

HIPERCOAGULABILIDADE EM PACIENTES COM SARS-COV-2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.

Anna Karoliny Caldas Batista¹, Thaís Assis Tybel¹, João Paulo

Cola²1- Acadêmicas do curso de Biomedicina.

2- Enfermeiro e Mestre em Saúde Coletiva - Professor Multivix - São Mateus.

RESUMO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), até outubro de 2022 foram registrados mais de 620 milhões de infectados pelo SARS-Cov-2 ao redor do mundo, sendo 6,5 milhões de mortes confirmadas por complicações causadas pela COVID-19. Com o objetivo de avaliar o estado de hipercoagulabilidade em paciente com a doença realizou-se uma revisão sistemática de artigos publicados entre 2019 a 2022, com etapas precisamente operacionalizadas a responder à questão norteadora: "Pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 podem desenvolver estado de hipercoagulabilidade?" utilizando a estratégia PICO. Para a consecução da dimensão bibliográfica da pesquisa foram encontrados 5 artigos que apresentaram conteúdo relevante para compor esta revisão. Foi apresentado em estudos que há sim complicações expressivas no âmbito respiratório e cardiovascular, sendo mais graves por COVID-19 devido ao aumento nos níveis de D-dímero, que reflete a associação do aumento da mortalidade devido ao agravamento da doença. Concluiu-se que a doença causada pelo vírus da SARS-CoV-2 altera as vias de coagulação quando comparados com pacientes saudáveis, onde o paciente pode chegar ao estado de hipercoagulabilidade, podendo levá-lo a uma tromboembolia e por consequência a óbito.

Palavras-chave: Coagulação Sanguínea. SARS-CoV-2. Covid-19.

1. INTRODUÇÃO

Sendo uma doença viral respiratória, a COVID-19 é responsável pela

infecção no trato respiratório baixo, causando uma Síndrome Respiratória Aguda Grave desencadeada pelo vírus (SARS-COV-2). De forma a tratar-se de uma espécie de pneumonia de decorrência viral, comprometendo o funcionamento dos pulmões e conseqüentemente das trocas gasosas responsáveis pela oxigenação do organismo (WANG et al., 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), até outubro de 2022 foram registrados mais de 620 milhões de infectados pelo vírus SARS-Cov-2 ao redor do mundo, sendo 6,5 milhões de mortes confirmadas por complicações causadas pela COVID-19. No Brasil, até outubro de 2022, o número de infectados chegou a mais de 34 milhões de infectados e um total de 687.962 em todo o território brasileiro. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022)

A causa da inflamação ocasionada pela infecção da COVID-19 é associada a variação na coagulação, que ativa a alteração da hemostasia intensificando por conseqüente a cascata de citocinas pró-inflamatórias. Nesse sentido, se faz a ativação do sistema trombolítico pela proteína C. Por conseqüência, ativam as plaquetas na formação de fibrina por meios alternativos, elevando assim a manifestação do fator tecidual nos monócitos (NASCIMENTO et al. 2020).

De forma a compreender melhor essa associação entre a coagulopatia e a infecção por COVID-19, alguns estudos ainda estão em andamento, visando a possibilidade de doenças respiratórias e vasculares estarem intimamente ligadas (MACARI et al., 2020). Buscando assim a reflexão que contribui para o melhor tratamento profilático, elucidando as incidências de eventos vasculares venosos, por meio de revisão bibliográfica, além de ressaltar um marcador prognóstico, em conjunto com alterações sistêmicas ocasionadas pela doença, este estudo possui o objetivo de avaliar o estado de hipercoagulabilidade em paciente com a COVID-19.

2. METODOLOGIA E MÉTODO DA PESQUISA

2.1 Abordagem

Trata-se de uma revisão sistemática de artigos publicados entre 2019 a 2022 com etapas precisamente operacionalizadas a responder à questão norteadora: "Pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 podem desenvolver estado de hipercoagulabilidade? ”.

A pergunta norteadora foi elaborada através da estratégia PICO, acrônimo para Pessoa, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho).

2.2 Estratégia de busca

Foram selecionados descritores a partir do vocabulário controlado para indexação de artigos científicos e outros documentos da área biomédica Descritores em Ciência da Saúde (DeCS/MeSH). Os descritores selecionados foram: Coagulação Sanguínea, SARS-CoV-2, COVID-19 e Incidência.

A busca bibliográfica foi realizada em plataformas indexadas SCIELO e PUBMED com a seguinte sentença de busca com os operadores booleanos “AND” e “OR”: Coagulação Sanguínea AND SARS-CoV-2 AND Covid-19 OR Incidência.

2.3 Estratégia de seleção dos estudos

Todos os artigos encontrados foram incluídos no processo de seleção. O primeiro passo foi a exclusão de artigos duplicados, artigos de revisão, normativas e publicação de orientação e conduta de associações científicas.

Foram incluídos artigos publicados que obedecessem ao recorte temporal de dezembro de 2019 a agosto de 2022, textos na íntegra e nas línguas português, espanhol e inglês. Inicialmente realizou a exclusão pela leitura do título. Os títulos que não possuem SARS-CoV-2 ou Covid-19 foram retirados. Procedeu-se com a análise criteriosa dos resumos dos artigos. Sendo mantidos aqueles que se adequem ao objetivo principal do estudo e a linha conceitual do mesmo. Essas etapas foram realizadas nos meses de agosto e setembro de 2022.

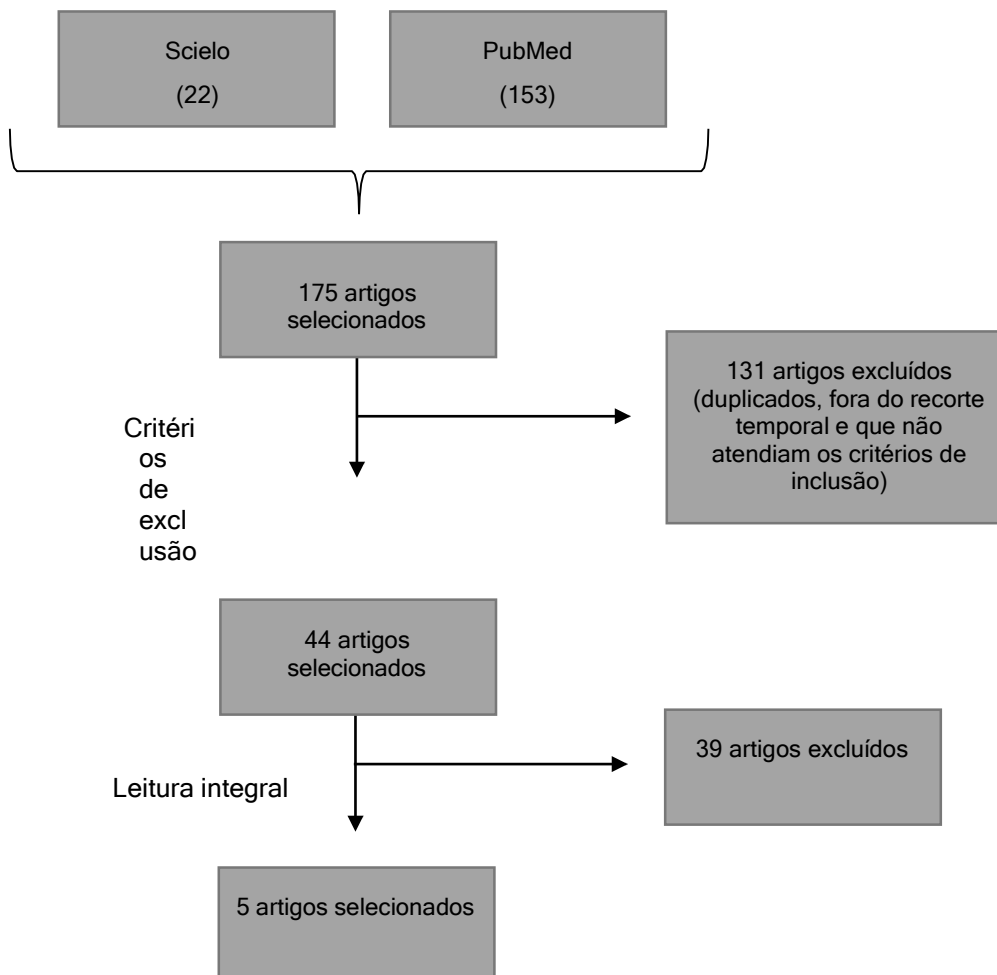
Os artigos selecionados foram organizados para extrações sistemáticas dos dados. Foram estridados os nomes dos principais autores, ano de publicação, limitações, principais resultados, principais conclusões. Os dados foram

apresentados em tabelas bibliográficas.

3. RESULTADOS

Para a consecução da dimensão bibliográfica da pesquisa foram encontrados através da estratégia de seleção detalhada anteriormente 22 artigos no banco de dados da Scielo e 153 na PubMed, com os filtros de inclusão. Ao aplicar os critérios de exclusão, obteve-se 9 artigos na Scielo e 35 na PubMed, sendo assim, 44 referências no total. Após uma leitura integral dos artigos citados, foram selecionados 5 artigos que apresentaram conteúdo relevante para compor esta revisão. (Figura 1)

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos para revisão sistemática da literatura do estado de hipercoagulabilidade em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.



Fonte: Produzido pelos autores

A tabela 1 descreve os principais resultados encontrados nos estudos selecionados para esta revisão. No estudo de Obispo e colaboradores, foi apresentado 5,8% de eventos trombóticos em 61 pacientes de 1.041 que testaram positivo para COVID-19, sendo uma incidência maior entre pacientes com câncer

(9,3%). Esses resultados se assemelham ao estudo de Cunha et al. que descrevem o aumento de 25% de casos de tromboembolismo nos departamentos de Angiologia e Cirurgia Vascular após o início da pandemia da COVID-19, sendo a maioria dos pacientes com alguma comorbidade.

Corroborando com o estudo dos autores supracitados a pesquisa de Seara et al. relatou que a hipóxia em pacientes com quadros agravados de COVID-19 pode estimular a trombose através da hiperviscosidade sanguínea associado ao aumento de chances de Tromboembolismo Venoso (TEV) por conta da imobilização dos pacientes.

A pesquisa realizada por Lyra e colaboradores se assemelha à revisão feita por Hayiroglu onde encontra-se aumento significativo dos níveis de fibrinogênio e D- dímero e mudança nas vias de coagulação entre infectados com a COVID-19, principalmente em pacientes que apresentam um estágio mais grave da doença.

Seara e colaboradores relatam que o uso precoce de heparina de baixo peso molecular (HBPM) em pacientes infectados com SARS-CoV-2 que apresentaram um índice elevado de D-dímero foi indicado por várias sociedades científicas, e foram adotados por vários hospitais e unidades de cuidado intensivo, Cunha et al. também relata que em sua pesquisa evidências demonstraram uma redução significativa na mortalidade em pacientes com D-dímero altamente elevados (>3x limite superior do normal) quando foi utilizada trombopprofilaxia com heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM).

Um achado em comum e relevante que aproxima os estudos selecionados e os tornam semelhantes é que todos recomendam o tratamento trombo-profilático em pacientes internados com Covid-19, independentemente da idade e comorbidade. Uma vez que todos os estudos concluíram que a infecção pela Sars-CoV-2 causam alterações trombóticas clinicamente perceptíveis.

Tabela 1 - Descrição dos artigos para revisão sistemática da literatura do estado de hipercoagulabilidade em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

TÍTULO	AUTORES	ANO	TIPOS DE ESTUDO	RESULTADO
Prevalência de trombose em pacientes com câncer e infecção por SARS-CoV-2	Berta Obispo, Jacobo Rogado, Nuria Muñoz-Rivas et al.	2021	Estudo longitudinal de coorte único em 1.127 pacientes com confirmação de COVID-19 sendo eles 86 com algum tipo de câncer na Enfermaria Geral do Hospital Universitário Infanta Leonor em Madri, Espanha.	Aumento de trombose em pacientes que testaram positivo para COVID-19, sendo uma porcentagem ainda maior em pacientes com câncer.
A atuação da Angiologia e da Cirurgia Vasculiar na pandemia de Covid-19	Bernardo Cunha, Aline Barbosa, Marcos Arêas, Paulo Roberto Prette, Stenio Karlos Alvim e Fernanda de Castro	2020	Revisão Bibliográfica do tipo Narrativa, sem auxílio de plataformas indexadoras. Utilizou-se os seguintes critérios de busca: “Coronavirus and venous thrombosis”, “Coronavirus and thrombosis”, “COVID-19 and venous thrombosis” e “COVID-19 Coronavirus and thrombosis”.	Percebeu-se que a maior parte dos pacientes graves internados por COVID-19 possuem alterações laboratoriais dignas de atenção, como linfopenia, neutrofilia, aumento do tempo de protrombina e elevação dos níveis de D-dímero.
Abordagem da Hemostase e Anticoagulação no Contexto da Infecção por SARS-CoV-2	Teresa Seara, André Caiado, Anabela Rodrigues e Antônio Robalo	2020	Uma pesquisa bibliográfica nas bibliotecas de saúde Pubmed e Medlin, com palavras chaves: Anticoagulantes; Coagulação Sanguínea; COVID-19; Infecções por Coronavírus; Tromboembolia Venosa.	Evidenciou-se que com o risco de complicações trombóticas, coagulopatia e CID nos doentes com COVID-19 recomenda-se a emissão de orientações relativas à monitorização da hemostase e terapêutica anticoagulante que pode beneficiar estes doentes.
Variações de Fibrinogênio e D-dímero e Recomendações de Anticoagulação no Covid-19: revisão de literatura	Mert Ilker Hayiroglu, Tufan Çinar e Ahmet Ilker Tekkesin.	2020	Revisão de Literatura com as bases de dados Pubmed, Embase e Cochrane.	Aumento no resultado do D-dímero em pacientes positivos para COVID-19, com incidência maior para casos mais graves.

Utilidade Clínica de analisadores de ensaio D-Dímero Point-Of-Care para exclusão de tromboembolismo pulmonar em pacientes com COVID-19	Roberto Lyra, Isabelle Souza, Antônio Augusto de Freitas Peregrino, Cássio Maia Pessanha, Isabella Barbosa Meireles, Carlos Roberto Lyra da Silva	2021	Revisão Sistemática	Analisadores Point-of-Care apresentaram sensibilidade 95% e VPN 97% superior ao ensaio Enzyme Linked Immunosorbent Assay com uma média de 95 minutos a menos.
--	---	------	---------------------	---

Fonte: Produzido pelos autores

4. DISCUSSÃO

Na COVID-19 as exacerbações das manifestações clínicas ocorrem após o tempo de incubação viral, cerca do 7^o ao 12^o dia após o surgimento da sintomatologia preliminar. Cerca de 20% precisam de internações com cuidados respiratórios devido a redução da saturação de oxigênio, com comprometimento do funcionamento pulmonar. De forma mais agravada, alguns desses pacientes apresentam ainda um quadro de hipoxemia e infiltrado pulmonar bilateral, registrando taxas de 20-30% de complicações derivadas a nível cardiovascular e 30-50% a nível renal (WANG et al., 2020).

As sequelas no sistema respiratório não são as únicas, de forma que Passos et al. (2020) apresenta em estudos que há sim complicações expressivas no âmbito cardiovascular, sendo mais graves por COVID-19 devido ao aumento nos níveis de D-dímero, que reflete a associação do aumento da mortalidade devido ao agravamento da doença. Isso reflete a distúrbios de coagulação sanguínea, aumentando assim o risco de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos (AVEi), infarto agudo do miocárdio (IAM) e eventos trombóticos nos pacientes que tiveram alta médica após o agravamento da doença.

Observa-se assim nessa patologia a ocorrência de eventos que decorrentes da hipóxia acarretam hipercoagulabilidade e isquemias, comprometendo a

hemostasia do organismo afetado. De forma clínica, a hipótese do uso de anticoagulantes tem se tornado padrão para pacientes graves com COVID-19, promovendo um equilíbrio hemostático, evitando hemorragias, formação de trombos, a nível pulmonar e cerebral (FRANCO, 2020).

Na ativação inadequada da cascata de coagulação durante a infecção por COVID-19, há um aumento de dinamismo pró-coagulante de forma que a inflamação sistêmica alavanca uma disfunção endotelial. Uma oferta reduzida de oxigênio associada a essa alteração hemostática favorece para a formação de um trombo sobre uma placa aterosclerótica já pré-existente instável, tornando-a vulnerável na coronariana (LEVI et al., 2020). Nessas alterações de parâmetros na coagulação, há o favorecimento de mobilização de trombos e níveis elevados de dímeros-D, onde a tromboembolia venosa aumenta o risco e sinais de hipertensão pulmonar ou disfunção ventricular direita. Sendo por fim clínico de prognóstico dos pacientes internados o uso de heparina de baixo peso molecular (HASHEMI et al., 2020).

Após a publicação para o tratamento farmacológico do COVID-19, a Associação de Medicina Intensiva Brasileira, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e a Sociedade Brasileira de Infectologia, onde o uso de heparina é recomendado para fins profiláticos de rotina para tromboembolismo venoso, sendo fraca sua recomendação dose terapêutica (ex.: enoxaparina 1 mg/kg subcutânea (SC) a cada 12 horas), ainda sendo baixo seu nível de evidência (TANG et al., 2020; SBPT, 2020).

A heparina foi capaz de reduzir as alterações conformacionais, onde a heparina foi capacitada a inibir em 40-80% o vírus SARS-COV-2 em células de macacos no estudo de Mycroft-Wesst et al. (2020). A utilização de heparina não fracionada e de baixo peso molecular ainda precisa de mais estudos para que a comprovação de atividade inibitória do vírus seja ativa, tornando-a uma capacidade terapêutica efetiva (MYCROFT-WEST et al., 2020).

5. CONCLUSÃO

Concluimos através dessa revisão sistemática, que a doença causada pelo vírus da SARS-CoV-2 altera as vias de coagulação quando comparados com pacientes saudáveis, levando assim o paciente ao estado de hipercoagulabilidade, uma vez que os trombos causados podem chegar aos pulmões e ao coração, onde o paciente pode ter uma tromboembolia e por consequência, óbito.

Portanto, vemos a necessidade de mais estudos e pesquisas acerca do assunto e da criação de um protocolo de exames laboratoriais para monitoramento dos infectados pela COVID-19 a fim de detectar quaisquer coágulos sanguíneos antes de qualquer agravante.

6. REFERÊNCIAS

CUNHA, B. et al. **A atuação da Angiologia e da Cirurgia Vascular na pandemia de Covid-19**. Rio de Janeiro, 28 de abr. 2020. DOI: 10.1590/0100-6991e-20202595. Acesso: 18 set. 2022.

FRANCO RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina**, Ribeirão Preto. 2001;34:229-237. Disponível em: http://revista.fmrp.usp.br/2001/vol34n3e4/fisiologia_coagulacao.pdf. Acesso em: 16 set. 2022.

HASHEMI, A.; et al. Pharmacotherapy for prevention and management of thrombosis in COVID-19. **Semin Thromb Hemost**. p.1-7, 2020.

HAYIROĞLU, M. İ.; ÇINAR, T.; TEKKEŞIN, A. İ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 6, p. 842-848, jun. 2020.

LEVI, M.; et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. **Lancet Haematol**. v.7, n.6, p.e438-e440, 2020.

LYRA SILVA, R. C.; et al. Utilidade clínica de analisadores de ensaio D-

dímero Point-of-Care para exclusão de tromboembolismo pulmonar em pacientes com COVID-19. **Global Academic Nursing Journal**, [S. l.], v. 1, n. 3, p. e58, 2020. DOI:10.5935/2675-5602.20200058. Disponível em: <https://globalacademicnursing.com/index.php/globacadnurs/article/view/99>.

MACARI et al. Incidência de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com diagnóstico de COVID-19: Uma revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, e24511528273, 2022 (CC BY 4.0). ISSN 2525-3409.

DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i5.28273>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coronavírus Brasil**. Site oficial do governo brasileiro Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 31 de out. 2022.

MYCROFT-WEST CJ; SU D; PAGANI I; RUDD TR; ELLI S; GUIMOND SE et al.

Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparin. *BioRxiv*. 2020. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.066761v2.full.pdf+html>. Acesso em: 20out. 2022.

NASCIMENTO, O. J. M. Complicações neurológicas associadas ao SARS-CoV-2 (COVID-19) no Brasil: Organização do grupo NEUROCOVID-RIO e achados preliminares. **Rev Bras Neurol**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 2, p. 5-9, 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1102903/revista-562-5-9.pdf>. Acesso em: 16 set. 2022.

OBISPO, B. et al. Grupo de Pesquisa em Trombose Leonoral Infanta. Prevalência de trombose em pacientes com câncer e infecção por SARS-CoV-2. **Medicina Clínica** (Edição em Inglês), 159(5), 234-237.

OMS. Coronavirus disease (COVID-19) World Health Organization. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey=>>>. Acesso em: 31 out. 2022.

PASSOS, H. D. et al. Infecção pelo SARS-Cov-2 e Tromboembolismo Pulmonar -Comportamento Pró - Trombótico da COVID-19. **Arq Bras Cardiol, Sergipe**, v. 115,n. 1, p. 142-145, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20200427>.

Acesso em: 18 set. 2022.

SEARA, T. et al. Abordagem da Hemostase e Anticoagulação no Contexto da Infecção Por SARS-CoV-2. **Avanços Recentes**, v. 27, n. 2, p. 181-185, abr. Portugal. 1DC. Disponível: <https://revista.spmi.pt> . DOI: 10.24950/A.Recentes/72/20/2/2020.

TANG N; BAI H; CHEN X; GONG J; LI D; SUN Z. Anticoagulant Treatment Is Associated With Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients With Coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-99. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/>. Acesso em: 15 out. 2022.

WANG D; HU B; HU C; ZHU F; LIU X; ZHANG J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA.** 2020;323(11):1061-69. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>. Acesso em: 16 set. de 2020.