada individualmente, levando em consideração o risco de sangramento em conjunto com a educação do paciente e acompanhamento médico adequado (Khan et al.,2020).

O ácido acetilsalicílico em baixa dosagem (AAS) pode ter um papel putativo no direcionamento da patogênese das complicações da COVID-19 por meio de seus efeitos anti-inflamatórios, antiplaquetário e efeitos pleiotrópicos na função endotelial, também como sua atividade antiviral agindo sobre o RNA viral no trato respiratório. A dose baixa de AAS é recomendada para prevenção secundária de trombose arterial em COVID-19 (Abdelwahab et al., 2021).

Este estudo incluiu 225 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 admitidos no Mansoura University Quarantine Hospital, pacientes pós-alta e em isolamento residencial de setembro até dezembro de 2020 em Mansoura, Egito. Os pacientes foram categorizados como grupo controle que não receberam AAS, grupo que receberam outros agentes antiplaquetários, enoxaparina (ENX) ou outros anticoagulantes e o grupo dos que receberam apenas AAS, apenas ENX ou os que receberam ambos ASA e ENX (AAS-ENX) (Abdelwahab et al., 2021).

O grupo AAS incluiu pacientes com COVID -19 que foram liberados para isolamento domiciliar ou apresentaram um evento tromboembólico primário e não estavam em uso de anticoagulante prévio. O uso de AAS foi definido como a administração de AAS em baixa dosagem (81–162 mg por via oral diariamente) para condições subjacentes dentro de 7 dias antes da admissão hospitalar ou em até 24 horas depois do diagnóstico de COVID -19. A escolha do fármaco foi baseada no início de ação rápida 0-4 h e na duração prolongada da ação do AAS quando mastigado ou engolido. Os efeitos inibidores

irreversíveis das plaquetas do AAS podem durar toda a vida das plaquetas humanas, ou seja, de 7–10 dias (Abdelwahab et al., 2021).

A enoxaparina, uma HBPM, foi o único anticoagulante administrado na amostra. A ingestão de enoxaparina foi definida como receber para outras condições subjacentes antes da admissão hospitalar ou após o diagnóstico de COVID-19. De acordo com o protocolo egípcio de manejo de COVID-19, a dose profilática de enoxaparina sódica (0,5 mg / kg por via subcutânea diariamente) foi administrada para pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado e D-dímero 500-1000 mg / mL. A dose terapêutica (1 mg / kg SC a cada 12 horas) foi administrada para pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado e D-dímero maior que 1000 ng mL ou pacientes hospitalizados com COVID-19 grave ou crítico. Portanto, a enoxaparina não foi prescrita para pacientes não hospitalizados (Abdelwahab et al., 2021).

Os pacientes em AAS, ENX ou ambos eram significativamente mais velhos do que os pacientes que não usavam esses medicamentos. Os eventos tromboembólicos incluíram acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. O AVC cerebrovascular representou a maioria dos eventos no grupo controle, AAS sozinho e ASA-ENX (63,6%, 87,5% e 100%, respectivamente), enquanto o infarto do miocárdio constituiu 66,7% de todos os eventos tromboembólicos no grupo ENX sozinho (Abdelwahab et al., 2021).

Esse estudo revelou que AAS em baixa dosagem sozinho, ENX sozinho, e tanto AAS como ENX em baixa dosagem foram associados a um menor risco de eventos trombóticos relacionado ao COVID-19, porém ENX sozinho, e baixas doses de AAS associados a ENX foram mais eficazes do que apenas AAS na redução do tromboembolismo (Abdelwahab et al., 2021).

3.4 Tromboprofilaxia Pós-Alta

Diretrizes antitrombóticas para tromboprofilaxia pós-alta estendida para pacientes com COVID-19 são conflitantes, sugerindo nenhuma tromboprofilaxia de rotina ou uma abordagem individualizada para tromboprofilaxia usando fatores de risco trombóticos e de sangramento individuais. (Moores et al., 2020).

O distúrbio de coagulação associado à COVID-19 não termina quando o paciente recebe alta. Qualquer paciente com trombose documentada precisa de anticoagulação em dose de tratamento, que é diferente das doses profiláticas. A maioria dos pacientes requer pelo menos 3 meses de anticoagulação, geralmente com um medicamento oral conhecido como anticoagulante oral direto (DOAC). Os níveis de D-dímero podem ser acompanhados em ambulatório para procurar a resolução da coagulopatia e monitorar novos coágulos sanguíneos (Vazquez, 2020).

A tromboprofilaxia foi realizada pela administração de HBPM (40–60 mg de enoxaparina / d) ou HNF (10.000–15.000 U / d) por pelo menos 7 dias. Biomarcadores de coagulação (D-dímero, fibrinogênio, contagem de plaquetas), inflamação (IL-6) e imunidade (contagem de linfócitos), bem como sistemas de pontuação clínica (SOFA, IST, CID e SIC) podem ser úteis para prever o curso clínico, a necessidade de recursos hospitalares (como leitos de UTI, intubação e terapia de ventilação e ECMO) e a evolução do paciente com COVID-19 (Görlinger et al., 2020).

O monitoramento da hemostasia de pacientes com COVID-19 é bastante desafiador, porque sua hipercoagulabilidade inicial pode ser rapidamente suprimida pela hipocoagulabilidade na presença de anticoagulação ou até mesmo exaustão da hemostasia (Stillson et al., 2021).

3.5 Covid-19 Além do Sistema Respiratório

Embora os sintomas respiratórios sejam a manifestação mais comum, tem surgido rapidamente dados que implicam o trato gastrointestinal (TGI) como um local-chave para o envolvimento extrapulmonar. As manifestações gastrointestinais incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e hemorragia gastrointestinal (HGI). O sangramento gastrointestinal foi descrito entre 2% e 13% dos pacientes hospitalizados com COVID-19. Conforme o curso clínico da doença evolui, com muitos

pacientes tendo internações prolongadas em hospitais, um aumento na HGI criou novos desafios para o endoscopista. Outro estudo relatou achados de erosões e ulcerações esofágicas em um paciente intubado com COVID-19 e HGI superior concomitante, embora nenhuma intervenção endoscópica tenha sido relatada (Martin et al., 2020).

Um total de 41 pacientes internados positivos para COVID-19 com HGI foram avaliados, e outros 82 pacientes controles internados positivos para COVID-19 sem HGI foram usados para comparação. Pacientes COVID-19 com história de HGI tiveram uma incidência maior de eventos hemorrágicos. Entre os 41 pacientes COVID-19 positivos com HGI, 39% estavam em anticoagulação terapêutica, 15% estavam em aspirina (AAS) e 17% estavam em anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), todos os quais não eram significativamente diferentes dos de controle. 63% desenvolveram HGI após pelo menos 24 horas da admissão, enquanto 37% apresentaram sangramento nas primeiras 24 horas da admissão. 42% dos pacientes que sangraram durante a hospitalização receberam anticoagulação em comparação com apenas 7% daqueles que se apresentaram ao hospital com um sangramento gastrointestinal. Todos os 31 pacientes com hemorragia digestiva alta receberam terapia com IBP no início do sangramento (Martin et al., 2020).

Neste estudo multicêntrico caso-controle pareado, foi demonstrado que em pacientes COVID-19 com HGI, as etiologias mais comuns para HGI superior foram ulceração gástrica ou duodenal (80%) e ulceração retal (50%) para GIB inferior. Embora intra-hospitalar, a anticoagulação terapêutica não mostrou uma tendência significativa de aumento do risco de HGI superior e inferior (Martin et al., 2020).

Os microrganismos da cavidade oral, principalmente os patógenos Gram-negativos periodontais, não apenas causam inflamação intraoral, mas também contribuem diretamente para a inflamação sistêmica. Esse aumento na inflamação é o resultado da liberação de toxinas por micro-organismos e do vazamento de subprodutos microbianos na corrente sanguínea contribuindo diretamente para o desenvolvimento de doenças sistêmicas e dificultando o seu manejo, como no caso da diabetes (Socransky et al., 1998).

Essas bactérias patogênicas orais podem atingir outros órgãos, como os pulmões, por inoculação direta ou viajar para órgãos distantes através da corrente sanguínea ou do sistema linfático causando uma possível sepse, sendo essa a terceira causa de óbitos em pacientes com COVID -19. O acúmulo de bactérias nos dentes devido à higiene oral inadequada, com ou sem outros fatores ambientais, pode induzir a resposta inflamatória do hospedeiro (Al-Bayaty et al., 2021).

Para pacientes que recebem ventilação mecânica, como nos casos mais graves de pacientes acometidos pela COVID -19, problemas de saúde bucal são comuns. A má higiene bucal pode ser uma preocupação significativa, pois pacientes admitidos em UTI muitas vezes desenvolvem problemas de saúde bucal em um curto período de tempo devido a inúmeras causas, incluindo desnutrição, a colocação da sonda traqueal e da sonda nasogástrica na cavidade oral, a redução da ingestão de líquidos, a redução da salivação causada por abertura prolongada da boca e por medicamentos (Kaya et al., 2017).

A pneumonia atípica foi relatada em alguns casos de COVID-19 podendo estar associada a infecção bacteriana secundária, por muitas vezes decorrente de bactérias deslocadas da cavidade oral para outros órgãos, como o pulmão. Por esse motivo, uma atenção especial deve ser dada à saúde bucal e, em particular, às doenças periodontais, visto que estas últimas estão comumente associadas a bactérias patogênicas Gram-negativas, que podem potencialmente complicar o quadro de pacientes com COVID-19 (Kaya et al., 2017).

A microaspiração de microrganismos orais em pacientes com infecção periodontal pode ter desfechos diferentes quando comparada a pacientes sem infecção periodontal, possivelmente devido a diferenças na composição microbiana. O tubo endotraqueal (TET) atua como a interconexão entre os pulmões do paciente e o ventilador. Mudanças no ambiente oral facilitaram o estabelecimento e propagação de patógenos respiratórios e outros possíveis patógenos oportunistas que podem estar presentes na cavidade oral ou dentro do próprio sistema pulmonar (Kaya et al., 2017).

O controle da placa dentária para pacientes em ventiladores mecânicos é um desafio. O principal motivo é o acesso limitado e difícil à cavidade oral e em tempos de pandemia do COVID-19 o isolamento dos pacientes é mais um fator limitante para a higiene oral frequente e efetiva. O instrumento fundamental para a remoção do biofilme dentário é a escova de dente manual e a presença do TET é um fator desafiador para utilizá-la. A ação da escovação dentária diminui a carga microbiana oral, o que deve reduzir significativamente o risco de infecções pulmonares. A escovação dentária associada ao controle químico de placa com clorexidina gel 0,12% reduz a incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica, diminui o tempo de internação e diminui a mortalidade na UTI (Bowsher & Griffiths, 2020).

Em um momento de pandemia da COVID-19, a assistência odontológica hospitalar é realizada exclusivamente à beira leito, seja para os pacientes internados na enfermaria ou na UTI. Tal assistência inclui todos os pacientes internados por motivo de saúde geral e que apresentem alguma queixa odontológica expressa pelo próprio paciente ou por alguém da equipe multiprofissional que o atende (Franco et al., 2020).

O atendimento odontológico a esse grupo de pacientes gerou uma demanda bastante específica, principalmente as relacionadas a traumas dentais durante a intubação orotraqueal difícil, o que leva à indicação de exodontia, bem como para pacientes com doença periodontal avançada com grande mobilidade dentária e risco de broncoaspiração de dentes durante intubação e extubação orotraqueal, também, enfatizamos que os pacientes com COVID-19 podem progredir para insuficiência respiratória, necessitando de intubação orotraqueal e ventilação mecânica por longos períodos, o que podem causar lesões ulceradas em lábio e mucosa oral, entre outros traumas relacionados ao tubo, necessitando da instalação de protetores bucais e tratamento das lesões de partes moles com laser terapia, hidratação e corticosteroides desde que esses pacientes estejam em UTI, o que representa falta de mobilidade do paciente para buscar o atendimento especializado (Franco et al., 2020).

A terapia de anticoagulação é um dos tratamentos para COVID-19, que pode aumentar o risco de sangramento durante procedimentos odontológicos invasivos, esses que já apresentam risco de sangramento, além do risco de sangramento espontâneo da gengiva e da mucosa oral. Nestes casos, o uso de medidas hemostáticas locais é essencial para conter hemorragias espontâneas ou decorrentes de lesão oral traumática e para realizar quaisquer procedimentos odontológico invasivos (Franco et al., 2020).

4. Conclusão

- ✓ Os valores do D-dímero, ferritina e tempo de protrombina (PT), são utilizados para classificar a doença em estado grave, leve e moderado, quando alterados podem sugerir um estado de hipercoagulação corroborando para o início da trombopprofilaxia, esses devem ser monitorados durante todo o tratamento.
- ✓ É comum encontrar protocolos de centros que fazem o uso de HBPM ou HNF. Embora ainda não se tenha um consenso universal sobre qual o medicamento ideal e dose a ser utilizado para realizar a trombopprofilaxia.
- ✓ A preferência pela HBPM sugere que além de seu efeito antitrombótico, também apresenta um efeito anti-inflamatório, maior biodisponibilidade e vida média mais longa com menor variabilidade interindividual que a HNF e baixa interação medicamentosa. E seu efeito pode ser revertido com o uso da protramina em caso de superdosagem.
- ✓ Os anticoagulantes orais (DOACs) apresentam algumas vantagens como início de ação relativamente rápido e ação anticoagulante mais previsível, não sendo necessária a monitorização de rotina do seu efeito anticoagulante, porém podem interagir com outras drogas utilizadas no tratamento da COVID-19.
- ✓ As baixas doses de AAS isoladamente demonstraram ter baixa efetividade para a prevenção do tromboembolismo quando comparada a dose associada com a enoxaparina, além dos efeitos inibidores irreversíveis das plaquetas antiagregadas pelo AAS podem durar durante toda a vida das plaquetas humanas, ou seja, de 7–10 dias.

✓ O uso da terapia anticoagulante ou antiagregante em pacientes COVID -19 positivos que necessitaram de cuidados intensivos, principalmente os que precisam fazer o uso de tubo endotraqueal para ventilação mecânica, demonstrou um maior risco para sangramento oral devido a traumas no momento da intubação e extubação, ulcerações, sangramento periodontal espontâneo, caso o paciente apresente periodontite, e em extrações dentárias à beira leito.

✓ Se faz necessário novos estudos para um consenso sobre qual a terapia padrão ouro para trombopprofilaxia, assim como escalas para ajustes de doses em pacientes COVID-19 positivos, levando em consideração os marcadores biológicos individuais de cada paciente.

Referências

- Abdelwahab, H. W., Shaltout, S. W., Sayed Ahmed, H. A., Fouad, A. M., Merrell, E., Riley, J. B., Salama, R., Abdelrahman, A. G., Darling, E., Fadel, G., Elfar, M. S. A., Sabry, K., Shah, J., Amin, H., Nieman, G. F., Mishriky, A., & Aiash, H. (2021). Acetylsalicylic Acid Compared with Enoxaparin for the Prevention of Thrombosis and Mechanical Ventilation in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Drug Investigation*, 41(8), 723–732. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01061-2>
- Al-Ani, F., Chehade, S., & Lazo-Langner, A. (2020). Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis research*, 192, 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039>
- Al-Bayaty, F. H., Baharudin, N., & Hassan, M. I. A. (2021). Impact of dental plaque control on the survival of ventilated patients severely affected by COVID-19 infection: An overview. *Dental and Medical Problems*, 58(3), 385–395. <https://doi.org/10.17219/dmp/132979>
- Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., Belizna, C., Selva-O'Callaghan, A., Pardos-Gea, J., Quintana, A., Mekinian, A., Anunciacion-Llunell, A., & Miró-Mur, F. (2020). Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*, 19(7), 102569. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102569>
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C. D., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., & Fareed, J. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Bowsher, J., Boyle, S., & Griffiths, J. (n.d.). *A review of the research evidence base for oral care procedures utilised by nurses A clinical effectiveness review*. <http://www.sigwales.org/wp-content/uploads/bowsher20boyle20griffiths201999.pdf>
- Brum, C. N., Zuge, S. S., Rangel, R. F., Freitas, H. M. B., & Pieszak, G. M (2015). Revisão narrativa da literatura: aspectos conceituais e metodológicos na construção do conhecimento da enfermagem. In: Lacerda, M. R., & Costenaro, R. G. S. *Metodologias da pesquisa para a enfermagem e saúde*. (1ª ed.): Moriá
- Chocron, R., Duceau, B., Gendron, N., Ezzouhairi, N., Khider, L., Trimaille, A., Goudot, G., Weizman, O., Alsac, J. M., Pommier, T., Bory, O., Cellier, J., Philippe, A., Geneste, L., Ben Abdallah, I., Panagides, V., El Batti, S., Marsou, W., Juvin, P., Deneq, A., Critical COVID-19 France investigators (2021). D-dimer at hospital admission for COVID-19 are associated with in-hospital mortality, independent of venous thromboembolism: Insights from a French multicenter cohort study. *Archives of cardiovascular diseases*, 114(5), 381–393. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2021.02.003>
- Daughety, M. M., Morgan, A., Frost, E., Kao, C., Hwang, J., Tobin, R., Patel, B., Fuller, M., Welsby, I., & Ortel, T. L. (2020). COVID-19 associated coagulopathy: Thrombosis, hemorrhage and mortality rates with an escalated-dose thromboprophylaxis strategy. *Thrombosis research*, 196, 483–485. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.004>
- Dogra, S., Jain, R., Cao, M., Bilaloglu, S., Zagzag, D., Hochman, S., Lewis, A., Melmed, K., Hochman, K., Horwitz, L., Galetta, S., & Berger, J. (2020). Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(8). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104984>
- Emmerich, J. (2020). Venous thromboembolism and COVID-19 patients: An ongoing story. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2020.12.001>
- Franco, J. B., Ribas, P. F., Valente Júnior, L. A. S., Matias, D. T., Varotto, B. L. R., Hamza, C. R., Araújo, J. F., & Peres, M. P. S. de M. (2020). Hospital Dentistry and Dental Care for Patients with Special Needs: Dental approach during COVID-19 Pandemic. *Brazilian Dental Science*, 23(2). <https://doi.org/10.14295/bds.2020.v23i2.2243>
- García-Ortega, A., Oscullo, G., Calvillo, P., López-Reyes, R., Méndez, R., Gómez-Olivas, J. D., Bekki, A., Fonfría, C., Trilles-Olaso, L., Zaldívar, E., Ferrando, A., Anguera, G., Briones-Gómez, A., Reig-Mezquida, J. P., Fedec, L., González-Jiménez, P., Reyes, S., Muñoz-Núñez, C. F., Carreres, A., Gil, R., & Martínez-García, M. Á. (2021). Incidence, risk factors, and thrombotic load of pulmonary embolism in patients hospitalized for COVID-19 infection. *The Journal of infection*, 82(2), 261–269. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.003>
- Giannis, D., Allen, S. L., Tsang, J., Flint, S., Pinhasov, T., Williams, S., Tan, G., Thakur, R., Leung, C., Snyder, M., Bhatia, C., Garrett, D., Cotte, C., Isaacs, S., Gugerty, E., Davidson, A., Marder, G. S., Schnitzer, A., Goldberg, B., McGinn, T., & Spyropoulos, A. C. (2021). Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*, 137(20), 2838–2847. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010529>
- Gibson, C. M., Spyropoulos, A. C., Cohen, A. T., Hull, R. D., Goldhaber, S. Z., Yusen, R. D., Hernandez, A. F., Korjian, S., Daaboul, Y., Gold, A., Harrington, R. A., & Chi, G. (2017). The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH open : companion journal to thrombosis and haemostasis*, 1(1), e56–e65. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603929>

- Godier, A., Clausse, D., Meslin, S., Bazine, M., Lang, E., Huche, F., Cholley, B., & Hamada, S. R. (2021). Major bleeding complications in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 52(1), 18–21. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02403-9>
- Görlinger, K., Dirkmann, D., Gandhi, A., & Simioni, P. (2020). COVID-19 associated coagulopathy and inflammatory response. *Anesthesia & Analgesia, Publish Ahead of Print*. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000005147>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., & Xiao, Y. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- Iba, T., Nisio, M. D., Levy, J. H., Kitamura, N., & Thachil, J. (2017). New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*, 7(9), e017046. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017046>
- Ji, Y. L., Wu, Y., Qiu, Z., Ming, H., Zhang, Y., Zhang, A. N., Leng, Y., & Xia, Z. Y. (2021). The Pathogenesis and Treatment of COVID-19: A System Review. *Biomedical and Environmental Sciences*, 34(1), 50–60. <https://doi.org/10.3967/bes2021.007>
- Jiménez, D., de Miguel-Díez, J., Guijarro, R., Trujillo-Santos, J., Otero, R., Barba, R., Muriel, A., Meyer, G., Yusen, R. D., & Monreal, M. (2016). Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(2), 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.060>
- Kahn, S. R., Lim, W., Dunn, A. S., Cushman, M., Dentali, F., Akl, E. A., Cook, D. J., Balekian, A. A., Klein, R. C., Le, H., Schulman, S., & Murad, M. H. (2012). Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2 Suppl), e195S–e226S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2296>
- Kaya, H., Turan, Y., Tunali, Y., Aydın, G. Ö., Yüce, N., Gürbüz, Ş., & Tosun, K. (2017). Effects of oral care with glutamine in preventing ventilator-associated pneumonia in neurosurgical intensive care unit patients. *Applied Nursing Research*, 33, 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2016.10.006>
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J., Wells, P., Woller, S. C., & Moores, L. (2016). Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 149(2), 315–352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Khan, I. H., Savarimuthu, S., Leung, M. S. T., & Harky, A. (2020). The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. *Journal of Vascular Surgery*, 72(3), 799–804. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.05.015>
- Klok, F. A., Kruip, M., van der Meer, N., Arbous, M. S., Gommers, D., Kant, K. M., Kaptein, F., van Paassen, J., Stals, M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis research*, 191, 148–150. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
- Li, W., Xu, Z., Xiang, H., Zhang, C., Guo, Y., & Xiong, J. (2021). Risk factors for systemic and venous thromboembolism, mortality and bleeding risks in 1125 patients with COVID-19: relationship with anticoagulation status. *Ageing*, 13(7), 9225–9242. <https://doi.org/10.18632/aging.202769>
- Mant, M. J., O'Brien, B. D., Thong, K. L., Hammond, G. W., Birtwhistle, R. V., & Grace, M. G. (1977). Haemorrhagic complications of heparin therapy. *Lancet (London, England)*, 1(8022), 1133–1135. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)92388-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)92388-1)
- Martin, T. A., Wan, D. W., Hajifathalian, K., Tewani, S., Shah, S. L., Mehta, A., Kaplan, A., Ghosh, G., Choi, A. J., Krisko, T. I., Fortune, B. E., Crawford, C. V., & Sharaiha, R. Z. (2020). Gastrointestinal Bleeding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Matched Case-Control Study. *American Journal of Gastroenterology*, 115(10), 1609–1616. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000805>
- Miesbach, W., & Makris, M. (2020). COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 107602962093814. <https://doi.org/10.1177/1076029620938149>
- Moores, L. K., Tritschler, T., Brosnahan, S., Carrier, M., Collen, J. F., Doerschug, K., Holley, A. B., Jimenez, D., LeGal, G., Rali, P., & Wells, P. (2020). Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With COVID-19. *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
- Moschonas, I. C., & Tselepis, A. D. (2021). SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 52(1), 111–123. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02374-3>
- Mousavi, S., Moradi, M., Khorshidahmad, T., & Motamedi, M. (2015). Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2015, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2015/507151>
- Ornelas-Ricardo, D., & Jaloma-Cruz, A. R. (2020). Coronavirus Disease 2019: Hematological Anomalies and Antithrombotic Therapy. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 251(4), 327–336. <https://doi.org/10.1620/tjem.251.327>
- Pancaldi, E., Pascariello, G., Cimino, G., Cersosimo, A., Amore, L., Alghisi, F., Bernardi, N., Calvi, E., Lombardi, C. M., Vizzardì, E., & Metra, M. (2021). Thrombotic risk in patients with COVID-19. *Reviews in cardiovascular medicine*, 22(2), 277–286. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2202035>
- Paranjpe, I., Fuster, V., Lala, A., Russak, A. J., Glicksberg, B. S., Levin, M. A., Charney, A. W., Narula, J., Fayad, Z. A., Bagiella, E., Zhao, S., & Nadkarni, G. N. (2020). Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(1), 122–124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
- Parks, A. L., Auerbach, A. D., Schnipper, J. L., Anstey, J. E., Sterken, D. G., Hecht, T. E. H., Fang, M. C., Vaughn, V. M., Dunn, A. S., Linker, A. S., Hunt, D. P., Choi, J. J., Brotman, D. J., Streiff, M. B., Mattison, M. L. P., Pappas, M. A., Greysen, S. R., Hemsey, D. F., Dapaah-Afryie, K., & Ahuja, N. (2020). COVID-19 coagulopathy and thrombosis: Analysis of hospital protocols in response to the rapidly evolving pandemic. *Thrombosis Research*, 196, 355–358. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.018>

- Piera Carbonell, A., Frías Vargas, M., García Vallejo, O., García Lerín, A., Cabrera Ferriols, M. A., Peiró Morant, J., & Carrasco Carrasco, E. (2020). COVID-19 y tromboprofilaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria. *Semergen*, 46(7), 479–486. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.07.007>
- Porfidia, A., & Pola, R. (2020). Venous Thromboembolism and Heparin Use in COVID-19 Patients: Juggling between Pragmatic Choices, Suggestions of Medical Societies and the Lack of Guidelines. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 50(1), 68–71. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02125-4>
- Schiaffino, S., Giacomazzi, F., Esseridou, A., Cozzi, A., Carriero, S., Mazzaccaro, D. P., Nano, G., Di Leo, G., Spagnolo, P., & Sardanelli, F. (2021). Pulmonary thromboembolism in coronavirus disease 2019 patients undergoing thromboprophylaxis. *Medicine*, 100(1), e24002. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000024002>
- Schulman, S., Hu, Y., & Konstantinides, S. (2020). Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718532>
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>
- Stillson, J. E., Bunch, C. M., Gillespie, L., Khan, R., Wierman, M., Pulvirenti, J., Phyu, H., Anderson, S., Al-Fadhl, M., Thomas, A. V., Kwaan, H. C., Moore, E., Moore, H., & Walsh, M. M. (2021). Thromboelastography-Guided Management of Anticoagulated COVID-19 Patients to Prevent Hemorrhage. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1723754>
- Tal, S., Spectre, G., Kornowski, R., & Perl, L. (2020). Venous Thromboembolism Complicated with COVID-19: What Do We Know So Far? *Acta Haematologica*, 1–8. <https://doi.org/10.1159/000508233>
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., & Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Topcu, A. C., Ozturk-Altunyurt, G., Akman, D., Batirel, A., & Demirhan, R. (2021). Acute Limb Ischemia in Hospitalized COVID-19 Patients. *Annals of vascular surgery*, 74, 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.03.003>
- Vazquez, S. R. (2020). Vascular Disease Patient Information Page: Direct oral anticoagulants – 2020 update. *Vascular Medicine*, 25(2), 196–199. <https://doi.org/10.1177/1358863x19898262>
- Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., Heinrich, F., Mushumba, H., Knip, I., Schröder, A. S., Burdelski, C., de Heer, G., Nierhaus, A., Frings, D., Pfeifferle, S., Becker, H., Bredereke-Wiedling, H., de Weerth, A., Paschen, H. R., Sheikhzadeh-Eggers, S., & Kluge, S. (2020). Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of internal medicine*, 173(4), 268–277. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Yin, S., Huang, M., Li, D., & Tang, N. (2020). Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
- Zhang, J., Zhou, L., Yang, Y., Peng, W., Wang, W., & Chen, X. (2020). Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(3), e11–e12. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30071-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30071-0)
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)