

Alterações da coagulação na COVID-19

Patrícia Lima Junqueira¹

Ana Carla Gois Franco²

Marilda de Souza Gonçalves³

Isa Menezes Lyra⁴

-
- ¹ Médica, atua em Hematologia, com ênfase em Trombose e Hemostasia no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Hupes) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).
 - ² Médica, atua em Hematologia e Hemoterapia no Núcleo de Oncologia da Bahia (NOB), Hospital Português e Instituto Couto Maia.
 - ³ Farmacêutica Bioquímica, atua em Hematologia e Genética na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia e na Universidade Federal da Bahia (UFBA).
 - ⁴ Médica, atua em Hematopediatria e Hemoterapia na Universidade Federal da Bahia (UFBA), na Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (Hemoba), na Universidade Salvador (Unifacs), na Laureate University e no Hospital do Subúrbio.

JUNQUEIRA, P. L.; GÓIS, A. C. F.; GONÇALVES, M. de S.; LYRA, I. M. Alterações da coagulação na COVID-19. In: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais*. Salvador: Eufba, 2020. v. 1. DOI: <https://doi.org/10.9771/9786556300443.006>.

A COVID-19 é desencadeada pelo vírus de RNA SARS-CoV-2 e foi identificada na China, em dezembro de 2019, sendo reconhecida como uma doença inflamatória sistêmica, com apresentação grave em cerca de 15% dos indivíduos infectados. (HUAN; WANG, 2020) Alterações na hemostasia sanguínea, com desencadeamento de coagulopatia, têm sido frequentes entre os indivíduos acometidos pela COVID-19. Essas alterações têm sido consideradas como marcadores de gravidade da doença, fato que reforça a necessidade de discussões sobre o tema, com abordagens mais amplas entre as aspectos fisiopatológicos, laboratoriais e clínicos, com ênfase para o manejo dos indivíduos que apresentam risco elevado e maior susceptibilidade para evoluírem para um desfecho fatal.

Aspectos fisiopatológicos

A entrada do SARS-CoV-2 nas células ocorre em função da alta afinidade entre a glicoproteína *Spike* (S) viral e o receptor da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2), presentes em diferentes órgãos e tecidos, como o epitélio respiratório, endotélio vascular, miócitos cardíacos, intestino delgado e adipócitos. (THACHIL, 2020)

O SARS-CoV-2 apresenta tropismo pelos pneumócitos, uma vez que os tecidos pulmonares são ricos em ACE2, e induz lesão direta alveolar, o que contribui para a inflamação pulmonar e hipoxemia detectadas em parte dos pacientes. Além disso, o vírus é capaz de desencadear resposta tromboinflamatória, com liberação de diferentes citocinas, marcadamente a Interleucina 2 (IL-2), IL-6, IL-7, Fator Estimulador de Colônias Granulocitárias (G-CSF), Proteína Induzível (CXCL10/IP10) do Interferon gama (IFN γ), Proteína Quimiotática-1 de Macrófagos (MCP-1), Proteína-1 Alfa Inflamatória de Macrófagos (MIP-1A) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-A); com ativação do sistema complemento, disfunção endotelial, degradação do glicocálix, ativação plaquetária e do sistema de coagulação e inibição da fibrinólise. (MEHTA et al., 2020; VIOLI et al., 2020; WALLS et al., 2020)

A ativação coordenada dos sistemas imune e hemostático representa um mecanismo importante na defesa do hospedeiro e ocorre na presença de diferentes patógenos. O SARS-CoV-2 pode induzir, em alguns casos, ativação exacerbada do sistema imune, denominada por diferentes autores como “uma tempestade de citocinas” e, conseqüentemente, a ativação monocitária, expressão de fator tecidual e liberação de outras substâncias procoagulantes, além de ativação plaquetária. A disfunção endotelial difusa faz-se presente, com degradação do glicocálix e perda das funções anti-inflamatórias, antitrombóticas e de regulação da permeabilidade do endotélio vascular. Tais alterações promovem, ainda, o aumento de moléculas de adesão e a ativação de polimorfonucleares, com subsequente liberação das *Neutrophil Extracellular Traps* (NETS) e seus DNAs procoagulantes, histonas e moléculas indutoras de lesão. As alterações descritas acima culminam em ativação do sistema de coagulação e no aumento da geração de trombina, com redução de anticoagulantes naturais e supressão da fibrinólise, que é mediada,

principalmente, pela interdição do inibidor da via do fator tecidual. (GIANES; ZIOGAS; GIANNI, 2020; WRIGHT et al., 2020)

A ativação exacerbada da coagulação, com o aumento da geração de trombina, formação de trombos na micro e macrovasculatura, tem sido associada à síndrome respiratória aguda que surge entre o sétimo e décimo dia do início dos sintomas nos pacientes. (GIANES; ZIOGAS; GIANNI, 2020; VIOLI et al., 2020)

Alterações laboratoriais

As alterações em parâmetros da coagulação têm sido observadas nos pacientes internados com COVID-19, marcadamente naqueles que evoluíram com gravidade e óbito. A elevação dos produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio correlaciona-se com os níveis de IL-6 e o prolongamento do Tempo de Protrombina (TP), que são descritos em diferentes fases da doença, particularmente nos pacientes críticos. Notadamente, a contagem de plaquetas tem se mostrado mais elevada quando se compara a pacientes não infectados pelo SARS-CoV-2. (GUAN et al., 2020; HUAN et al., 2020; MARIETTA et al., 2020; RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020; YIN et al., 2020)

Estudos com tromboelastografia reforçam a existência de hipercoagulabilidade e a ocorrência de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) do tipo trombótica na COVID-19. (BOTTINO et al., 2020) O dímero-D encontra-se elevado cerca de três a seis vezes, sendo reconhecido como marcador de prognóstico e mortalidade. (LIPPI; FAVALORO, 2020; TERPOS et al., 2020)

Manifestações clínicas

Desde o início da pandemia na China, já foram observados eventos tromboembólicos e acroisquemia, principalmente em pacientes graves e críticos. (HUANG; et al., 2020; YIN et al., 2020)

A constatação de que a síndrome respiratória aguda da COVID-19 tratava-se de um quadro atípico, com hipoxemia associada à complacência pulmonar normal e os posteriores estudos de necrópsia, com evidência de microtrombozes em diferentes tecidos, reforçaram que a magnitude da resposta tromboinflamatória seria um dos pilares nas manifestações clínicas na COVID-19. (DOLHNIKOFF et al., 2020; GATTINONI et al., 2020; TANG et al., 2020)

Manejo da coagulopatia na COVID-19

O melhor entendimento fisiopatológico da COVID-19 e a caracterização de CIVD trombótica associada têm tornado a terapia anti-coagulante uma intervenção importante no contexto da doença, especialmente em pacientes internados. (HUANG et al., 2020)

A tromboprofilaxia farmacológica deve ser considerada em todo paciente admitido por COVID-19, preferencialmente com heparina de baixo peso molecular. (LODIGIANI et al., 2020; PORFIDIA; POLA, 2020)

Estudos recentes sugerem a necessidade de doses de heparina acima da profilática habitual em situações específicas, como em obesos, portadores de comorbidades múltiplas e indivíduos que evoluem com piora respiratória. As heparinas são glicosaminoglicanos com efeito anti-inflamatório, além da sua clássica atividade antitrombótica. (JACKSON et al., 2019)

Estudos observacionais sugerem a melhora clínica e a redução de mortalidade em associação ao uso das heparinas em população hospitalizada por complicações da COVID-19. (SHI et al., 2020)

O suporte transfusional deve ser considerado nos pacientes que evoluírem com intercorrências hemorrágicas e/ou alterações como hipofibrinogenemia e plaquetopenia grave.

População pediátrica

As manifestações trombóticas em crianças com a COVID-19 são menos frequentes devido às peculiaridades inerentes ao sistema hemostático infantil que está em desenvolvimento, no qual há geração menor de trombina e características fisiológicas protetoras do endotélio vascular. Habitualmente, as crianças e adolescentes infectados são assintomáticos ou cursam a doença com formas leves ou moderadas. (TAGARRO et al., 2020) Entretanto, os casos graves têm sido relatados em (crianças e adolescentes) portadores de doença pulmonar crônica, câncer, diabetes *mellitus*, neuropatias, doentes renais crônicos em diálise, hepatopatas e pacientes oncológicos ou imunossuprimidos por diversas causas. Nessas situações de gravidade, a presença de microtromboses e eventos isquêmicos, principalmente acidente vascular cerebral, podem ocorrer em adolescentes; nesses casos, a monitorização do dímero-D deve ser realizada sempre que possível. Os quadros de CIVD também podem ocorrer de forma semelhante ao que acontece em pacientes adultos, sendo associados a um prognóstico reservado. (TAGARRO et al., 2020)

Recentemente, foi emitido um alerta de uma forma nova de apresentação clínica em pediatria: a síndrome inflamatória multissistêmica associada à COVID-19, cuja definição de caso necessita a confirmação da infecção pelo SARS-CoV-2, soroconversão

ou exposição à COVID-19 nas últimas quatro semanas antes do início dos sintomas. O quadro clínico é o de febre persistente, com temperatura maior que 38,5°C, que está presente em todos os pacientes descritos, exantema em mais da metade das crianças, conjuntivite não purulenta, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, odinofagia, exantema polimorfo, adenopatia cervical > 1,5cm edema de mãos e pés, torpor, coma, hipotensão arterial e dados clínicos e laboratoriais compatíveis com síndrome de Kawasaki, critérios completos ou incompletos. Os relatos de manifestações respiratórias são menos frequentes. Sugere-se ser uma complicação tardia caracterizada por resposta imunológica desproporcional à infecção. A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um documento sugerindo a definição de caso preliminar para identificação precoce de casos suspeitos. A presença de distúrbios da coagulação, como hipofibrinogenemia e aumento do dímero-D, tem sido observada na maioria dos pacientes e em alguns tem sido identificada CIVD manifesta e trombocitopenia. O hemograma pode apresentar linfopenia ou neutrofilia e a presença de ferritina e PCR elevadas corroboram a natureza inflamatória. Sugerimos o monitoramento rigoroso dessas crianças para identificação e manejo precoce de manifestações trombóticas ou de sangramento. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020b)

Um caso de trombocitopenia imune foi descrito em uma criança de dez anos de idade associada à infecção pelo SARS-CoV-2, o que ressalta a importância do diagnóstico associado a esse quadro para que sejam implementadas medidas adequadas na condução em ambiente hospitalar e evitar a disseminação comunitária. (TSAO; CHASON; FEARON, 2020)

Dado o exposto, observa-se que a COVID-19 é uma doença desafiadora para todos os profissionais de saúde, que de forma colegiada e incessante vêm trabalhando para responder a diversos questionamentos sobre a infecção e aprimorar a assistência oferecida. Até o presente momento, as principais manifestações

observadas em relação à coagulação foram aqui descritas e, certamente, um número maior de evidências científicas ainda serão alcançadas, de forma que possamos entender melhor os mecanismos que estão envolvidos nessa patologia tão heterogênea e letal.

Referências

BOTTINO, N. *et al.* Hypercoagulability of COVID-19 Patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and Other Parameters of Hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 7, p. 1738-1742, 2020. DOI: 10.1111/jth.14850. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jth.14850>. Acesso em: 20 abr. 2020.

DOLHNIKOFF, M. *et al.* Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 6, p. 1517-1519, 2020. DOI: 10.1111/jth.14844. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14844>. Acesso em: 20 abr. 2020.

GATTINONI, L. *et al.* COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 15, n. 201, p. 1299-1300, 2020. DOI:10.1164/rccm.202003-0817. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.202003-0817LE>. Acesso em: 2 abr. 2020.

GIANNIS, D.; ZIOGAS, I. A.; GIANNI, P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV -1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*, Amsterdam, v. 127, n. 104362, p. 1-4, 2020.

GUAN, W. J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, Waltham, Mass., v. 382, n. 18, p. 1708-1720, June 2020.

HUAN, H. *et al.* Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, Berlin, v. 58, n. 7, p. 1116-1120, 2020. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188. Disponível em: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/58/7/article-p1116.xml>. Acesso em: 7 ago. 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, London, v. 39, n. 10223, 497-506, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext). Acesso em: 7 ago. 2020.

JACKSON S. P.; DARBOUSSET, R.; SCHOENWAEELDER, S. M. Thromboinflammation: challenges on therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*, New York, v. 13, n. 9, p. 906-918, 2019.

KREUZIGER, L. *et al.* COVID-19 and VTE/anticoagulation: Frequently Asked Questions. *American Society of Hematology*, Washington, 2020. Disponível em: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>. Acesso em: 20 jul. 2020.

LIPPI, G.; FAVALORO, E. J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thromb Haemost*, Stuttgart, v. 120, n. 5, p. 876-878, 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1709650. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295300/>. Acesso em: 20 abr. 2020.

LODIGIANI, C. *et al.* Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, Elmsford, NY, v. 191, p. 9-14, 2020. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820301407?via%3Dihub>. Acesso em: 5 maio 2020.

MARIETTA, M. *et al.* COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfusion*, Milano, v. 18, n. 3, p. 167-169, May 2020. DOI: 10.2450/2020.0083-20. Disponível em: <http://www.bloodtransfusion.it/articolo.aspx?idart=003290&idriv=000151>. Acesso em: 30 maio 2020.

MEHTA, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, London, v. 395, n.10229, p. 1033- 1034, 2020.

NEGRI, E. M. *et al.* Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients - a case series. *MedRxiv*, [s. l.], 2020. DOI: 10.1101/2020.04.15.20067017. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20067017v2.full.pdf>. Acesso em: 3 maio 2020.

PARANJPE, I. *et al.* Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, [New York], v. 76, n. 1, p. 122-124, May 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001. Disponível em: <https://www.onlinejacc.org/content/76/1/122>. Acesso em: 1 jul. 2020.

PORFIDIA, A; POLA, R. 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*, [Dordrecht], v. 50, n. 1, p. 68-71, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02125-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11239-020-02125-4.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2020.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, Amsterdam, v. 34, 2020. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102608/pdf/main.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2020.

SHI, C. *et al.* The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in 2 severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *MedRxiv*, [s. l.], 2020. DOI: 10.1101/2020.03.28.20046144.2 Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.20046144v3>. Acesso em: 30 abr. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Terapia Intensiva. COVID – 19: Protocolo de Diagnóstico e Tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. São Paulo, 20 maio 2020a. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22487d-NA_-_COVID_-_Protoc_de_Diag_Trat_em_UTI_Pediatria.pdf. Acesso em: 25 maio 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. *Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal*. São Paulo, 20 maio 2020b. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistematica_associada_COVID19.pdf. Acesso em: 25 maio 2020.

TAGARRO, A. *et al.* Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatrics*, Chicago, 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-. Acesso em: 25 maio 2020.

TANG, N. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166509/pdf/JTH-18-844.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2020.

TERPOS, E. *et al.* Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*, [New York], v. 95, n. 7, p. 834-847, 2020. DOI: 10.1002/ajh.25829. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25829>. Acesso em: 10 abr. 2020.

THACHIL, J. The versatile heparin in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 5, 1020-1022, 2020. DOI: 10.1111/jth.14821. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14821>. Acesso em: 15 maio 2020.

TSAO, H. S.; CHASON, H. M.; FEARON, D. M. Immune thrombocytopenia (ITP) in a SARS-CoV2-positive pediatric patient. *Pediatrics*, Springfield, 2020. DOI: 10.1542/peds.2020-1419. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/146/2/e20201419>. Acesso em: 10 abr. 2020.

VIOLI, F. *et al.* Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost*, Stuttgart, v. 120, n. 6, p. 949-956, 2020. DOI:10.1055/s-0040-1710317. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0040-1710317.pdf>. Acesso em: 29 abr. 2020.

WALLS, A. L. C *et al.* Structure, function, and antigenicity of the SARSCoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, Cambridge, v. 181, n. 2, p. 281-292, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302622> . Acesso em: 30 abr. 2020.

WRIGHT, F. L. *et al.* Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19. *Journal of the American College of Surgeons*, Chicago, v. 231, n. 2, p. 193-203, May 2020. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007. Disponível em: [https://www.journalacs.org/article/S1072-7515\(20\)30400-2/fulltext](https://www.journalacs.org/article/S1072-7515(20)30400-2/fulltext). Acesso em: 7 ago. 2020.

YIN, S. *et al.* Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, [Dordrecht], Apr. 2020. DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8. Disponível em: <https://www.springer.com/journal/11239>. Acesso em: 14 maio 2020.