

Incidência das coagulopatias na infecção por Covid-19

Incidence of coagulopathies in Covid-19 infection

DOI:10.34119/bjhrv4n4-211

Recebimento dos originais: 11/07/2021

Aceitação para publicação: 11/08/2021

Paula Almeida Apolinário

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Centro Universitário de Patos
Endereço: Rua Pedra Branca, 461, Bairro Belo Horizonte – Patos, PB, CEP: 58704-020
E-mail: paulinha_apol@hotmail.com

Luana Meireles Pecoraro

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Centro Universitário de Patos
Endereço: Rua Cândido das Laranjeiras, 181, Bairro Belo Horizonte - Patos, PB, CEP:
58704-090
E-mail: luanapecoraro@hotmail.com

Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira

Orientadora e docente de Medicina, pela Instituição Centro Universitário de Patos
Endereço: Rua Basta Gomes, 620, Bairro Jardim Guanabara - Patos, PB, CEP: 58701-
330
E-mail: draraquelsa@gmail.com

Bianca Maria Alves Santana

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Centro Universitário de Patos
Endereço: Rua Pedra Branca, 461, Bairro Belo Horizonte – Patos, PB, CEP: 58704-020
E-mail: bianca.as@hotmail.com

Iarla Ferreira Pinho da Silva Alencar

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Centro Universitário de Patos
Endereço: Rua Severino Soares, 70, Bairro Maternidade - Patos, PB, CEP: 58.701-380
E-mail: iarlaalencar@gmail.com

Rebeca Bezerra de Sousa Nogueira

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Centro Universitário de Patos
Endereço: Rua Basta Gomes, 612, Bairro Jardim Guanabara – Patos, PB, CEP:
58701330
E-mail: rebecabssn@gmail.com

Shawana Meita Souza Gomes

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Centro Universitário de Patos
Endereço: Rua Titico Gomes, 66, Bairro Bela Vista - Patos PB, CEP:58704-460
E-mail: shawsouza15@outlook.com

RESUMO

Uma crise mundial na saúde instalou-se com o advento do “novo coronavírus” (COVID-19), de alta disseminação, que compromete sobretudo o sistema respiratório e se relaciona

a uma alta prevalência de coagulopatias que contribuem para elevação do risco de morte. Objetiva-se compreender a prevalência aumentada dos distúrbios da coagulação sanguínea nos pacientes com COVID-19. Foi realizada uma Revisão Integrativa da Literatura abordando a seguinte problemática: qual a prevalência de coagulopatias na infecção por coronavírus? E utilizados descritores em Ciências da Saúde (DeCs) em inglês “disseminated intravascular coagulation” e “covid-19” para pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health (PUBMED). Dos 542 artigos encontrados que passaram pelo crivo dos critérios de inclusão e exclusão, 33 artigos foram utilizados nesta pesquisa. Pacientes com COVID-19, sobretudo os em estado crítico, mostraram um maior risco de desenvolver distúrbios tromboembólicos em virtude da exacerbação de processos inflamatórios, pela promoção do aumento da trombina e liberação maciça de citocinas e quimiocinas, além da presença do dímero D e com isso elevando o risco de morte. Nesse sentido, terapias tromboprolifáticas são apresentadas na tentativa de reduzir a taxa de óbitos em pacientes acometidos pela COVID-19. Portanto, o estudo realizado mostra a prevalência de coagulopatias na infecção por COVID-19 e os principais fatores que se alteram em pacientes portadores da doença. Contudo, mais estudos randomizados são necessários para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessas coagulopatias com a finalidade de tratamentos mais seguros e efetivos.

Palavras-Chave: COVID-19, Coagulopatias, Coagulação.

ABSTRACT

A global health crisis has taken place with the appearance of the “new coronavirus” (COVID-19), a highly disseminated disease that compromises the respiratory system and is related to a high prevalence of coagulopathies that contribute to an increased risk of death. The objective is to understand the increased prevalence of blood coagulation disorders in patients with COVID-19. An Integrative Literature Review was carried out addressing the following problem: what is the prevalence of coagulopathies in coronavirus infection? Descriptors in Health Sciences (DeCs) in English “disseminated intravascular coagulation” and “covid-19” were used for research in the Virtual Health Library (VHL) in the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health (PUBMED). The 542 articles found went through the inclusion and exclusion criteria, totaling 33 articles used in this research. Patients with COVID-19, especially those in critical condition, showed an increased risk of developing thromboembolic disorders due to the exacerbation of inflammatory processes, which promote an increase in thrombin and massive release of cytokines and chemokines, in addition to the presence of the D-dimer and with this increasing the risk of death. In this sense, thromboprophylactic therapies are presented in an attempt to reduce the death rate in patients affected by COVID-19. Therefore, the study carried out shows the prevalence of coagulopathies in COVID-19 infection and the main factors that change in patients with the disease. However, more randomized studies are needed to understand the pathophysiological mechanisms involved in these coagulopathies for the sake of safer and more effective treatments.

Keywords: COVID-19, Coagulopathies, Coagulation.

1 INTRODUÇÃO

Uma crise mundial de saúde começou a se instalar em dezembro de 2019, com a aparição dos primeiros casos diagnosticados de "novo coronavírus" (COVID-19), em Wuhan, capital chinesa de Hubei. Essa patologia ficou conhecida pela alta capacidade de disseminação e por acometer de forma rápida e progressiva o sistema respiratório. Com o aumento dos casos de COVID-19, percebeu-se também que essa infecção poderia predestinar doenças trombolíticas junto com a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), esses achados de coagulopatias são decorrentes da alta capacidade inflamatória e desordem homeostática, estresse oxidativo endotelial causado por hipóxia e coagulação intravascular disseminada (DIC) (CARRILO-ESPER R. *et al.*, 2020).

A teoria da coagulação intravascular disseminada, apesar de ser uma hipótese, não é a mais vigorosa para explicar a aparição desses distúrbios de coagulação, levando em consideração os exames laboratoriais, pois apesar dos níveis de dímero D elevados nesses quadros, os pacientes com COVID-19 têm níveis relativamente normais de plaquetas, tempo de protrombina (TP) e fibrinogênio, com isso derruba os critérios de diagnóstico estabelecidos pelo score DIC da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), deixando essa teoria em segundo plano (UAPRASERT, N. *et al.*, 2021).

Em contrapartida, acredita-se na teoria de que o quadro clínico de infecção sistêmica desencadeada pelo covid-19 causa alterações homeostáticas colossais, equivalente a um quadro de sepse, com isso, a ISTH propôs um score de coagulopatia induzida por sepse (SIC) para identificar pacientes com disfunção orgânica associada à sepse e coagulopatia, dessa forma relacionando as alterações homeostáticas com o desenvolvimento dessas coagulopatias (UAPRASERT, N. *et al.*, 2021).

Visto isso, sabe-se que a desorganização hemostática causada pelo quadro de inflamação sistêmica decorrente da infecção viral, produz uma resposta imunológica que desencadeia a ativação subsequente de fatores de coagulação e liberação de trombina como meio de comunicação entre as vias de amplificação humoral e celular, esse processo ficou conhecido como tromboinflamação ou imunotrombose (CONNORS, J. M. e LEVY, J. H., 2020).

Com isso, o estudo exposto poderá promover a expertise sobre a prevalência do desenvolvimento de coagulopatias na infecção por Covid-19, e através desse instrumento, ampliar o conhecimento das equipes de saúde para realizar o diagnóstico, traçar condutas e precauções adequadas durante a assistência desses pacientes.

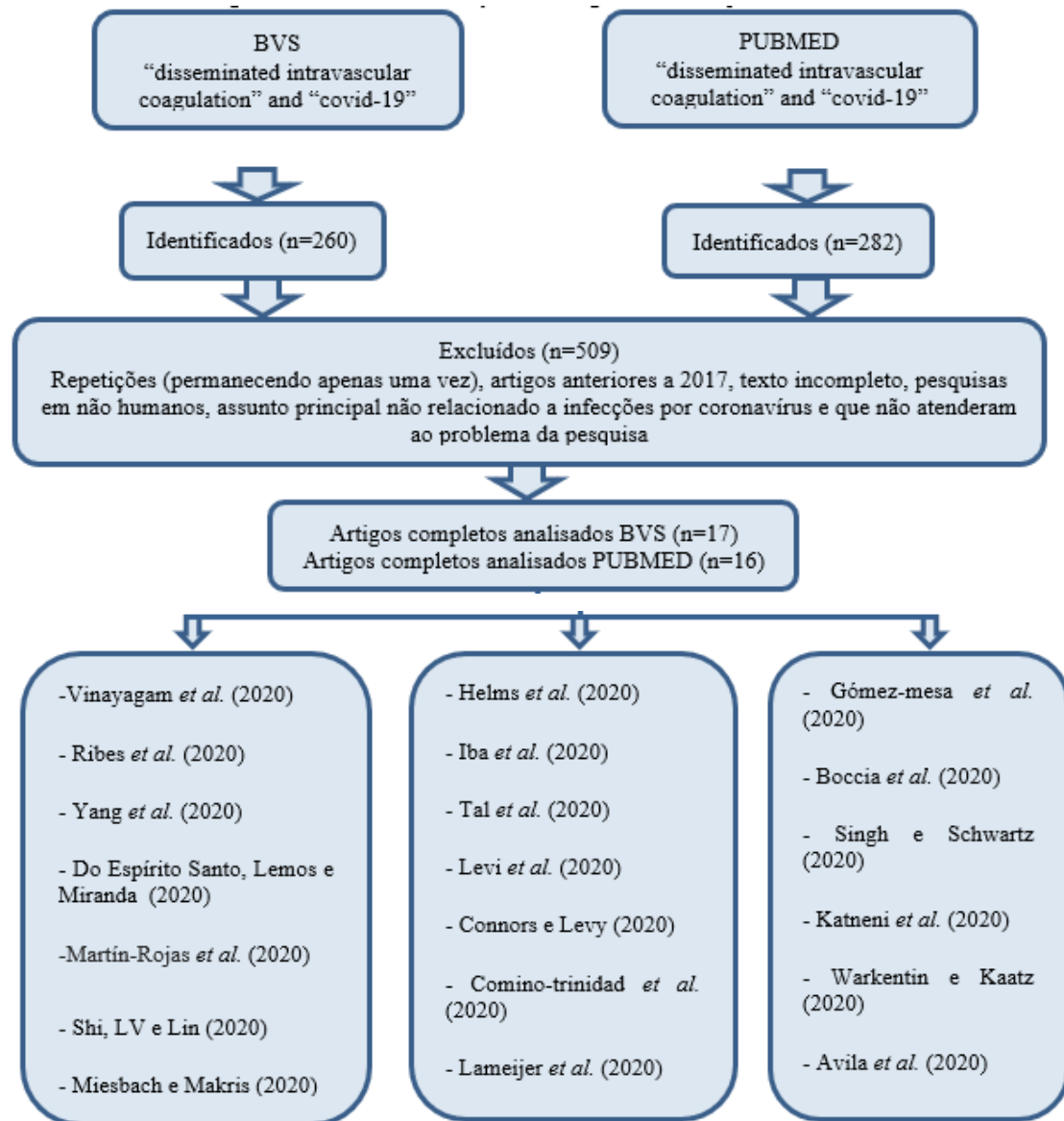
Assim, propõe-se detectar como esses quadros de coagulopatias se desenvolvem e qual a sua incidência nos pacientes infectados por covid-19 em diversos países.

2 MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura (RIL) com o tema “Incidência das coagulopatias na infecção por Covid-19”. A RIL é um método de pesquisa que fornece informações amplas sobre uma determinada questão, e para isso, utiliza como ferramenta uma questão central como embasamento para pesquisas e posterior condensação dos resultados (RIBEIRO O.M.P., 2016). Consiste em um estudo qualitativo em que são adotados critérios bem estabelecidos para uma pesquisa nas bases de dados e, posteriormente, apresentação dos resultados (RIBEIRO O.M.P., et al., 2016; SOUZA A.M. e PEGORARO R.F., 2017). Após a escolha do tema, é essencial definir uma questão de pesquisa, que orienta a predileção dos artigos. Diante disso, foi definida como pergunta da pesquisa: qual a prevalência de coagulopatias na infecção por coronavírus?

Dessa forma, para fazer uma pesquisa dentro dos padrões, foi necessário identificar os descritores usados nas bases de dados para que os artigos corretos estivessem disponíveis. Com isso, foram selecionados dois Descritores Controlados em Ciências da Saúde (DeCS) na língua inglesa: “disseminated intravascular coagulation” e “covid-19”. O operador booleano utilizado foi and com objetivo de relacionar os termos. Na busca dos artigos selecionaram-se os que estavam indexados nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e U.S National Library of Medicine and the National Institutes Health (PUBMED), obtendo-se um total de 260 e 282 artigos, respectivamente. Para a predileção e filtragem dos artigos, foram utilizados os seguintes filtros de inclusão de acordo com a disponibilidade da base de dados: estudos publicados nos últimos 5 anos, texto completo e infecções por coronavírus como assunto principal, na BVS, e estudos realizados com humanos, publicados nos últimos 5 anos, texto completo, no PUBMED, totalizando 120 e 200 artigos, respectivamente. A partir disso, foram usados como critérios de exclusão os artigos alheios à questão norteadora da pesquisa, correspondendo a 17 artigos, na BVS, e 16 artigos, no PUBMED. Sequencialmente, com a obtenção da amostra composta por 33 artigos, foi feita uma leitura de todos os artigos escolhidos para a pesquisa.

Fluxograma 1: Processo de seleção dos artigos sobre o objeto de estudo



Dos 33 artigos selecionados, 48,48% (n=16) estavam disponíveis da base de dados do PUBMED e 51,52% (n=17) na base dados BVS. 91% (n=30) são do ano de 2020 e 9% (n=3) são do ano de 2021. 87,87% (n=29) foram publicados em inglês e 12,13% (n=4) foram publicados em espanhol. 21,21% (n=7) foram publicados nos Estados Unidos, 6% (n=2) na Índia, 6% (n=2) na França, 6% (n=2) na China, 3% (n=1) no Brasil, 9% (n=3) na Espanha, 3% (n=1) na Alemanha, 6% (n=2) na Itália, 3% (n=1) no Marrocos, 6% (n=2) no Reino Unido, 3% (n=1) na França, 6% (n=2) no Japão, 3% (n=1) em Israel, 3% (n=1) na Tailândia, 3% (n=1) na Austrália, 3% (n=1) na Holanda, 3% (n=1) na Grécia, 3% (n=1) na Colômbia, 3% (n=1) na Argentina e 3% (n=1) no México. Por fim, 54,54% (n=18) foram um estudo prognóstico, 3% (n=1) um estudo de caso, 6% (n=2) uma revisão

de literatura, 9% (n=3) uma revisão narrativa, 12,12% (n=4) um estudo de etiologia, 3% (n=1) uma revisão bibliográfica, 3% (n=1) um estudo clínico controlado, 6% (n=2) um relato de caso e 3% (n=1) uma revisão sistemática e metanálise. (*quadro 1*)

Quadro 1: Relação das informações dos artigos com seus principais achados

Autores/Ano	Título do Artigo	Revista	Idioma	País	Método
Vinayagam e Sattu (2020)	SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs.	Life Sciences	Inglês	Índia	Estudo prognóstico
Ribes et al. (2020)	Thromboembolic events and Covid-19	Advances in Biological Regulation	Inglês	França	Estudo prognóstico
Yang et al. (2020)	Focus on coronavirus disease 2019 associated coagulopathy.	Chinese Medical Journal	Inglês	China	Estudo de etiologia
Do Espírito Santo, Lemos e Miranda (2020)	In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe COVID-19.	Journal of Thrombosis and Thrombolysis	Inglês	Brasil	Estudo prognóstico
Martín-Rojas et al. (2020)	COVID-19 coagulopathy: an in-depth analysis of the coagulation system.	European Journal of Haematology	Inglês	Espanha	Estudo prognóstico
Shi, LV e Lin (2020)	Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events.	Journal of molecular and cellular cardiology	Inglês	China	Estudo prognóstico
Miesbach e Makris (2020)	COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation.	Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis	Inglês	Alemanha	Estudo prognóstico
Marietta, Coluccio e Luppi (2020)	COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers.	Internal and emergency medicine	Inglês	Itália	Estudo prognóstico
Srivastava et al. (2020)	COVID-19 infection and Thrombosis.	Clinica Chimica Acta	Inglês	Índia	Revisão bibliográfica
Levi e Thachil (2020)	Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy—Either, Neither, or Both. In: Seminars in thrombosis and hemostasis.	Thieme Medical Publishers	Inglês	Reino Unido	Estudo prognóstico
Al-Samkari et al. (2020)	COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection.	Blood, The Journal of the American Society of Hematology	Inglês	Marrocos	Estudo prognóstico
Helms et al. (2020)	High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study.	Intensive care medicine	Inglês	França	Estudo clínico controlado
Iba et al. (2020)	Coagulopathy of coronavirus disease 2019.	Critical care medicine	Inglês	Japão	Estudo prognóstico
Tal et al. (2020)	Venous thromboembolism complicated with COVID-	Acta haematologica	Inglês	Israel	Estudo de etiologia

	19: what do we know so far?.				
Levi et al. (2020)	Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19.	The Lancet. Haematology	Inglês	Reino Unido	Estudo de prognóstico
Connors e Levy (2020)	COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation.	Blood, The Journal of the American Society of Hematology	Inglês	Estados unidos	Estudo de etiologia
Comino-trinidad et al. (2020)	Coagulación intravascular diseminada como forma de presentación de la enfermedad por coronavirus-19. Caso clínico.	Revista Espanola De Anestesiologia Y Reanimacion	Espanhol	Espanha	Relato de caso
Lameijer et al. (2020)	Severe arterial thromboembolism in patients with Covid-19.	Journal of Critical Care	Inglês	Holanda	Relato de caso
Uaprasert et al. (2021)	Systemic Coagulopathy in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis	Inglês	Tailândia	Revisão sistemática e Meta-Análise
Asakura e Ogawa (2020)	COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation.	International Journal of Hematology	Inglês	Japão	Estudo de etiologia
Kollias et al. (2020)	Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action.	British journal of haematology	Inglês	Grécia	Estudo de prognóstico
Harenberg e Favoloro (2020)	COVID-19: progression of disease and intravascular coagulation—present status and future perspectives.	Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)	Inglês	Austrália	Estudo de prognóstico
Gómez-mesa et al. (2020)	Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19.	Current Problems In Cardiology	Inglês	Colômbia	Estudo de prognóstico
Boccia et al. (2020)	COVID-19 and coagulative axis: review of emerging aspects in a novel disease.	Monaldi Archives for Chest Disease	Inglês	Itália	Estudo de revisão
Singh e Schwartz (2020)	Disseminated intravascular coagulation: A devastating systemic disorder of special concern with COVID-19.	Dermatologic therapy	Inglês	Estados Unidos	Estudo de prognóstico
Katneni et al. (2020)	Coagulopathy and thrombosis as a result of severe COVID-19 infection: a microvascular focus.	Thieme Public Health Emergency Collection	Inglês	Estados Unidos	Estudo de prognóstico
Warkentin e Kaatz (2020)	COVID-19 versus HIT hypercoagulability.	Thrombosis research	Inglês	Estados Unidos	Estudo de prognóstico
Avila et al. (2020)	Thrombotic complications of COVID-19.	The American Journal of Emergency Medicine	Inglês	Estados Unidos	Revisão narrativa

Bray et al. (2020)	Microvascular thrombosis: experimental and clinical implications.	Translational Research	Inglês	Estados Unidos	Revisão narrativa
Castro e Frishman (2021)	Thrombotic complications of COVID-19 infection: a review.	Cardiology in review	Inglês	Estados Unidos	Revisão narrativa
Riveros et al. (2020)	Coagulopathy and COVID-19. Recommendations for a changing reality.	Medicina	Espanhol	Argentina	Revisão da literatura
Comino-Trinidad et al. (2021)	Disseminated intravascular coagulation as a form of presentation of coronavirus-19 disease. Clinical case.	Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)	Espanhol	Espanha	Estudo de caso
Carrilo-Esper et al. (2020)	Alteraciones de la coagulación en la COVID-19.	Cirugía y cirujanos	Espanhol	México	Estudo de prognóstico

Fonte: autoria própria (2021).

Diante dos assuntos enfatizados, as doenças representaram 98,70% da amostra, com destaque para a coagulação intravascular disseminada 32% (n=24). Além disso, trombose também foi citada em 29,30% (n=22), seguido por tromboembolismo venoso 17,30% (n=13), microangiopatia 8% (n=6), embolia pulmonar 6,68% (n=5), tromboembolismo arterial grave 4% (n=3), coagulação intravascular disseminada (CID) e / ou coagulopatia induzida por sepse 1,3% (n=1). O aumento da atividade de Von Willebrand foi citado em 1,3% (n=1) dos artigos. Embora tenha havido equivalência de artigos encontrados para duas ou mais subcategorias, a subcategoria “coagulação intravascular disseminada (CID)” tem uma maior representatividade dentre as publicações selecionadas. (*quadro 2*).

Quadro 2: Divisão dos artigos por assuntos enfatizados

Categorias	Subcategorias	Autores/anos	N	%
Complicações	Embolia pulmonar	Harenberg e Favoloro (2020) Shi, LV e Lin (2020) Miesbach e Makris (2020) Comino-Trinidad et al. (2021) Castro e Frishman (2021)	5	6,68
	Aumento da atividade de Von Willebrand(vWF)	Katneni et al. (2020)	1	1,3
	Microangiopatia	Levi e Thachil (2020) Katneni et al. (2020) Bray et al. (2020) Vinayagam e Sattu (2020) Miesbach e Makris (2020) Gómez-mesa et al. (2020)	6	8

	O tromboembolismo venoso (TEV)	TAL, Shir et al.(2020) Marietta, Coluccio e Luppi (2020) Carrilo-Esper et al. (2020) Riveros et al. (2020) Yang et al. (2020) Vinayagam e Sattu (2020) Miesbach e Makris (2020) Connors e Levy (2020) Comino-Trinidad et al. (2021) Kollias et al. (2020) Bray et al. (2020) Gómez-mesa et al. (2020) Castro e Frishman (2021)	13	17,3
	Trombose	Connors e Levy (2020) Comino-Trinidad et al. (2021) Do Espírito Santo, Lemos e Miranda (2020) Shi, LV e Lin (2020) Miesbach e Makris (2020) Srivastava et al. (2020) Al-Samkari et al. (2020) IBA, Toshiaki et al. (2020) Helms et al. (2020) Levi et al. (2020) Carrilo-Esper et al. (2020) Riveros et al. (2020) Castro e Frishman (2021) Bray et al. (2020) Kollias et al. (2020) Warkentin e Kaatz (2020) Katneni et al. (2020) Harenberg e Favoloro (2020) Boccia et al. (2020) Avila et al. (2020) Asakura e Ogawa (2020) Lameijer et al. (2020)	22	29,3
	Tromboembolismo arterial grave	Riveros et al. (2020) Vinayagam e Sattu (2020) Castro e Frishman (2021)	3	4
	Coagulação intravascular disseminada (CID) e / ou coagulopatia induzida por sepse (CIS)	Uaprasert et al. (2021)	1	1,3
	Coagulação intravascular disseminada (CID)	Vinayagam e Sattu (2020) Yang et al. (2020) Martín-Rojas et al. (2020) Comino-trinidad et al. (2020) Singh e Schwartz (2020) Comino-Trinidad et al. (2021) Carrilo-Esper et al. (2020) Riveros et al. (2020) Warkentin e Kaatz (2020) Boccia et al. (2020)	24	32

		Harenberg e Favoloro (2020) Uaprasert et al. (2021) Yang et al. (2020) Ribes et al. (2020) Shi, LV e Lin (2020) Gómez-mesa et al. (2020) Bray et al. (2020) Srivastava et al. (2020) Levi et al. (2020) Al-Samkari et al. (2020) TAL, Shir et al.(2020) Connors e Levy (2020) Asakura e Ogawa (2020) Lameijer et al. (2020)		
Total			75	100

Fonte: autoria própria (2021).

3 DISCUSSÃO

A COVID-19 é uma infecção inflamatória sistêmica em que a mortalidade é determinada pelo grau de inflamação e coagulação. Portanto, a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento imediato do Tromboembolismo Venoso (TEV) são fundamentais para salvar vidas (CASTRO, R. A.; FRISHMAN, W. H., 2021).

Martín-Rojas, R. M. *et al.*, (2020) ressaltam que foram encontrados parâmetros anormais de coagulação em pacientes infectados com COVID-19. A infecção grave por COVID-19 associa-se a uma coagulopatia de mau prognóstico, sem consumo de fatores de coagulação, como visto na coagulação intravascular disseminada.

De acordo com Bray, M. A. (2020), estados hipercoaguláveis podem ser caracterizados por uma propensão para locais incomuns de trombose. Este estado também é um recurso do COVID-19, em pacientes que desenvolveram eventos trombóticos incomuns, como trombose do seio venoso, trombose da artéria mesentérica, trombose do enxerto aórtico e trombose da veia mesentérica. No entanto, ao contrário da trombocitopenia induzida por heparina (HIT), a trombose da veia adrenal com infarto/hemorragia adrenal secundária não foi relatada no COVID 19.

É perceptível que o padrão de manifestação de COVID-19 pode ocorrer de duas maneiras: pacientes estáveis e instáveis. Nos instáveis, para a detecção da gravidade, são utilizados exames de imagem, no entanto, como são bastante onerosos, pesquisar os níveis de troponina tem sido uma medida eficaz, pois se encontra elevada nesses pacientes, sendo inclusive um possível marcador de lesões miocárdicas. Em pacientes

estáveis, podem ser avaliados inicialmente com um teste de dímero D (TAL, S. *et al.*, 2020).

Tais coagulopatias podem contribuir para a deterioração do sistema respiratório, durante a infecção por COVID-19. Na fase inicial da doença, os níveis de dímero-D e de fibrinogênio estão aumentados, enquanto o tempo de protrombina parcial ativada, o tempo de protrombina e as contagens de plaquetas costumam ser relativamente normais. Níveis aumentados de dímero D em três vezes ao limite superior do normal podem desencadear o rastreamento de tromboembolismo venoso (IBA, T. *et al.*, 2020). Deve-se notar que o grau do aumento no dímero-D não está diretamente correlacionado com a gravidade da condição patológica, pois em muitos estudos foi observado uma grande quantidade de trombo formada no corpo, mas sem haver dissolução, representando a condição mais grave para o corpo, o aumento no dímero-D pode ser leve (ASAKURA, H.; OGAWA, H., 2020). Mesmo assim, a evidência acumulada com o estudo do COVID-19 sugere que o dímero-D pode ser usado não apenas para a previsão de complicações, mas como uma ferramenta de prognóstico para estratificação de risco (KOLLIAS, A. *et al.*, 2020).

Em pacientes hospitalizados por suspeita ou confirmação de COVID-19, um perfil de coagulação deve ser realizado, incluindo dímero-D, tromboplastina parcial, contagem de plaquetas e fibrinogênio. As alterações hemostáticas mais consistentes com COVID-19 são trombocitopenia e elevação do D-dímero, que estão associadas a uma maior requisição de ventilação mecânica, admissão em terapia intensiva e morte (GÓMEZ-MESA, J. E. *et al.*, 2021). Os níveis elevados do dímero-D na apresentação inicial foram preditivos de complicações associadas à coagulação durante a hospitalização, como complicações hemorrágicas, trombóticas, doença crítica e morte, sendo a trombose associada a marcadores inflamatórios, em vez de parâmetros de coagulação. Ensaios clínicos randomizados são necessários para determinar a dose ideal, a tromboprofilaxia e a profilaxia anticoagulante intensificada em pacientes com COVID-19 (AL-SAMKARI, H. *et al.*, 2020).

Esses quadros de COVID-19 que associam a síndrome respiratória com distúrbios trombóticos tendem a desfechos ainda mais graves em pacientes com comorbidades. Tais pacientes apresentam níveis elevados do dímero-D, fibrinogênio e linfopenia, e, sobretudo à nível das plaquetas apresentam uma redução em sua produção primária, e, portanto, diminuição das plaquetas circulantes, bem como sua destruição, condizente com

a trombocitopenia, que contribui para aumento das desordens na coagulação (VINAYAGAM, S.; Sattu, K., 2020).

Miesbach, W. e Makris, M. (2020) relataram presença de coagulopatia em até 50% dos pacientes com manifestações graves de COVID-19, sendo o aumento no dímero-D a alteração mais significativa nos parâmetros de coagulação em tais pacientes, cujos valores crescentes e progressivos podem ser usados como péssimo prognóstico. Também se relatou presença de trombose microvascular pulmonar na insuficiência pulmonar progressiva. Há sugestão de alta incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar em até 40% dos pacientes, apesar do uso de dose padrão de heparina de baixo peso molecular recomendada pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) e pela Sociedade Americana de Hematologia (ASH) na maioria dos casos, sendo também recomendado a redução na liberação de interleucina-6 (IL-6), na melhora do quadro de coagulopatia em pacientes com COVID-19.

É preciso observar que os quadros coagulatorios podem ser vistos como complicação frequente da sepse, fator de piora para o prognóstico do paciente, especificamente nos portadores de COVID-19. Parece haver alguma evidência a favor da alteração dos testes clássicos de coagulação e elevação de produtos de destruição fibrinogênio, o que implica em um aumento na gravidade e mortalidade. (COMINO-TRINIDAD, O. *et al.*, 2021). Outras evidências de parâmetros de coagulação anormais associados a COVID-19 relacionam-se ao tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e aumento de biomarcadores de inflamação, incluindo interleucina-6 (IL-6), taxa de sedimentação de eritrócitos e Proteína C reativa (CONNORS, J. M.; LEVY, J. H., 2020).

Embora muitos pacientes com COVID-19 desenvolvam Coagulação Intravascular Disseminada (CID). Para classificar um paciente COVID-19 como portador de CID é preciso atender aos critérios de classificação da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (LEVI, M. *et al.* 2020). Na CID, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF) desempenham um papel central em casos de sepse e nos depósitos de fibrina que são causados pela geração de trombina dependente do fator de tecido (LAMEIJER, J. R. C. *et al.*, 2020).

Para Avila, J. *et al.* (2020) a CID é sugerida quando há desregulação das vias de coagulação, causando coagulação sistêmica e hemorragia associada à trombocitopenia, produtos de degradação da fibrina elevados, TP prolongado e um nível elevado de fibrinogênio. A CID comumente se apresenta como trombose e hemorragia em diferentes

locais e tem múltiplos estímulos causa e possui uma taxa de mortalidade que varia de 46 a 76%, onde os pacientes com COVID-19 também estão correlacionados com a mortalidade.

A CID está associada a COVID-19 grave e pode ser causada por malignidade, infecção, hipóxia, hipoxemia, trauma, queimaduras, distúrbios vasculares, distúrbios imunológicos, toxinas, doença hepática ou complicações obstétricas como: descolamento prematuro da placenta e embolia do líquido amniótico, causam uma CID autolimitada devido ao vazamento de uma substância semelhante à tromboplastina. O dano endotelial resulta na adesão plaquetária e formação de coágulo de fibrina (SINGH, P.; SCHWARTZ, R. A., 2020). Uma alta incidência de CID diagnosticada pelo dímero-D, fibrinogênio, e os níveis de antitrombina III tornaram-se um foco para a iniciação de terapia anticoagulante em pacientes graves com COVID-19 (KATNENI, U. K., 2020).

Existe o risco de desenvolver TEV em pacientes críticos onde é maior na presença de COVID-19. Além de alterações hemostáticas; imobilidade, estado inflamatório sistêmico, ventilação mecânica e cateteres centrais aumentam o risco de eventos tromboembólicos, enquanto nutricional e hepático alterações variam a produção de fatores de coagulação (GÓMEZ-MESA, J.E. *et al.*, 2021).

Ribes, A. *et al.*, (2020) relaciona a insuficiência respiratória aguda e a coagulopatia sistêmica em pacientes com COVID-19, em que o comprometimento dos pulmões é resultado do tropismo pulmonar, de um estado tromboinflamatório e da produção maciça de citocinas, o que resulta em lesões teciduais que culminam com a insuficiência respiratória aguda e infecção prolongada que pode levar a falência de múltiplos órgãos e morte. O tromboembolismo e a trombocitopenia estão associados ao aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19.

Miesbach, W. e Makris, M. (2020) relataram a sugestão de alta incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar em até 40% dos pacientes, apesar do uso de dose padrão de heparina de baixo peso molecular recomendada pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) e pela Sociedade Americana de Hematologia (ASH) na maioria dos casos, sendo também recomendado a redução na liberação de interleucina-6 (IL-6), na melhora do quadro de coagulopatia em pacientes com COVID-19. Há evidências de uma microangiopatia trombótica localizada, evidenciado por trombose microvascular em pulmões afetados por COVID-19 e conexão entre a coagulação broncoalveolar e a fibrinólise com a patogênese da síndrome do

desconforto respiratório agudo (SDRA), que em pacientes com COVID-19 associa-se a alterações coagulopáticas. (LEVI, M.; THACHIL, J. *et al.*, 2020).

Na fase mais avançada da doença, eventos trombóticos possuem íntima relação com a elevação de fatores como a atividade do fator de Von Willebrand (FVW) e antígeno FVW, bem como o fator VIII. O tempo de protrombina, antitrombina, fibrinogênio e as plaquetas são significativamente maiores em pacientes com COVID-19 (HELMS, J. *et al.*, 2020). Além disso, níveis plasmáticos altos de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-7, fator estimulador de colônia de granulócitos, IP10, MCP-1, MIP-1A, TNF- α e procalcitonina) foram observados em pacientes COVID-19 admitidos em UTI, sugerindo que o efeito da tempestade de citocinas pode estar se desenvolvendo em indivíduos com doença em estágio grave (HARENBERG, J.; FAVALORO, E., 2020).

O uso de trombotrombolítico profilaxia ambulatorial estendida (de 14 a 45 dias) deve ser considerado em pacientes com alto risco de TEV, independente de infecção por COVID-19, e que inclui mobilidade reduzida, eventos tromboembólicos, comorbidades (por exemplo, câncer ativo) e elevado do dímero-D (> 2 vezes o valor normal). A Trombotrombolítico profilaxia é sugerida para pacientes que são colocados em quarentena para COVID-19 leve, mas com comorbidades significativas. Esses pacientes devem ser aconselhados a permanecerem ativos em casa. Assim, o tratamento anticoagulante em pacientes sem coagulopatia significativa tem um risco potencial. Visto isso, anticoagulantes não devem ser estendidos a todos os pacientes com COVID-19 (BOCCIA, M. *et al.*, 2020).

A heparina de baixo peso molecular (ENAXAPARINA) administrada nos estágios iniciais da infecção por SARS-CoV2 podem exercer um efeito positivo, não apenas em termos de prevenção de trombose, mas também redução sistêmica e inflamação pulmonar e limitação da invasão viral. Outras ações não anticoagulantes da heparina incluem seu papel antiviral (modelo experimental) diminuição dos depósitos de colágeno e propriedades antiarrítmicas (modelos animais), bem como modulação da disfunção endotelial, melhora da disfunção microvascular e mitigação da coagulopatia pulmonar (GÓMEZ-MESA, J.E. *et al.*, 2021).

Na perspectiva clínica, a extensão da perturbação dos parâmetros de coagulação em pacientes afetados por pneumonia na COVID-19 grave está associada a um mau prognóstico. Os médicos envolvidos no tratamento de primeira linha dos pacientes com COVID-19 embora tentados a adotar determinados procedimentos, não possuem evidências para lidar com os problemas clínicos diários, não devem poupar esforços em

um processo mais rápido na busca por conhecimentos médicos sobre a fisiopatologia baseada em evidências. Devido a falta de tal conhecimento, há projeções de ensaios clínicos randomizados, comparando a eficácia e a segurança de diferentes doses de heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) em pacientes com COVID-19 (MARIETTA, M.; COLUCCIO, V.; LUPPI, M., 2020), o que pode significar um avanço considerável em termos desse conhecimento.

4 CONCLUSÃO

Portanto, o estudo realizado mostra a prevalência de coagulopatias na infecção por COVID-19 e os principais fatores que mais se alteram em pacientes portadores da doença. Dentre esses fatores destacam-se: o aumento na quantidade de dímero D, trombocitopenia, aumento de citocinas pró-inflamatórias, aumento da atividade do fator de Von Willebrand e elevação dos níveis de fibrinogênio. Além disso, o estudo evidencia medicações que podem ser utilizadas no tratamento, como a heparina de baixo peso molecular na tentativa de prevenir os efeitos trombóticos em decorrência da infecção. Sendo assim, é possível observar que há semelhança na desregulação desses vários fatores em pacientes que apresentam coagulopatias devido a infecção por COVID-19 e a grande importância de monitorá-los para seguir um tratamento adequado, evitando a piora no quadro clínico dos portadores da doença.

REFERÊNCIAS

AL-SAMKARI, H. *et al.* COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 136, n. 4, p. 489-500, 2020.

ASAKURA, H.; OGAWA, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. **International Journal of Hematology**, p. 1-13, 2020.

AVILA, J. *et al.* Thrombotic complications of COVID-19. **The American Journal of Emergency Medicine**, 2020.

BOCCIA, M. *et al.* COVID-19 and coagulative axis: review of emerging aspects in a novel disease. **Monaldi Archives for Chest Disease**, v. 90, n. 2, 2020.

BRAY, M. A. *et al.* Microvascular thrombosis: experimental and clinical implications. **Translational Research**, 2020.

CARRILLO-ESPER, R. *et al.* Alteraciones de la coagulación en la COVID-19. **Cirugía y cirujanos**, v. 88, n. 6, p. 787-793, 2020.

CASTRO, R. A.; FRISHMAN, W. H. Thrombotic complications of COVID-19 infection: a review. **Cardiology in review**, v. 29, n. 1, p. 43-47, 2021.

COMINO-TRINIDAD, O. *et al.* Coagulación intravascular diseminada como forma de presentación de la enfermedad por coronavirus-19. Caso clínico. **Revista Espanola De Anestesiologia Y Reanimacion**, v. 68, n. 1, p. 41-45, 2021.

COMINO-TRINIDAD, O. *et al.* Disseminated intravascular coagulation as a form of presentation of coronavirus-19 disease. Clinical case. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)**, v. 68, n. 1, p. 41-45, 2021.

CONNORS, J. M.; LEVY, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 135, n. 23, p. 2033-2040, 2020.

DO ESPÍRITO SANTO, D. A.; LEMOS, A. C. B.; MIRANDA, C. H. In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe COVID-19. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 50, n. 4, p. 790-794, 2020.

GÓMEZ-MESA, J. E. *et al.* Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. **Current Problems In Cardiology**, [S.L.], v. 46, n. 3, p. 100742, mar. 2021.

HARENBERG, J.; FAVALORO, E. COVID-19: progression of disease and intravascular coagulation—present status and future perspectives. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 1, n. ahead-of-print, 2020.

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.

IBA, T. *et al.* Coagulopathy of coronavirus disease 2019. **Critical care medicine**, 2020.
KATNENI, U. K. *et al.* Coagulopathy and thrombosis as a result of severe COVID-19 infection: a microvascular focus. **Not Peer-Reviewed**, 2020.

KOLLIAS, A. *et al.* Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. **British journal of haematology**, v. 189, n. 5, p. 846-847, 2020.

LAMEIJER, J.R.C. *et al.* Severe arterial thromboembolism in patients with Covid-19. **Journal of Critical Care**, v. 60, p. 106-110, 2020.

LEVI, M.; THACHIL, J. Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy—Either, Neither, or Both. In: Seminars in thrombosis and hemostasis. **Thieme Medical Publishers**, 2020. p. 781-784.

LEVI, M. *et al.* Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. **The Lancet. Haematology**, v. 7, n. 6, p. e438, 2020.

MARIETTA, M.; COLUCCIO, V.; LUPPI, M. COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers. **Internal and emergency medicine**, p. 1-13, 2020.

MARTÍN-ROJAS, R. M. *et al.* COVID-19 coagulopathy: an in-depth analysis of the coagulation system. **European Journal of Haematology**, v. 105, n. 6, p. 741-750, 2020.

MIESBACH, W.; MAKRIS, M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 26, p. 1076029620938149, 2020.

RIBEIRO O.M.P., *et al.* Modelos de prática profissional de enfermagem: revisão integrativa da literatura. **Rev. Enf. Ref.** 2016;4(10):125-133.

RIBES, A. *et al.* Thromboembolic events and Covid-19. **Advances in Biological Regulation**, v. 77, p. 100735, 2020.

RIVEROS, D. *et al.* Coagulopathy and COVID-19. Recommendations for a changing reality. **Medicina**, v. 80, n. 5, p. 505-511, 2020.

SHI, W.; LV, J.; LIN, L.. Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 146, p. 32-40, 2020.

SINGH, P.; SCHWARTZ, R. A. Disseminated intravascular coagulation: A devastating systemic disorder of special concern with COVID-19. **Dermatologic therapy**, p. e14053, 2020.

SOUZA A.M., PEGORARO R.F. O psicólogo na UTI neonatal: revisão integrativa de literatura. **Sau. & Transf. Soc.** 2017;8(1):117-128.

SRIVASTAVA, S. *et al.* COVID-19 infection and Thrombosis. **Clinica Chimica Acta**, v. 510, p. 344-346, 2020.

TAL, S. *et al.* Venous thromboembolism complicated with COVID-19: what do we know so far?. **Acta haematologica**, v. 143, n. 5, p. 417-424, 2020.

UAPRASERT, N. *et al.* Systemic Coagulopathy in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 27, p. 1076029620987629, 2021.

VINAYAGAM, S.; SATTU, K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. **Life Sciences**, p. 118431, 2020.

WARKENTIN, T. E.; KAATZ, S. COVID-19 versus HIT hypercoagulability. **Thrombosis research**, 2020.

YANG, X. *et al.* Focus on coronavirus disease 2019 associated coagulopathy. **Chinese Medical Journal**, v. 133, n. 18, p. 2239, 2020.