

Capítulo 5

O DESAFIO DA HEMOSTASIA DO SÉCULO XXI: TROMBOEMBOLISMO PULMONAR COMO FATOR PROGNÓSTICO DA COVID-19

BEATRIZ RODRIGUES NERI¹
JOÃO PEDRO MARQUES LOBÃO¹
CAMILA BANDEIRA DE SOUSA¹

¹Discente - Medicina da Universidade de Fortaleza

Palavras Chave: COVID-19; Tromboembolismo pulmonar; Coagulopatias.

INTRODUÇÃO

Antes conhecida apenas como uma síndrome gripal, com possível evolução para síndrome respiratória aguda grave, a Covid-19, infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi primeiramente descrita em 2019, na China, espalhando-se rapidamente por todo o país e, posteriormente, por todo o mundo, causando questionamentos na comunidade científica devido ao seu acometimento sistêmico (SOUSA *et al.*, 2021). Assim, foi visto que indivíduos com Covid-19, principalmente em estado crítico, podiam desenvolver diversas apresentações e anormalidades que propiciam um estado de hipercoagulabilidade, levantando dúvidas acerca da avaliação mais apropriada para esses pacientes a fim de prevenir e tratar os eventos trombóticos (CUKER & PEYVANDI, 2022).

Esse cenário foi se tornando mais urgente à medida que se tornou evidente uma íntima ligação do perfil de coagulação e prognóstico dos pacientes, uma vez que esse estado de hipercoagulabilidade é responsável por uma importante morbimortalidade nos pacientes com a doença (ORSI, 2021). Dessa forma, múltiplas opções terapêuticas foram propostas e utilizadas rotineiramente na prática clínica, apesar do baixo nível de evidência (SOUSA *et al.*, 2021).

Nesse contexto, foram observadas taxas significativamente elevadas de tromboembolismo venoso (TEV) nos indivíduos infectados com o SARS-CoV 2, especialmente naqueles internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Assim, a ocorrência de eventos tromboembólicos na Covid-19 deve ser prontamente reconhecida a fim de diminuir a mortalidade da doença. Neste sentido, o objetivo do estudo foi analisar as características do tromboembolismo venoso e suas consequências na Covid-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão (integrativa, sistemática ou narrativa) realizada no período de outubro a novembro, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: “Covid-19” e “Coagulopatias”. Desta busca foram encontrados artigos, 16 posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2020 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo e que não abordavam diretamente a proposta estudada.

Após os critérios de seleção restaram 9 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando as características dos eventos de tromboembolismo venoso e abordagem do paciente com Covid-19 com foco na prevenção e tratamento dos eventos trombóticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A coagulação é composta por três peças-chave: plaquetas, células endoteliais e fatores de coagulação. Nesse contexto, o mecanismo exato de hipercoagulabilidade da Covid-19 ainda não é bem esclarecido, mas existem alguns mecanismos que podem explicá-lo. Diante disso, é válido recordar que a Covid-19 é uma doença infecciosa com curso agudo, capaz de desencadear trombose mesmo com o consumo dos fatores de coagulação, causando uma condição laboratorialmente semelhante à Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). Po-

rém, diferente da clássica CIVD, o quadro hemorrágico é muito raro (BATSCHAUER & JOVITA, 2020).

A entrada do vírus no hospedeiro se dá através dos receptores de angiotensina 2 (ACE-2). A partir do momento que há lesão nas células que expressam esses receptores (células pulmonares e miocárdicas, por exemplo), há uma crescente ação inflamatória, a qual leva a uma maior liberação de citocinas, fator de necrose tumoral e, por conseguinte, uma ação pró-coagulante (CUKER & PEYVANDI, 2022).

A resposta inflamatória inata tem papel de destaque neste processo, quando é abordado o fenômeno da “tempestade de citocinas”. Nesse âmbito, esse fenômeno promove uma maior expressão de fator de *Von Willebrand* e fator tecidual em células endoteliais e macrófagos ativados nos tecidos infectados, desencadeando agregação plaquetária e promovendo a cascata de coagulação. Outrossim, as citocinas pró-inflamatórias executam substancial ação na supressão dos mecanismos fisiológicos de anticoagulação e fibrinólise, inibindo a correta regulação da homeostasia na Covid-19 (CUKER & PEYVANDI, 2022).

Acresça-se, ainda, que a criação de NETs (*neutrophil extracellular traps*), moléculas formadas por proteínas e DNA em formato de rede secretadas por neutrófilos em quadros de inflamação, e DAMPs (*damage-associated molecular patterns*) têm provável participação na formação do papel pró-coagulante da Covid-19, pois a formação de NETs está ligada à gênese de processos trombóticos em veias e artérias (BATSCHAUER & JOVITA, 2020).

Tromboembolismo venoso

A Covid-19 possui um amplo espectro de manifestações clínicas e desfechos, desde pacientes assintomáticos a pacientes graves, com necessidade de internação em UTI (ORSI,

2021). A ocorrência de TEV, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), foi bem comum no início da pandemia, com prevalência maior em pacientes hospitalizados (CUKER & PEYVANDI, 2022). Pacientes com Covid-19 têm maior predisposição à ocorrência de TEV devido à presença de resposta inflamatória exacerbada, hipóxia e imobilização (GOMEZ-MESA *et al.*, 2021). Assim, foram vistas taxas de TEV de 21% nos pacientes que não estavam internados na UTI, e aumentava para 31% entre os pacientes na UTI. Entre os pacientes não internados na UTI, a taxa de trombose venosa profunda (TVP) foi de 20% e a de tromboembolismo pulmonar (TEP) 13%. Já a taxa de tromboembolismo arterial (TEA) foi de 2%. Entre os pacientes internados na UTI, a taxa de tromboembolismo se mostrou maior. 31% apresentaram TEV, com 28% destes apresentando TVP e 19% TEP. Foi visto que a ocorrência de TEA aumenta para 5% entre os pacientes internados (MALAS *et al.*, 2020).

Trombose venosa profunda

Os componentes da Tríade de *Virchow* (lesão endotelial, estase venosa e hipercoagulabilidade) podem ser aplicados no contexto do estado pró-trombótico causado pela Covid-19. Isso pode ser explicado pelo processo infeccioso, por conta de uma resposta imunológica secundária à infecção, que resulta em resposta inflamatória e lesão endotelial (BATSCHAUER & JOVITA, 2020). A lesão endotelial é impulsionada uma vez que a proteína *spike* associada ao SARS-CoV-2 ativa o sistema complemento. A estase é explicada por uma internação longa relacionada à imobilização, sendo por conta de COVID-19 ou qualquer outra condição. Já a hipercoagulabilidade é explicada por mudanças em fatores pró-trombóticos, como: elevação do

fibrinogênio; hiperviscosidade; NET's; micro-partículas pró-trombóticas circulantes; elevação do fator VII (CUKER & PEYVANDI, 2022).

Tromboembolismo pulmonar

O TEP é a principal complicação do quadro de TVP. Quadros prolongados de imobilização, hipóxia favorecem o surgimento da TVP, bem como aumentam o risco de desenvolver TEP. Com o advento da Covid-19, os exames de imagem foram amplamente utilizados para o diagnóstico dessa doença bem como para entender as complicações que essa infecção provoca, em estudo prévio, 100 pacientes positivos para Covid-19 foram submetidos a tomografia computadorizada de tórax, nas quais 23% dos pacientes apresentavam quadros pulmonares embólicos, reforçando a importância da realização desses exames e comprovando a relação que essas duas condições mantêm (PAIVA *et al.*, 2021)

Outro exame amplamente utilizado durante a crise sanitária da pandemia foi o D-dímero, o aumento dele e de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-2 e IL-6, favorecem um estado de hipercoagulabilidade e por conseguinte, o risco para TVP e TEP cresce (RODRIGUES & NUNES, 2021).

Avaliação laboratorial e exames de imagem

Em pacientes hospitalizados com Covid-19 suspeita ou confirmada, é necessário solicitar

exames laboratoriais para avaliação: d-dímero, proteína C reativa (PCR), Tempo de Tromboplastina Parcial ativado (TTPa), Tempo de Protrombina (TP), plaquetas e fibrinogênio. Alterações desses parâmetros podem acontecer dias depois do início dos sintomas ou durante a hospitalização. Por isso, é necessário realizar uma avaliação periódica desses parâmetros em pacientes em estado grave, ou caso houver suspeita clínica de TEV (ORSI *et al.*, 2021).

Exames como ultrassonografia venosa com doppler, angiotomografia de tórax e ecocardiograma devem ser realizados em conjunto com os exames laboratoriais, de acordo com o quadro clínico do paciente, podendo evidenciar sinais diretos ou indiretos de TEV. O diagnóstico de TEV não deve ser baseado somente nos valores de d-dímero, pois trata-se de um exame inespecífico, em que valores alterados são comuns na Covid-19, invalidando esse parâmetro diagnóstico. Por outro lado, um exame de d-dímero normal pode ajudar a descartar TEV em um contexto clínico de impossibilidade de realizar exame de imagem (HANFF, 2020).

Terapia anticoagulante na COVID-19

Na tentativa de reduzir a incidência de TEV nos pacientes hospitalizados com Covid-19 que não possuam contraindicação à anticoagulação, foi estabelecido um protocolo de anticoagulação profilática, que deve ser seguido por no mínimo 6-14 dias, demonstrado a seguir na **Tabela 5.1** (ORSI, 2021).

Tabela 5.1 Esquema de anticoagulação profilática em pacientes hospitalizados com Covid-19

Droga	Dose padrão	Dose pelo peso corporal	Dose pela função renal
Enoxaparina	40 mg SC 1x por dia	IMC 30-39 kg/m ² : 30 mg SC 2x/dia IMC ≥40 kg/m ² : Aumentar 30% da dose 2x/dia	<i>Clearance</i> 15-29 mL/min: 30 mg 1x ao dia <i>Clearance</i> < 15 mL/min: Contraindicação → Considerar HNF
Heparina não fracionada (HNF)	5.000 unidades SC 2x/dia	IMC > 30 kg/m ² : 5.000-7.500 unidades SC de 8/8 horas	-

Fonte: Adaptado de Cuker & Peyvandi, 2022.

Ainda, nos pacientes com TEV diagnosticada ou casos altamente suspeitos, mas sem a possibilidade de confirmação com exames de

imagem, recomenda-se o tratamento anticoagulante, como demonstrada na **Tabela 2** e **Tabela 3** abaixo (CUKER & PEYVANDI, 2022).

Tabela 5.2 Protocolo de anticoagulação em pacientes com TEV diagnosticada ou altamente suspeita

Droga	Dose padrão	Dose pela função renal
Enoxaparina	1 mg/kg SC 2x por dia	<i>Clearance</i> < 30 mL/min: 1 mg/kg por dia
Fondaparinux	< 50 kg: 5 mg SC por dia 50-100 kg: 7,5 mg por dia > 100 kg: 10 mg SC por dia	<i>Clearance</i> < 30 mL/min: Contraindicado

Fonte: Adaptado de Cuker & Peyvandi, 2022.

Tabela 5.3 Protocolo de anticoagulação em pacientes com TEV diagnosticada ou altamente suspeita

Droga	Dose de ataque	Dose de manutenção
Heparina não fracionada (HNF)	80 UI/kg EV	18 UI/kg/h em bomba de infusão EV

Fonte: Adaptado de Cuker & Peyvandi, 2022.

Como já citado, o diagnóstico de TEV não deve ser baseado somente em altos níveis de d-dímero. Assim, até o momento, não há indicação de uso de anticoagulação terapêutica baseado nos níveis de d-dímero (ORSI, 2021).

CONCLUSÃO

Com base na análise da literatura, indivíduos que contraem Covid-19 têm uma maior propensão a eventos tromboembólicos, principalmente aqueles hospitalizados, podendo cursar de forma grave e até letal quando não diagnosticadas precocemente. Por isso, é de suma

importância discutir sobre a relação entre Covid-19 e o estado de hipercoagulabilidade que ela propicia. Assim, medidas de prevenção a esses eventos devem ser adotadas pelos centros de saúde. Portanto, no intuito de realizar o diagnóstico precoce de forma mais ágil para condições trombóticas, é necessária a realização de exames complementares e terapia anticoagulante profilática para pacientes hospitalizados com Covid-19, bem como realização de tratamento otimizado para pacientes que evoluíram com situações vasculares secundárias a infecção pelo SARS-CoV-2, como TVP ou TEP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATSCHAUER, A.P.B. & JOVITA, H.W. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 2, p. 138, 2020.

CUKER, A.C. & PEYVANDI, F. Thrombosis in COVID-19. *UpToDate*, 2022. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/covid-19-hypercoagulability/print>>. Acesso em: 08 nov. 2022.

GOMEZ-MESA, J.E. *et al.* Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current Problems in Cardiology*, v. 46, 100742, 2021.

HANFF, T.C. *et al.* Thrombosis in COVID-19. *American Journal of Hematology*, v. 95, p. 1578, 2020.

MALAS, M.B. *et al.* Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, v. 29, e.100639, 2020.

ORSI, F.A. *et al.* Guidance on Diagnosis, Prevention and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. *Hematology, transfusion and cell therapy*, v. 42, p. 300, 2020.

PAIVA, M. C. *et al.* Aspectos fisiopatológicos e incidência de tromboembolismo pulmonar em pacientes com Covid-19: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal Of Health Review*, v. 4, p. 20449, 2021.

RODRIGUES, B.A. & NUNES, C.P. Covid-19 e tromboembolismo pulmonar. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis*, v. 5, p. 62, 2021.

SOUSA, M.C. *et al.* Covid-19 e trombose. *Brasília Med*, v. 58, p. 1, 2021.