

Infecção por COVID-19 e doenças trombóticas: uma revisão de literatura

COVID-19 infection and thrombotic diseases: a review of the literature

DOI: 10.34117/bjdv8n4-200

Recebimento dos originais: 21/02/2022

Aceitação para publicação: 31/03/2022

Lorena Tassara Quirino Vieira

Acadêmica de Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Endereço: Rua natal, 327 Bairro Alto da Gloria, Goiânia - GO

E-mail: lorenatassara4@hotmail.com

Bruna Alves Lima

Acadêmica de medicina

Instituição: UniRV - Campus Aparecida de Goiânia

Endereço: Rua C-137 Q.314, Jardim América, Goiânia - GO

E-mail: brunaalveslima11120@gmail.com

Guilherme Alves Lima

Acadêmico de medicina

Instituição: UniRV - Campus Aparecida de Goiânia

Endereço: Rua C-137 Q.314, Jardim América, Goiânia - GO

E-mail: guilhermealves11120@gmail.com

Beatriz Alves Lima

Acadêmica de medicina

Instituição: UniRV - Campus Aparecida de Goiânia

Endereço: Rua C-137 Q.314, Jardim América, Goiânia - GO

E-mail: biaalveslima2000@gmail.com

Nathália Cristine Alves do Nascimento

Acadêmica de medicina

Instituição: PUC-GO

Endereço: Rua U 62 qd 48 lt 19, setor união, Goiânia - GO

E-mail: nathalia_ncan122@hotmail.com

Roseliane de Souza Araújo

Médica e professora

Instituicao: PUC-GO

Endereço: Rua natal, 327 Bairro Alto da Gloria, Goiânia - GO

E-mail: roselianearaujo@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, identificada pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019, acabou causando uma pandemia mundial que gerou um profundo impacto na sociedade (1). O espectro clínico desta infecção varia de assintomática a fatal, podendo ser caracterizado por insuficiência respiratória progressiva, levando a alterações cardiovasculares, respiratórias ou a morte (2).

Diante desse espectro clínico, a causa mais comum da deterioração clínica de pacientes internados no hospital com COVID-19 é a insuficiência respiratória hipoxêmica, pois os indivíduos com a forma grave da doença podem desenvolver uma 'tempestade de citocinas' que exacerba o dano endotelial, predominantemente no pulmão, ativa a coagulação e leva à formação de trombos microvasculares disseminados, seguido por descompensação pulmonar. Nesse contexto, níveis aumentados de D-dímero e troponina sérica, como marcadores de coagulopatia, e hipoxemia estão associados a um mau prognóstico (3). Logo, quanto aos níveis plasmáticos de D dímeros, estes se correlacionam com a taxa de admissão na UTI, a necessidade de ventilação mecânica e mortalidade (4). Além do D-dímero, um tempo de protrombina prolongado foi associado à redução da sobrevida e ao aumento da necessidade de cuidados intensivos (1).

A terapia de anticoagulação com uso de heparina tem sido amplamente estudada para uso em casos de infecção por COVID, assim como a relação da avaliação dos níveis de D-dímero para uma orientação quanto à administração anticoagulante. Alguns estudos mostram que o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada ocorre em mais de 70% dos pacientes que passam pela infecção. Outros estudos retrospectivos relataram taxas trombóticas superiores a 20% a 30%, mas sem apresentar um bom resultado sobre a consistência no uso de anticoagulação profilática. (5)

Frente a essa pandemia global e a clínica dessa doença, é de grande importância entender as manifestações trombóticas que a acompanham, além de analisar o efeito dos marcadores bioquímicos, como o D-dímero, e ainda avaliar a eficácia da anticoagulação terapêutica diante dos pacientes infectados por COVID.

2 OBJETIVOS

Esse estudo tem como objetivo analisar a associação entre a infecção por COVID-19 e doenças trombóticas, bem como as alterações nos marcadores bioquímicos e a eficácia no tratamento anticoagulante.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura em que se realizou uma busca pelos descritores “COVID” e “dimer D”, utilizando-se o operador Booleano “AND” no PUBMED, publicados nos últimos cinco anos para análise de aspectos tangentes a infecção por COVID-19 e doenças tromboembólicas. A seleção de artigos a serem analisados foi realizada mediante determinados critérios: artigos científicos disponíveis gratuita e integralmente no referido banco de dados, considerados estudos clínicos, segundo ferramenta de filtro disponível no site, que possuísem as palavras “COVID” e “dimer D” no título e/ou resumo, excluindo aqueles que eram revisões, revisões sistemáticas ou meta-análises e estudos que não abordavam o tema proposto. Os dados foram organizados de modo descritivo.

4 RESULTADOS

A doença de coronavírus (COVID-19) tornou-se uma pandemia mundial em 2019, impactando na cultura, na economia global e na sociedade, além de disseminar doenças e aumentar as taxas de mortalidade (AL-SAMKARI, *et al* 2020) {1}. Diante disso, é de suma importância analisar a associação entre a infecção por COVID-19 e doenças trombóticas, as alterações nos marcadores bioquímicos e a eficácia no tratamento anticoagulante.

Dessa maneira, é perceptível uma associação da doença no estágio avançado com a elevação da mortalidade, hiperinflamação e eventos trombóticos, pois envolve o comprometimento pulmonar grave. Nesses pacientes, a hiperinflamação é notória pelo envolvimento da calicreína-bradicinina e da via de contato. Nesse viés, a internalização do SARS-CoV-2 envolve a ligação ao receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) que tem funções anti-inflamatórias locais por inativar calicreínas e bradicininas. Logo, a supressão da função ACE2 pode acarretar na superativação da via calicreína-bradicinina com inflamação pulmonar e edema (VANASSCHE, *et al* 2020) {2}.

Outrossim, a insuficiência respiratória hipoxêmica é o motivo mais comum de deterioração clínica em pacientes internados com COVID-19, pois a lesão endotelial pulmonar e a trombose microvascular colaboram para o comprometimento respiratório, que pode ser causado por um estado trombo-inflamatório. Além disso, níveis elevados de dímero D no sangue, como marcador de coagulopatia, e hipoxemia estão associados a um pior prognóstico (SHOLZBERG, *et al* 2021). {3}

Ademais, destaca-se também o aumento da resposta inflamatória sistêmica e os distúrbios do sistema de coagulação que ocorrem com a infecção por COVID-19, comprometendo o sistema cardiovascular. Dessa forma, pode-se provocar isquemia miocárdica, miocardite, arritmias e fenômenos tromboembólicos (LOPES, *et al* 2021) {4}.

Em relação à trombose, evidenciou-se uma associação com marcadores inflamatórios, como proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS), bem como níveis elevados de dímero D. Além disso, foi constatado que VHS, PCR, fibrinogênio, ferritina e procalcitonina foram maiores em pacientes com complicações trombóticas do que naqueles sem (AL-SAMKARI, *et al* 2020) {1} Nesse sentido, estudos afirmam que em pacientes hospitalizados com graus semelhantes da doença crítica foi associada a taxas similares de trombose e sangramento (AL-SAMKARI, *et al* 2020). {1}

Em pacientes com COVID-19 são constantemente detectadas elevações leves da troponina, uma vez que há um desequilíbrio entre a demanda e o suprimento de oxigênio podendo causar, assim, lesão miocárdica. Nessa conjuntura, o aumento progressivo da troponina antecipa uma tempestade de citocinas junto com outros biomarcadores (ILERI *et al*, 2021) {5}

Em síntese, a doença de coronavírus causa um estado de hipercoagulabilidade. Desse modo, a enoxaparina terapêutica apresentou bons resultados com relação às trocas gasosas ao longo do tempo, diminuição dos níveis de dímero D e maior proporção de liberação bem-sucedida da ventilação mecânica após insuficiência respiratória em pacientes graves com COVID-19 (LEMOS, *et al* 2020) {6}

Além do mais, em pacientes não críticos com COVID-19, o uso inicial de anticoagulação em dose terapêutica com heparina aumenta as chances de sobrevivência à alta hospitalar mediante a redução do uso de suporte cardiovascular ou respiratório em comparação com a tromboprofilaxia de tratamentos usuais (ATTACC, *et al* 2021) {7}. Ainda há a rivaroxabana, um anticoagulante oral, na qual demonstrou benefícios no que tange reduzir eventos trombóticos, como fibrilação atrial, síndrome coronariana aguda, doença arterial coronariana crônica, doença arterial periférica, e na profilaxia e tratamento de tromboembolismo venoso sintomático (LOPES, *et al* 2021) {4}

5 CONCLUSÃO

Portanto, entende-se que o coronavírus desencadeia hipercoagulabilidade, hiperinflamação e episódios trombóticos, de modo a prejudicar o sistema cardiovascular pela ação da calicreína-bradicinina e da via de contato. O receptor ACE2 inativa calicreínas e bradicininas, apresentando comportamento anti-inflamatório local. Assim, sua supressão culmina na superativação da via calicreína-bradicinina, gerando inflamações pulmonares e edemas.

Em relação ao sistema cardiovascular, destacam-se, como indicadores de coagulopatia e hipoxemia, as taxas elevadas de dímero D no sangue e o tempo de protrombina prolongado. Esses fatores, juntos, marcam a maioria dos casos de admissão em UTIs. Sobre a elevação dos níveis de

dímero D, pode-se dizer que associa-se a marcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação, que posteriormente resulta em trombooses.

Como forma de tratamento, ressalta-se a utilização da enoxaparina terapêutica, que manifestou satisfatórios resultados tanto nas trocas gasosas quanto na diminuição das taxas de dímero D. Dessa forma, obteve-se maior número de liberações da ventilação mecânica após as consequências da COVID-19. No caso de pacientes não graves, o uso inicial de anticoagulação com heparina possibilita melhor prognóstico. Ademais, a rivaroxabana demonstrou redução de eventos trombóticos e benefícios na prevenção e no tratamento de tromboembolismo venoso sintomático.

Palavras-chave: covid, anticoagulação, manifestações trombóticas.

REFERÊNCIAS

1. Al-Samkari, H., Karp Leaf, R. S., Dzik, W. H., Carlson, J. C. T., Fogerty, A. E., Waheed, A., ... Rosovsky, R. P. (2020). *COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection*. *Blood*, 136(4), 489–500. doi:10.1182/blood.2020006520
2. Vanassche, T., Engelen, M. M., Van Thillo, Q., Wauters, J., Gunst, J., ... Verhamme, P. (2020). *A randomized, open-label, adaptive, proof-of-concept clinical trial of modulation of host thromboinflammatory response in patients with COVID-19: the DAWn-Antico study*. *Trials*, 21(1). doi:10.1186/s13063-020-04878-y
3. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, Alomran F, Alayed K, Alsheef M, AlSumait F, Pompilio CE, Sperlich C, Tangri S, Tang T, Jaksa P, Suryanarayan D, Almarshoodi M, Castellucci LA, James PD, Lillicrap D, Carrier M, Beckett A, Colovos C, Jayakar J, Arsenault MP, Wu C, Doyon K, Andreou ER, Dounaevskaia V, Tseng EK, Lim G, Fralick M, Middeldorp S, Lee AYY, Zuo F, da Costa BR, Thorpe KE, Negri EM, Cushman M, Jüni P; RAPID trial investigators. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021 Oct 14;375:n2400. doi: 10.1136/bmj.n2400. PMID: 34649864; PMCID: PMC8515466
4. Lopes, R. D., de Barros e Silva, P. G. M., Furtado, R. H. M., Macedo, A. V. S., Ramacciotti, E., Damini, L. P., ... Berwanger, O. (2021). *Randomized clinical trial to evaluate a routine full anticoagulation Strategy in Patients with Coronavirus Infection (SARS-CoV2) admitted to hospital: Rationale and design of the ACTION (AntiCoagulaTlon cOroNavirus)–Coalition IV trial*. *American Heart Journal*, 238, 1–11. doi:10.1016/j.ahj.2021.04.005
5. Ileri C, Dogan Z, Ozben B, Karaoglu C, Gunay N, Tigen K, Basat S, Uyan C. Evaluation of the relation between cardiac biomarkers and thorax computed tomography findings in COVID-19 patients. *Biomark Med*. 2021 Mar;15(4):285-293. doi: 10.2217/bmm-2020-0388. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33501850; PMCID: PMC7863677.
6. Lemos, A. C. B., do Espírito Santo, D. A., Salvetti, M. C., Gilio, R. N., Agra, L. B., Pazin-Filho, A., & Miranda, C. H. (2020). *Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID)*. *Thrombosis Research*, 196, 359–366. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.02
7. Lemos, A. C. B., do Espírito Santo, D. A., Salvetti, M. C., Gilio, R. N., Agra, L. B., Pazin-Filho, A., & Miranda, C. H. (2020). *Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID)*. *Thrombosis Research*, 196, 359–366. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.02
8. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489–500.
9. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):790–802.

10. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021;375:n2400.
11. Abdeen S, Bdeir K, Abu-Fanne R, Maraga E, Higazi M, Khurram N, et al. Alpha-defensins: risk factor for thrombosis in COVID-19 infection. *Br J Haematol*. 2021;194(1):44–52.
12. Garibaldi BT, Fiksel J, Muschelli J, Robinson ML, Rouhizadeh M, Perin J, et al. Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19. *Ann Intern Med* [Internet]. 2021 Jan;174(1):33–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7530643/>