

**HIPERCOAGULABILIDADE NO COVID-19: uma revisão dos
aspectos fisiopatológicos, manifestações e manejo clínico**

2021

SUMÁRIO

1. RESUMO E PALAVRAS-CHAVE.....	3
2. INTRODUÇÃO.....	4
3. METODOLOGIA.....	4
4. RESULTADOS.....	5
5. DISCUSSÃO.....	9
6. CONCLUSÃO.....	10
7. REFERÊNCIAS.....	10

1. RESUMO E PALAVRAS-CHAVE

1.1. Resumo:

Introdução: A infecção pelo coronavírus pode gerar diversas repercussões clínicas, desde um simples resfriado até complicações mais graves, como a hipercoagulabilidade. O objetivo deste trabalho é revisar os aspectos fisiopatológicos, manifestações clínicas e manejo da hipercoagulabilidade na infecção pelo vírus SARS-CoV-2. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura conduzida em julho de 2021 com as plataformas Google Acadêmico, PubMed e Scielo. **Resultados:** A fisiopatologia está relacionada a três aspectos fisiopatológicos principais, a estase venosa, hipercoagulabilidade e lesão endotelial, compondo a Tríade de Virchow. Além disso, as manifestações clínicas da hipercoagulabilidade podem ser tanto por trombose venosa como arterial, assim, evidencia-se a importância de limitar-se a anticoagulação às indicações apropriadas. Na avaliação de um paciente com hipercoagulabilidade é necessário a realização de exames laboratoriais. As evidências atuais apontam um benefício da anticoagulação para pacientes com indicação clara de anticoagulação plena, principalmente para pacientes graves com elevados níveis de dímero-D, embora o uso de doses plenas de anticoagulantes não deva ser recomendado de rotina. **Conclusão:** A fisiopatologia da hipercoagulabilidade é dada pela Tríade de Virchow, sendo as manifestações clínicas mais comuns o tromboembolismo venoso e arterial, e o manejo mais adequado, de acordo com a literatura, é a anticoagulação plena para pacientes com indicação clara.

1.2. Palavras-chave de acordo com Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): COVID-19; Embolia e Trombose; SARS-CoV-2.

2. INTRODUÇÃO

O coronavírus já é reconhecido desde a década de 60 por ocasionar doenças respiratórias leves. Sete cepas de coronavírus humano que afetam o trato respiratório já são reconhecidas, sendo que três afetam o trato respiratório inferior ocasionando sintomas graves, entre elas: SARS-CoV (Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus), MERS-CoV (Síndrome Respiratória do Oriente Médio do Coronavírus) e SARS-CoV-2 (síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus 2), este último causador da COVID-19 (Coronavírus Disease - 2019). O SARS-Cov-2 foi identificado em dezembro de 2019 na Província de Wuhan na China e declarado uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde em março de 2020 (POLLARD, MORRAN e NESTOR-KALINOSKI, 2020).

A COVID-19 gera grandes preocupações já que o seu espectro de manifestações é muito amplo, variando de uma infecção assintomática até uma pneumonia grave podendo evoluir para óbito (DA SILVA et al., 2020). Além disso, apresenta alta infectividade e virulência devido a afinidade do vírus com os receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2) que está vastamente distribuído pelo organismo humano, como no fígado, coração, intestino delgado, rins, vasculatura e pulmões gerando diversas repercussões sistêmicas (CARVALHO et al., 2020).

Ademais, a infecção viral ativa o processo inflamatório e trombótico, causando aumento de citocinas inflamatórias e hipercoagulabilidade. Dessa forma, a trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) e até mesmo a coagulação intravascular disseminada (CIVD) podem ser consequências do SARS-CoV-2 (NASCIMENTO et al., 2020). Apesar de ainda escassamente elucidado, estudos vêm evidenciando correspondência entre a gravidade e letalidade da doença com o índice elevado de marcadores de coagulação entre os pacientes infectados (DE BORBA BATSCHAUER e JOVITA, 2020).

O patologista alemão Rudolf Virchow elaborou a já conhecida tríade que leva seu nome, a tríade de Virchow, composta por três fatores que aumentam a chance de ocorrência da trombose: lesão endotelial, estase venosa e estado de hipercoagulabilidade (BORGES et al, 2020).

Assim sendo, o presente estudo visa revisar os aspectos fisiopatológicos, manifestações clínicas e manejo da hipercoagulabilidade na infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura conduzida em julho de 2021. Foram utilizados os bancos de dados Google Acadêmico, PubMed e Scielo.

Foram utilizados os seguintes descritores na língua portuguesa de acordo com Descritores em ciências da Saúde (DeCS): COVID-19; Embolia e Trombose; SARS-CoV-2. Os descritores na língua inglesa de acordo com o DeCS foram: COVID-19; Embolism and Thrombosis; SARS-CoV-2.

As buscas foram realizadas sem restrições de datas, incluindo apenas estudos em Inglês ou Português.

4. RESULTADOS

4.1. Fisiopatologia:

A fisiopatologia é dada pela tríade de Virchow, sendo que esses fatores vão atuar, isoladamente ou em conjunto, para a formação de coágulos durante a infecção grave pelo COVID-19 (BORGES et al, 2020)

4.1.1 Lesão endotelial:

Existem evidências que a proteína Spike (S) do SARS-CoV-2 poderia ativar a via alternativa do complemento levando à contribuição da lesão endotelial (YU et al, 2020). Ademais, estudos demonstram que esse aumento da atividade do complemento também pode ser explicada pela intensa deposição de frações C5b-9 e C4d na microvasculatura de pacientes infectados pelo vírus, contribuindo para maior predisposição para eventos trombóticos (MAGRO et al, 2020). Acrescentado a isso, existem outros fatores que somam-se a lesão endotelial, como os cateteres intravasculares e mediadores da resposta inflamatória sistêmica aguda, incluindo citocinas, tais como Interleucina-6 e outros reagentes de fase aguda (BEGBIE et al, 2000).

4.1.2 Estase:

Pacientes que estão hospitalizados e em estado crítico, independente do fator causal ter sido o SARS-CoV-2, apresentam um quadro de imobilização que pode causar a estase do fluxo sanguíneo e também contribuir para a formação de trombose (BORGES et al, 2020).

4.1.3 Estado de hipercoagulabilidade:

Dímero- D é um produto da degradação da fibrina, proteína envolvida com a formação de coágulo. Segundo o estudo, valores aumentados de dímero-d foram encontrados em pacientes com COVID-19, sendo mais marcante em pacientes mais graves e com prognósticos piores, que, embora essa elevação ainda não seja plenamente explicada, pode estar associada a ocorrência maciça de trombose microvascular (TANG et al, 2020). Por outro

lado, a resposta imunológica tardia e exacerbada libera citocinas inflamatórias que são fatores que ativam a coagulação pela via do fator tissular, inibem a fibrinólise e vias anticoagulantes endógenas (TAY et al, 2020).

4.2. Manifestações clínicas:

O espectro de manifestações clínicas da infecção COVID-19 é amplo, variando desde pacientes assintomáticos até graus variados de disfunção orgânica e morte. Os sintomas mais comuns são tosse seca, secreção nasal, febre, fadiga, cefaléia e dispnéia. Um sintoma menos comum, porém ainda prevalente, é a diarreia. Estudos mostram que pessoas em torno da meia-idade são mais predispostas a apresentarem a infecção (Xu et al, 2020).

Apesar de em sua grande maioria dos casos se manifestar em formas leves, existem casos que evoluem com complicações. Segundo a Equipe de Epidemiologia de Resposta a Emergências de Pneumonia por Coronavírus, os grupos mais propensos a apresentarem essas complicações são idosos, principalmente acima dos 80 anos de idade e pessoas com problemas cardiovasculares e Diabetes Mellitus. Das complicações, as mais comuns são pneumonia, síndrome da angústia respiratória aguda, hipotensão, miocardite, injúria hepática aguda e eventos tromboembólicos (VARGHESE et al, 2020).

Assim como o espectro de manifestações da COVID-19, a sintomatologia tromboembólica nesta doença também apresenta diferenças entre os pacientes acometidos. Em um grande estudo com cerca de 3000 pacientes hospitalizados, tendo a maioria recebido anticoagulação profilática, os fatores de risco para tromboembolismo venoso (TEV) foram: idade avançada, sexo masculino, etnia hispânica, doença coronariana, infarto do miocárdio prévio e D-dímero aumentado na admissão hospitalar (BILALOGLU et al, 2020).

Além da trombose venosa, a arterial, inclusive no sistema nervoso central, também pode ocorrer. No mesmo estudo de BILALOGLU et al. (2020) evidenciou-se acidente vascular cerebral em 1,6% e infarto do miocárdio em 8,9% dos pacientes e os fatores de risco foram semelhantes aos encontrados para trombose no leito venoso.

Em um estudo de autópsia em pacientes falecidos pelo COVID-19, PATEL et al. (2020) constatou trombose microvascular nos pulmões e anormalidades de perfusão pulmonar evidenciados por doença tromboembólica.

O sangramento é menos comum que a hipercoagulabilidade em pacientes com COVID-19 e pode ocorrer, principalmente no contexto da anticoagulação. No estudo de HELMS et al. (2020) de 150 pacientes, apenas 4 (2,7%) apresentaram complicações hemorrágicas, sendo um deles devido a complicações pela oxigenação por membrana extracorpórea. Já PATELL et al. (2020) avaliou a incidência de trombocitopenia induzida por

heparina em pacientes expostos a tal droga no contexto do COVID-19 e três de cinco pacientes que foram tratados com um inibidor direto da trombina parenteral tiveram um evento hemorrágico significativo. Assim, evidencia-se a importância de limitar-se a anticoagulação às indicações apropriadas.

4.3. Avaliação da hipercoagulabilidade:

Os testes laboratoriais de rotina para pacientes internados são: hemograma completo, estudos de coagulação (tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada), fibrinogênio e dímero D. Este último tem como objetivo auxiliar na avaliação da gravidade da doença e seu aumento, portanto, está associado a um mau prognóstico. (RAMOS e OTA-ARAKAKI, 2020).

Assim, nos pacientes com este distúrbio é comum ver um D-dímero alto, fibrinogênio alto, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) normais ou levemente aumentados, trombocitopenia leve ou trombocitose, e contagem de plaquetas normais. Porém, parâmetros como TTPa, baixo fibrinogênio e trombocitopenia grave sugerem que outra condição pode estar presente, sendo necessário uma investigação adicional. Já para pacientes ambulatoriais, os testes de coagulação de rotina não são necessários. A sintomatologia e o exame físico desses pacientes são semelhantes a pacientes hospitalizados (ZHANG, YAN, FAN Q, 2020).

4.4. Manejo:

Embora a hipercoagulabilidade possa impactar negativamente o prognóstico dos pacientes, a terapia anti-trombótica carrega riscos inerentes como o aumento de sangramentos. Assim, somada à escassez de evidências robustas, o manejo da hipercoagulabilidade na COVID-19 ainda é incerto. (CONNORS et al., 2020).

Em um estudo retrospectivo com 2773 indivíduos hospitalizados com COVID-19, 786 (28%) receberam anticoagulação sistêmica. A anticoagulação foi associada com melhora na sobrevida em pacientes intubados (71% versus 37% nos que não receberam anticoagulação). Entretanto, esse subgrupo contemplou apenas 14% de toda a coorte estudada. Analisando a coorte por completo, não houve diferença na sobrevida entre os dois grupos. (PARANJPE et al., 2020).

RENTSCH et al., 2021, avaliaram em uma coorte prospectiva, 4297 pacientes hospitalizados com infecção severa, sendo que 84% dos participantes receberam anticoagulação profilática nas primeiras 24 horas da admissão. O estudo encontrou melhora na sobrevida no grupo da intervenção (mortalidade acumulada em 30 dias: 14,3% versus 18,7% no controle).

Em outro estudo retrospectivo com 449 indivíduos com infecção severa pelo COVID-19, a profilaxia com enoxaparina (40-60 mg/dia) foi associada a melhora na sobrevida de 28 dias em pacientes com dimero-D elevado (TANG N et al., 2020).

Apesar do aparente benefício demonstrado pelos estudos observacionais, principalmente para pacientes graves e com níveis elevados de dimero-D, a dose da anticoagulação ainda é outra questão incerta. Alguns ensaios clínicos foram realizados em 2021 na tentativa de elucidar esse questionamento.

O ensaio clínico INSPIRATION, randomizou 600 indivíduos internados em unidade de terapia intensiva com COVID-19, para receberem enoxaparina em dose intermediária (1 mg/kg) ou em dose profilática (40 mg/dia). O aumento na dose de Enoxaparina não impactou o desfecho composto primário (trombose, mortalidade em 30 dias e utilização de oxigenação por membrana extracorporeal) [Hazard ratio: (HR) 1,06; intervalo de confiança (IC): 0,83-1,36] (SADEGHIPOUR et al., 2021).

O ensaio clínico ACTION, randomizou 615 indivíduos hospitalizados com COVID-19 e dimero-D elevado, para receberem dose terapêutica de anticoagulação ou dose profilática. No grupo da intervenção foi utilizado principalmente rivaroxaban (15 ou 20 mg/dia) versus dose profilática de heparina de baixo peso molecular. No desfecho composto primário (sobrevida, tempo de hospitalização e duração do uso de oxigênio suplementar, em 30 dias), não houve diferença estatisticamente entre os dois grupos (*Win ratio*: 0,86; IC: 0,59-1,22) (LOPES et al., 2021). O *Win ratio* é um método de análise que avalia a proporção de indivíduos que atingem o desfecho primário no grupo da intervenção, dividido pelo número de indivíduos no controle que atingem o mesmo desfecho. Nesse método, há um peso maior que prioriza a ordem dos desfechos avaliados (sobrevida no estudo ACTION) (DONG et al., 2019).

Os ensaios clínicos REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC, randomizaram 1074 indivíduos hospitalizados com COVID-19 grave. O grupo da intervenção recebeu anticoagulação em dose plena, enquanto o controle recebeu dose profilática padrão. O desfecho primário foi o tempo livre de mecanismos para suporte de órgãos (suporte hemodinâmico, suporte respiratório ou terapia de substituição renal). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (*Odds ratio*: 0,88; IC: 0,67-1,16). Entretanto, foi observado redução de eventos trombóticos maiores no grupo da intervenção (5,3% versus 10,7% no controle) (REMAP-CAP, ACTIV-4A, AND ATTACC INVESTIGATORS, 2021).

5. DISCUSSÃO

A hipercoagulabilidade nos casos de pacientes com COVID-19 parece estar não ligada a somente um único fator causal, mas sim um emaranhado de fatores, em que um fator ou outro pode se sobressair, porém apresentando dependência entre si, tendo todas as participações para a formação do desfecho, que seria o evento tromboembólico. Dessa forma, tanto a lesão endotelial, como a estase sanguínea e o estado de hipercoagulabilidade podem desempenhar papel na evolução dessa possível complicação pelo SARS-COV-2 (BORGES et al, 2020).

As manifestações clínicas da infecção pelo SARS-CoV-2 são um desafio para o manejo dos pacientes acometidos, visto que são muito diversificadas podendo levar a graves complicações como a trombose que também apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas. Ao analisar os estudos atuais sobre o tema, nota-se que a presença de eventos trombóticos no COVID-19 apresenta incidências maiores no início da pandemia do que no decorrer da mesma, embora ainda igualmente preocupante. Os motivos para a redução ainda são obscuros, pode-se associar ao fato de maior conhecimento sobre o diagnóstico e tratamento da patologia com o decorrer do tempo e assim um melhor manejo (BILALOGLU et al, 2020).

A avaliação clínica de distúrbios da hipercoagulabilidade é limitada, sendo necessário a complementação com exames laboratoriais para seu adequado diagnóstico e manejo. Além disso, o diagnóstico de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar pode ser um desafio, pois os sintomas da embolia pulmonar e da COVID-19 se sobrepõem e os estudos de imagem podem não ser viáveis (RAMOS e OTA-ARAKAKI, 2020).

O benefício do uso de anticoagulantes ainda é controverso, carecendo de maiores evidências. Grande parte dos estudos são observacionais, com grande heterogeneidade dos grupos avaliados. Entretanto, as evidências atuais apontam para um benefício da anticoagulação, principalmente para pacientes graves com elevados níveis de dímero-D. Ensaios clínicos randomizados comparando dose profilática de anticoagulantes versus dose plena falharam em demonstrar benefício com essa prática. Dessa forma, até o presente momento, o uso de doses plenas de anticoagulantes não deve ser recomendado de rotina (REMAP-CAP, ACTIV-4A, AND ATTACC INVESTIGATORS, 2021).

Essa análise está em consonância com as principais diretrizes sobre o tema. A diretriz publicada pelo ASH em 2021, sugere o uso de doses profiláticas versus doses intermediárias de anticoagulantes para pacientes graves, nos quais não apresentam suspeita ou confirmação de tromboembolismo venoso (baixo nível de evidência).

6. CONCLUSÃO

A infecção pelo Sars-coV 2 implica em uma ampla gama de sintomas. Os mais simples, de mais fácil manejo, até complicações mais complexas, como os eventos trombóticos, nos quais o manejo ainda não foi completamente elucidado. A fisiopatologia desses eventos é composta pela Tríade de Virchow, sendo constituída pela lesão endotelial, estase venosa e estado de hipercoagulabilidade; fatores que vão atuar, isoladamente ou em conjunto, para a formação de coágulos durante a infecção grave pelo COVID-19, aumentando, dessa maneira, a chance de ocorrência da trombose. Sendo as manifestações clínicas mais comuns o tromboembolismo venoso e arterial. O manejo mais adequado, de acordo com a literatura, é a anticoagulação plena para pacientes com indicação clara, com isso, seu correto manejo, propicia uma melhor sobrevida aos pacientes e atenuam as perdas por essa pandemia.

7. REFERÊNCIAS

1. POLLARD, C. A.; MORRAN, M. P.; NESTOR-KALINOSKI, A. L. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. **Physiological Genomics**, v. 52, n. 11, p. 549-557, 2020.
2. DA SILVA, C.C. et al. Covid-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento-uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, p. e6542-e6542, 2021.
3. DE SOUZA CARVALHO, F. R. et al. Fisiopatologia da covid-19: repercussões sistêmicas. **Unesc em Revista**, v. 4, n. 2, p. 170-184, 2020.
4. NASCIMENTO, J. H.P. et al. COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 829-833, 2020.
5. DE BORBA BATSCHAUER, A.P.; JOVITA, H. W. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. **A Tempestade do Coronavírus**, v. 52, n. 2, p. 138-42, 2020.
6. BORGES, N. H. et al. Tromboembolismo Pulmonar em um paciente jovem com COVID-19 assintomático. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 115, n.6, 2020.

7. YU, J. et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. **Blood**, v. 136, n. 18, p. 2080-2089, 2020.
8. MAGRO, C. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. **Translational Research**, v. 220, p. 1-13, 2020.
9. BEGBIE, M. et al. The factor VIII acute phase response requires the participation of NFκB and C/EBP. **Thrombosis and haemostasis**, v. 84, n. 08, p. 216-222, 2000.
10. TANG, N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020.
11. TANG, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 2020.
12. TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363-374, 2020.
13. XU, X-W. et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. **BMJ**, v. 368, 2020.
14. VARGHESE, G. M. et al. Clinical management of COVID-19. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 151, n. 5, p. 401, 2020.
15. BILALOGLU, S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. **Jama**, v. 324, n. 8, p. 799-801, 2020.
16. PATEL, B. V. et al. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: physiologic, imaging, and hematologic observations. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 202, n. 5, p. 690-699, 2020.
17. PATELL, R. et al. Heparin induced thrombocytopenia antibodies in COVID-19. **American journal of hematology**, 2020.
18. RAMOS, R.P.; OTA-ARAKAKI, J.S. Thrombosis and anticoagulation in COVID-19. **Journal Bras Pneumology**; v. 46, n.4 p.20200317, 2020.
19. ZHANG, L. et al. Níveis de dímero D na admissão para prever mortalidade hospitalar em pacientes com Covid-19. **J Thromb Haemost**, v.18, p.1324; 2020.
20. CONNORS, J. M.; LEVY, J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood**, v. 135, n. 23, p. 2033-2040, 2020.

21. 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**, v. 76, n. 1, p. 122-124, 2020.
22. RENTSCH, C. T. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. **Bmj**, v. 372, 2021.
23. SADEGHIPOUR, P. et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 16, p. 1620-1630, 2021.
24. DONG, G. et al. The win ratio: on interpretation and handling of ties. **Statistics in Biopharmaceutical Research**, 2019.
25. REMAP-CAP, ACTIV-4A, AND ATTACC INVESTIGATORS. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, 2021.
26. CUKER, A. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. **Blood advances**, v. 5, n. 3, p. 872-888, 2021.
27. HELMS, J. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 6, p. 1089-1098, 2020.
28. LOPES, R. D. et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. **The Lancet**, 2021.
29. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China, 2020. **China CDC Week**. 2020;2:113–22.