

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL**

LARISSA GONÇALVES DA SILVA DOMINGUES

COAGULOPATIA NO PROGNÓSTICO DA COVID-19

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2022

RESUMO

A doença respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2, identificada como COVID-19, é uma doença que apresenta uma rápida propagação e gera uma resposta desregulada e progressiva. A coagulopatia é uma das principais complicações da Covid-19 e pode ocorrer em qualquer paciente infectado pelo vírus, especialmente entre aqueles com doença grave. Esta revisão bibliográfica tem por objetivo apresentar o desenvolvimento de coagulopatia induzida pela COVID-19 e a sua avaliação como prognóstico. O presente estudo é de abordagem qualitativa do tipo exploratória narrativa. De acordo com a literatura a COVID-19 envolve processos que prejudicam potencialmente a coagulação, caracterizado por uma resposta imunológica com hiperinflamação e hipercoagulabilidade evoluindo para trombose e Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD).

INTRODUÇÃO

A SARS-COV-2 é um vírus causador de doença respiratória em humanos pertencente à família do coronavírus. A doença, de caráter respiratório e agudo, provocada pelo SARS-COV-2, foi denominada de Coronavírus Disease 2019 (COVID-19). Esta síndrome respiratória aguda foi identificada inicialmente na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, em dezembro de 2019 e se difundiu por todos os continentes (BATSCHAUER; JOVITA, 2020).

A transmissão está relacionada com a carga viral no trato respiratório superior e pode ocorrer por meio de pacientes sintomáticos e assintomáticos, através de gotículas de tosse, espirros e saliva, aperto de mão e objetos contaminados com subsequente contato do indivíduo com as mucosas. O fato de a transmissão ocorrer também através de portadores assintomáticos, reforça a importância do autoisolamento e das medidas de higiene, como a correta lavagem das mãos e a utilização do álcool 70 (XAVIER et al., 2020).

Pacientes acometidos pela COVID-19 podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas que variam de leves a graves. Os sintomas mais comuns relatados incluem a febre, tosse e falta de ar e casos com sintomas gastrointestinais mencionados com menor frequência (CIOTTI et al., 2020). As taxas de mortalidade estão relacionadas com casos críticos e presença de comorbidades, como hipertensão, diabetes, cardiopatias, neoplasias e doenças respiratórias crônicas (XAVIER et al., 2020).

Além dos achados clínicos e dos resultados laboratoriais de pacientes com COVID-19, alterações cardiovasculares e anormalidades nos parâmetros de coagulação também foram descritos (BATSCHAUER; JOVITA, 2020). A inflamação sistêmica observada na COVID-19 – resultado da tempestade de citocinas – pode causar lesão endotelial e reforçar a propriedade pró-trombótica da doença (CARVALHO et al., 2020).

Estudos apresentam a correlação entre o aumento do índice de letalidade e a elevação de marcadores de coagulação, com ocorrência de eventos trombóticos como a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), Trombose Venosa Profunda (TVP) e Embolia Pulmonar (EP) (BATSCHAUER; JOVITA, 2020).

Desse modo, o objetivo da presente pesquisa consistiu por meio de abordagem e levantamento de referencial teórico, relacionar o desenvolvimento de coagulopatia e o prognóstico dessa complicação causada pela COVID-19.

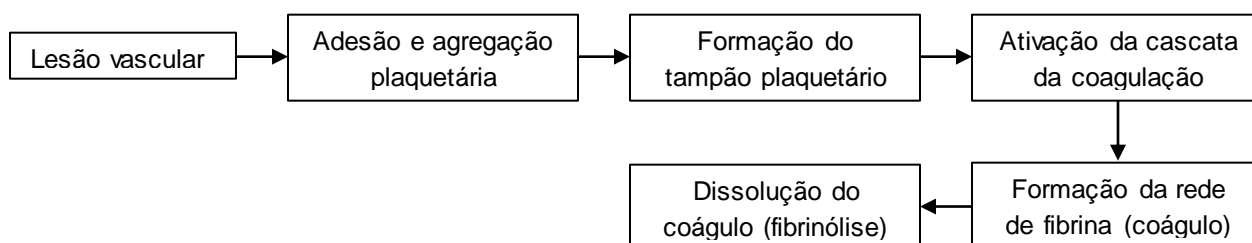
REVISÃO DE LITERATURA

A COVID-19 já havia causado até dezembro de 2021 mais de 5 milhões de mortes em todo o mundo, com mais de 266 milhões de casos confirmados. A alta taxa de mortalidade é devido, principalmente, ao desenvolvimento de insuficiência respiratória, disfunção rápida e progressiva de múltiplos órgãos e coagulopatia generalizada (FERNANDES, 2022).

A doença é causada pela entrada do SARS-CoV-2 nos tecidos por meio da enzima conversora de angiotensina II (ECA-2). Essa enzima possui uma variedade de funções, sendo uma delas um regulador importante do sistema renina angiotensina, que contribui com a homeostase fisiológica do organismo e sendo assim, a entrada desse vírus resulta em um comprometimento sistêmico, uma vez que o receptor de entrada do vírus pode ser encontrado em diversos órgãos. Portanto, mesmo sendo conhecida por causar comprometimento pulmonar, a COVID-19 também pode resultar em varias outras complicações extrapulmonares, como o distúrbio de coagulação e conseqüentemente, tromboembolias. Fatores como lesão endotelial e a produção exacerbada e desregulada de citocinas são os possíveis mecanismos associados aos casos de coagulopatias em pacientes infectados (CARVALHO, et al., 2020).

O mecanismo de coagulação envolve a interação de três componentes chaves: células endoteliais e plaquetas (fase primária) e fatores de coagulação (fase secundária) (BATSCHAUER; JOVITA, 2020). Porém, a distinção entre hemostasia primária e secundária é simplesmente didática, pois o processo de coagulação acontece por uma ação rápida e integrada entre plaquetas, fatores de coagulação e endotélio. O sistema fibrinolítico e as proteínas inibidoras da coagulação asseguram que a coagulação se limite ao local da lesão (NAOUM, 2021). A Figura 1 apresenta resumidamente as principais etapas da hemostasia.

Figura 1. Principais etapas da hemostasia.



Fonte: Adaptado de Naoum (2021).

A ativação da coagulação depende do contato do sangue com fatores que não são comumente presentes nos vasos sanguíneos, principalmente, após lesão vascular ou alterações bioquímicas, incluindo o aumento de citocinas pró-inflamatórias (FERNANDES, 2022).

Os distúrbios de coagulação são relativamente frequentes entre os pacientes com COVID-19, especialmente entre aqueles com doença grave e apresenta alterações importantes do sistema hematopoiético estando frequentemente associada a um estado de hipercoagulabilidade, por infectar as células que expressam angiotensina 2 (ACE2), principalmente em células do miocárdio, pulmonares e outras células endoteliais (FLEURY, 2020).

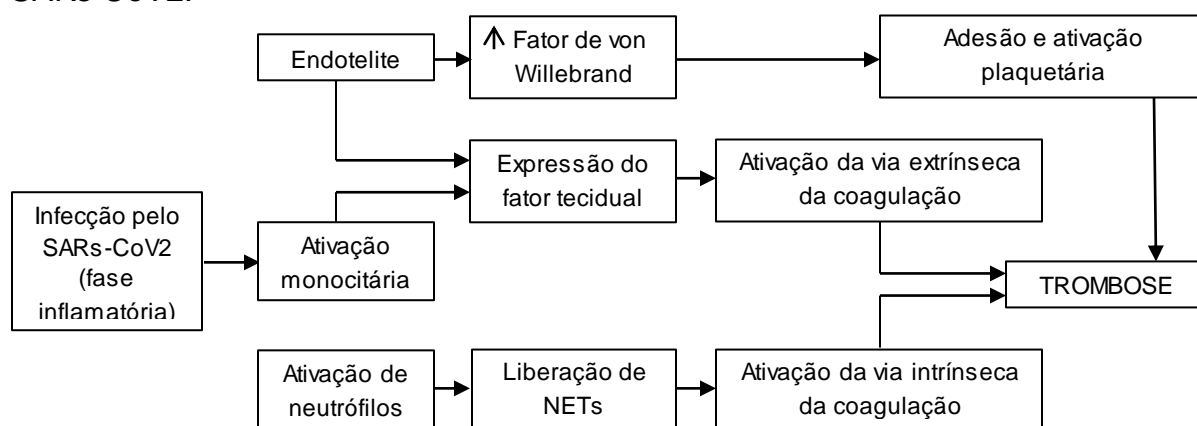
Esse dano ativa o fator tecidual (FT) que produz trombina a partir da protrombina pela ação do fator X ativado. Além disso, as plaquetas circulantes se agregam para a adesão dos componentes da cascata de coagulação gerando uma grande quantidade de trombina, desempenhando assim o papel de pró coagulação exacerbada (SANTOS et al., 2021).

A resposta imunológica inata aos processos infecciosos também pode estar ligada ao estado pró-coagulante da COVID-19. Devido ao compartilhamento de vias entre a resposta imunológica e a regulação da coagulação, a ação de determinados componentes das vias de resposta imunológica pode apresentar um papel prócoagulante, como, por exemplo, fator tecidual. É fundamental destacar a ocorrência do estado "tempestade de citocinas" (*Cytokine storm*) no processo inflamatório e de coagulação da COVID-19. Neste cenário, a liberação de interleucinas (IL) IL-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), entre outras moléculas de caráter inflamatório, aumentam a expressão de fator tecidual e fator de Von Willebrand em células endoteliais e macrófagos ativados nos tecidos atingidos, promovendo agregação plaquetária e desencadeando a cascata de coagulação (BATSCHAUER; JOVITA, 2020).

Além disso, as citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel crítico na supressão dos mecanismos fisiológicos de anticoagulação e fibrinólise, impedindo a regulação adequada da homeostasia na COVID-19. Além dos fatores anteriormente citados, a formação de NETs (neutrophil extracellular traps) e DAMPs (damage-associated molecular patterns) pode estar envolvida na formação do papel pró-coagulante da COVID-19. A formação de NETs, estruturas formadas por DNA e proteínas em forma de rede secretadas por neutrófilos durante processos

inflamatórios, está associada ao início de processos trombóticos em artérias e veias (BATSCHAUER; JOVITA, 2020). Na Figura 2 encontra-se representado a sinopse fisiopatológica da coagulação na infecção pelo SARs-CoV2.

Figura 2. Representação da sinopse fisiopatológica da coagulação na infecção pelo SARs-CoV2.



Fonte: Naoum (2021).

Adicionalmente, o desenvolvimento da Trombose Venosa Profunda (TVP) relaciona-se também a fatores de risco individuais como, por exemplo, idade, obesidade, trombofilia hereditária ou adquirida, câncer ativo, gravidez e pós-parto que, quando presentes, podem favorecer as complicações trombóticas. Deve-se considerar ainda a estase sanguínea, que provém do repouso prolongado no leito hospitalar e da imobilização em pacientes internados, principalmente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). As comorbidades como obesidade, doença autoimune, patologia decorrente de estados inflamatórios dos vasos e malignidade tendem a aumentar a carga inflamatória, o que piora o quadro clínico. Alterações como aumento no tempo de protrombina, fibrinogênio e dímero D são frequentemente observadas em pacientes com COVID-19 e estão associadas a pior evolução clínica e maior mortalidade hospitalar (FARIAS et al., 2021).

Ainda segundo Farias et al., um estudo realizado com pacientes diagnosticados com COVID-19 evidenciou, que os membros inferiores foram os que apresentaram maior acometimento vascular entre os indivíduos que desenvolveram TVP e mesmo em uso de trombopprofilaxia esses pacientes podem evoluir com Trombose Venosa Profunda, principalmente grupos com alta probabilidade para predisposição de trombos.

Pacientes com COVID-19 raramente progridem para Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) e as manifestações hemorrágicas não são comuns. A CIVD geralmente é iniciada pela exposição do sangue ao fator tecidual liberado por tecidos lesados (ex.: queimaduras, cirurgias, lesões por esmagamento), células neoplásicas ou endotélio danificado (ex.: toxinas bacterianas, choque, acidose, infecções generalizadas). Sendo assim, há a ativação conjunta da cascata da coagulação e do sistema fibrinolítico, que pode resultar em sangramento (pelo consumo dos fatores da coagulação), trombose ou necrose tissular hemorrágica, dependendo do mecanismo predominante (NAOUM, 2021).

O consumo dos fatores de coagulação é discreto na maioria dos pacientes com COVID-19, o que é evidenciado por uma discreta elevação no TP e TTPa, assim como a baixa prevalência de níveis plasmáticos reduzidos de fibrinogênio em comparação a CIVD causada por sepse, em que os níveis de fibrinogênio se apresentam baixos, portanto essa diferença pode justificar os raros relatos de sangramento em pacientes com COVID-19 (FERNANDES, 2022).

A CIVD em pacientes com COVID-19 está ligada ao aumento das taxas de mortalidade pela doença, e evidências apontam que pacientes infectados pelo vírus apresentaram anormalidades clínicas e laboratoriais na coagulação (BATSCHAUER; JOVITA, 2020). A combinação de trombocitopenia, tempo de protrombina (TP) e D-dímero elevados sugerem o quadro de coagulação intravascular disseminada, apesar de se apresentar diferente em relação à sepse, em que a plaquetopenia é muito mais grave e o aumento do D-dímero não atinge valores extremamente elevados como nos casos graves de COVID-19. Evidências científicas recentes sugerem que a coagulopatia associada à COVID-19 seja uma combinação de CIVD de baixo grau e microangiopatia trombótica pulmonar, que causam disfunção orgânica e falência de múltiplos órgãos nos pacientes graves (FERNANDES, 2022).

Segundo Fernandes (2022), um perfil de coagulação constituído de “testes hemostáticos de primeira linha”, deve ser realizado a cada dois ou três dias em todos os pacientes hospitalizados com suspeita ou diagnóstico de COVID-19, podendo apresentar as alterações descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Principais alterações hemostáticas na COVID-19.

Exames laboratoriais
Aumento do TP/RNI
Aumento do TTPA
Redução da contagem de plaquetas
Aumento dos níveis plasmáticos do fibrinogênio
Aumento dos níveis plasmáticos de D-dímero

Fonte: Adaptado de Fernandes (2022).

Um estudo realizado por Tang et al., evidenciou que além de resultados elevados da dosagem de produtos de degradação de fibrina (PDF), encontrou forte correlação entre o aumento de D-dímero plasmático e o pior prognóstico da doença, com o grupo de não sobreviventes apresentando a média das dosagens de D-dímero acima da média do grupo de sobreviventes.

A trombotoprofilaxia padrão utiliza anticoagulante com heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF). Porém, na COVID-19, a prevalência de eventos tromboticos é excessivamente alta, necessitando de medida de prevenção mais agressiva usando HBPM ou HNF de forma mais prolongada e doses individualizadas, principalmente em pacientes com múltiplos fatores de risco como obesidade, diabetes e câncer (BATSCHAUER; JOVITA, 2020).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa do tipo exploratória narrativa. Esse tipo de abordagem de pesquisa tem como finalidade o aprofundamento e atualização dos conhecimentos, através de uma investigação científica de obras já publicadas na comunidade científica. A pesquisa qualitativa pode ser definida como um tipo de estratégia científica que se resume em procedimentos executados pelo pesquisador, na solução de uma problemática (questão norteadora), através do estudo do tema (SOUSA; OLIVEIRA; ALVES, 2021).

Foram realizadas buscas em livros e nas principais bases eletrônicas nacionais e internacionais: *National Center for Biotechnology Information* (Pubmed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Periódicos Capes, Biblioteca Virtual de Saúde (Bvs) e o buscador de sites Google Acadêmico.

Após a busca do referencial teórico nas bases de dados, adotou-se alguns critérios de inclusão e exclusão para selecionar os trabalhos científicos. Como critérios de inclusão, adotou-se: trabalhos divulgados no idioma português e inglês; artigos disponibilizados integralmente (ou seja, na versão completa), bem como, artigos divulgados nos últimos 10 anos. Por outro lado, artigos publicados parcialmente e/ou que não estivessem de acordo com o objetivo central do estudo foram excluídos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em pacientes graves acometidos pela COVID 19, um dos mais importantes marcadores de mal prognóstico é o desenvolvimento de coagulopatias.

A maioria dos estudos revela que a disfunção da coagulação pode manifestar-se por trombose venosa, arterial ou microvascular, ocorrendo o aumento de eventos tromboembólicos no decorrer da infecção. A disfunção das células endoteliais interagindo com a inflamação na infecção viral indica um pior prognóstico em pacientes COVID-19 com coagulopatias.

Esses indivíduos podem apresentar parâmetros de coagulação anormais, capaz de ocasionar uma hipercoagulabilidade e aumentar o risco de eventos tromboembólicos. A ocorrência de coagulação intravascular disseminada (CIVD) também está associada a casos graves e evidencia maior risco de óbito.

O perfil de coagulação em casos graves de COVID 19 pode ter diferentes quadros. Uma questão essencial nesses pacientes é definir as melhores estratégias de exames, para avaliar o risco de um evento tromboembólico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATSCHAUER, A.P.B.; JOVITA, H.W. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. **Revista Brasileira de Análises Clínicas** - A Tempestade do Coronavírus, v. 52, n. 2, p. 138-142, 2020.

CARVALHO, A.C.S.; et al. Moduladores de coagulação alterados comprometem os pacientes infectados com COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, 2020.

CARVALHO, F.R.S.; et al. Fisiopatologia da COVID-19: Repercussões Sistêmicas. **Unesc em Revista**, v. 4, n. 2, p. 170-184, 2021.

CIOTTI, M.; et al. The COVID-19 pandemia. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 57, p. 365-388, 2020.

FARIAS, C.P.; ALVARENGA, V.M.; SOUZA, M.C.A. Trombose venosa profunda em pacientes com COVID-19: revisão integrativa da literatura. **Revista de Saúde**, v. 12, n. 3, p. 20-25, 2021.

FERNANDES, R. **Interpretação clínica de exames laboratoriais na COVID-19**. 1.ed. São Paulo, SP. Editora Vitae, 2022.

FLEURY, M.K. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão de literatura recente. **Revista Brasileira de Análises Clínicas** - A Tempestade do Coronavírus, v. 52, n. 2 p. 131-137, 2020.

NAOUM, F.A. **Doenças que alteram os exames hematológicos**. 3.ed. Rio de Janeiro, RJ. Editora Atheneu, 2021.

SANTOS, A.L.S.R.; et al. Coagulopatia induzida pela Covid-19: Uma revisão de literatura Coagulopathy induced by Covid-19: A literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 8, p. 79748-79758, 2021.

SOUSA, A.S.; OLIVEIRA, G.S.; ALVES, L.H. A pesquisa bibliográfica: princípios e fundamentos. **Cadernos da Fucamp**, v. 20, n. 43, p. 64-83, 2021.

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.

XAVIER, A.R.; et al. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, s/p, 2020.