

Uso de anticoagulante em pacientes com SARS COV-2. Quando indicar?

RESUMO

Introdução: Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia de causas desconhecidas surgiu na cidade de Wuhan, China. As apresentações clínicas eram semelhantes a uma pneumonia viral e após análises de sequenciamento de amostras do trato respiratório inferior dos pacientes, indicou-se um novo coronavírus, a qual foi dado o nome de 2019-nCoV (2019 novel coronavirus), um beta coronavírus pertencente à família coronaviridae. Seu nome foi alterado posteriormente para SARS-CoV-2 pela sua semelhança genética com o previamente conhecido SARS-CoV, vírus causador da pandemia de 2002 na China. Nos primeiros meses da pandemia, foi observado que os pacientes infectados pelo Sars-Cov-2 que se agravaram rapidamente, apresentavam dados clínicos e laboratoriais compatíveis com Síndrome de ativação macrofágica (SAM). Essa síndrome é o resultado de uma resposta imune exagerada, na qual a proliferação de células T e ativação excessiva de macrófagos resulta na hipersecreção de citocinas pró inflamatórias (IL 1 beta, IL 6, interferon e TNF alfa) e aumenta a coagulabilidade sanguínea. O estudo objetivou revisar sobre o domínio da patogenia, epidemiologia da COVID-19, sua relação com o desenvolvimento de trombose venosa ou arterial e a necessidade do uso de anticoagulantes como terapia profilática. **Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo e exploratório com abordagem qualitativa e documental, utilizando evidências publicadas em plataformas como: PubMed, Scielo, ScienceDirect, ScienceMag além de livros acadêmicos, enfatizou-se os pontos mais relevantes e ainda pouco discutidos. As perguntas realizadas incluíram as considerações para a prescrição de anticoagulantes como terapia profilática em pacientes infectados por Sars-Cov-2, utilizando como descritores as palavras: COVID-19, trombose, anticoagulante. **Resultados:** Foi comprovado uma forte ligação entre parâmetros anormais de coagulação e mortalidade. 71,4% dos óbitos e 0,6% dos sobreviventes apresentaram evidências de coagulação intravascular disseminada. Um dos estudos acompanhou 27 pacientes, demonstrou que apenas 5 não tiveram dímero D acima de 500 ng/mL. Esses levaram em média 13 dias até o início da terapia anticoagulante, onde receberam heparina em doses personalizadas, com melhores prognósticos. Diante disso, pode-se justificar a administração da Heparina de baixo peso molecular em dose profilática (ampliada, ou não) em todos os pacientes testados positivos, que não apresentem contraindicação para seu uso. **Conclusão:** Com a revisão concluímos que tornou-se essencial as estratégias

terapêuticas com o uso de anticoagulantes para otimizar o quadro dos pacientes infectados. Ainda são necessários mais estudos prospectivos controlados, que abordem a COVID-19 e o aumento da coagulabilidade sanguínea. Tendo em vista as variabilidades internacionais nas medidas preventivas, estratégias diagnósticas e formas de tratamento, percebe-se a importância dos dados obtidos das revisões realizadas, já que, auxiliam no esclarecimento da apresentação da doença e sua relação com o tromboembolismo.

Palavras chaves: Infecções por Coronavírus, 2019-nCoV, SARS-CoV-2, Trombose, Síndrome de Ativação Macrofágica, Heparina de Baixo Peso Molecular, Coagulação Intravascular Disseminada.

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia de causas desconhecidas surgiu na cidade de Wuhan, China. As apresentações clínicas eram semelhantes a uma pneumonia viral e após análises de sequenciamento de amostras do trato respiratório inferior dos pacientes, indicou-se um novo coronavírus, a qual foi dado o nome de 2019-nCoV (2019 novel coronavirus), um beta coronavirus pertencente à família coronaviridae. Seu nome foi alterado posteriormente para SARS-CoV-2 pela sua semelhança genética com o previamente conhecido SARS-CoV, vírus causador da pandemia de 2002 na China, e por também causar a SARA (síndrome da angústia respiratória aguda) nos pacientes infectados.

As primeiras ocorrências da doença denominada como COVID-19 foram relatadas na virada do ano, em 31/12/2019, ocorrendo um aumento drástico de sua incidência a partir desta data. Cientistas acreditam que o vírus Sars-CoV-2, causador da COVID-19, possui como hospedeiros determinadas espécies de morcegos e o pangolim, animais consumidos como alimentos exóticos em algumas regiões da China, criando uma ligação ao mercado de frutos do mar da cidade chinesa e os primeiros pacientes infectados. Em 09/01/2020 a organização mundial da saúde confirmou a circulação do novo coronavírus, e ao decorrer do mês, outros países confirmaram os primeiros casos em seus territórios, assim a OMS declarou em 30/01/2020 a epidemia como uma emergência de saúde pública de âmbito internacional.

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), um dos agravos causados pelo COVID-19 já citados, é uma manifestação da lesão pulmonar aguda (LPA) grave. Sendo assim, a SARA, que é iniciada com a lesão de pneumócitos e do endotélio pulmonar e

que vem acompanhada de ativação endotelial, adesão e extravasamento de neutrófilos culminando no acúmulo de fluido intra-alveolar e formação de membranas hialinas (Robbins capítulo 15), foi definida, de acordo com a Conferência de Consenso Européia-Americana (Artigo da conferência), como uma síndrome de insuficiência respiratória de instalação aguda, caracterizada por infiltrado pulmonar bilateral à radiografia e hipoxemia grave não cardiogênicos.

Entretanto, há relatos de que a SARA apresentada por pacientes com COVID-19, apesar de atender à definição, se apresentam como uma forma atípica da síndrome.

Um estudo de 21 de maio do The New England Journal of Medicine mostrou que os pulmões das vítimas do COVID-19 tinham nove vezes mais coágulos do que aqueles que morreram de gripe causada pelo vírus H1N1 e, em consonância, achados na autópsia de pacientes com COVID-19 evidenciam presença de microtrombos na microvasculatura pulmonar, sugerindo que a incompatibilidade de perfusão de ventilação devida à obstrução capilar pode ser uma característica essencial para a hipoxemia refratária apresentada por eles.

Nos primeiros meses da pandemia, foi observado que os pacientes infectados pelo Sars-Cov-2 que se agravaram rapidamente, apresentavam dados clínicos e laboratoriais compatíveis com Síndrome de ativação macrofágica (SAM). Essa síndrome é o resultado de uma resposta imune exagerada, na qual a proliferação de células T e ativação excessiva de macrófagos resulta na hipersecreção de citocinas pró inflamatórias (IL 1 beta, IL 6, interferon e TNF alfa) e aumenta a coagulabilidade sanguínea.

O dímero D, ferritina e principalmente o fibrinogênio, são os parâmetros para os diagnósticos dos distúrbios de coagulação sanguínea.

O uso de terapias anticoagulantes passa, então, a ser necessário no tratamento dos pacientes com essa comorbidade já que heparinas de baixo peso molecular estão relacionadas com melhores prognósticos, impactando no decréscimo da mortalidade, por diminuição da hipercoagulabilidade sanguínea decorrente da tempestade de citocinas presente na inflamação excessiva da SAM.

Tendo conhecimento do desenvolvimento de trombozes arteriais e venosas em indivíduos infectados pelo Sars-Cov-2, o grupo teve como objetivo a revisão sobre o entendimento da patogenia, epidemiologia, além de determinar os bônus do uso de anticoagulantes orais em pacientes infectados com Sars-Cov-2 que desenvolveram trombose venosa ou arterial possuindo ou não doenças pré-existentes, principalmente aqueles que apresentavam um Dímero D e ferritina elevados, bem como, determinar a

necessidade de prescrição de anticoagulantes como profilaxia a determinados subgrupos de pacientes da doença.

2. MÉTODOS

Foram consultadas publicações nas plataformas PubMed, Scielo, ScienceDirect, ScienceMag, além de livros acadêmicos. Entretanto, existem variabilidades internacional nas medidas preventivas, estratégias de teste confirmatório pelas autoridades locais, a disponibilidade de testes de diagnóstico, acesso aos cuidados e estratégias de tratamento, além de variabilidade nos relatórios de resultados para o COVID-19. Esses problemas influenciam nos casos diagnosticados relatados, e, por sua vez, as taxas de mortalidade por casos.

Dadas as limitações da base de evidências, o grupo responsável pelo presente estudo escolheu pontos que se apresentavam mais relevantes ainda pouco discutidos. As perguntas realizadas incluíram as considerações para a prescrição de anticoagulantes profiláticos ou terapêuticos entre vários subgrupos de pacientes com COVID-19.

3. RESULTADOS

Em linhas gerais, os trabalhos avaliados mostraram uma significativa relação do desenvolvimento de casos trombóticos com complicações do COVID-19. Um dos estudos analisados, que acompanhou 27 pacientes, demonstrou que apenas 5 destes não tiveram um Dímero D acima de 500 ng/mL. O nível médio foi de $1,637 \pm 1.967$ ng/mL. Isso comprova a relação ao possível desenvolvimento de trombos em pacientes com COVID-19. Sendo assim, foi observada melhora na evolução dos quadros pulmonares e trombóticos nos diversos territórios estudados quando houve a prescrição de anticoagulantes para os pacientes infectados, ao acompanhar pacientes hospitalizados com diagnóstico de Covid-19 e que levaram, em média, 13 dias para iniciarem o uso de terapia anticoagulante. Este estudo afirma que os dados encontrados evidenciam que o uso da terapia com heparina em doses personalizadas empregado sistematicamente em todos os pacientes com Covid-19 esteja relacionado com melhores prognósticos.

A síndrome da ativação macrofágica, que é a causa dos eventos trombóticos, é desconhecida. Portanto, não é possível prever quais pacientes vão apresentar esse quadro.

4. DISCUSSÃO

A síndrome de ativação macrofágica, como citado brevemente na introdução, é a consequência de uma resposta imune exacerbada, de etiologia desconhecida. No caso desses pacientes, há uma abundância de linfócitos T, macrófagos e citocinas pró inflamatórias. Além da ativação descontrolada de macrófagos, observa-se também ativação patológica da trombina (enzima presente no plasma que catalisa a conversão do fibrinogênio em fibrina, participando do processo de coagulação sanguínea) causando diversos agravamentos observados, desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar a coagulação intravascular disseminada (CID). Isso é o que chamamos de RITAC (Resposta imune trombótica associada à Covid 19).

Existem critérios específicos de diagnósticos de RITAC, são esses: Pacientes com Covid 19 com sintomas respiratórios que possui um ou mais dos seguintes achados - Dímero D maior que 1.000 ng/mL; ferritina maior que 500 ng/mL; dispneia rápida progressiva; hipoxemia refratária; fenômenos trombóticos e choque.

É de extrema importância científica ressaltar alguns achados da autópsia de pacientes com COVID 19, os quais foram evidenciados com micro trombos em microvasculatura pulmonar, além de uma inflamação que distendeu os vasos sanguíneos. O que sugere que a hipoxemia desses pacientes foi causada pela obstrução capilar.

O que explicaria esses achados, são danos diretos e indiretos às células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos, principalmente nos pulmões. Através dos danos nessas células, a infecção por Sars-Cov-2 faz com que os vasos vazem e haja coagulação do sangue. Esses processos, provocam inflamação em todo o corpo e faz com que o indivíduo fique mais suscetível a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

Esses danos às células endoteliais, expõe a membrana abaixo delas. Uma vez que essa membrana se encontra exposta, desencadeia uma coagulação desenfreada. As células endoteliais e imunológicas recrutam fatores de coagulação e plaquetas adicionais, que contribuem para a formação de coágulos. Esses coágulos degradam-se no biomarcador D-dímero, criando níveis altíssimos. Eventualmente, essa coagulação se espalha por todo o corpo e bloqueia o suprimento de sangue nos órgãos vitais.

Com essa explicação, podemos compreender o motivo da doença afetar pacientes com obesidade e doenças cardiovasculares, já que as células endoteliais destes já estão comprometidas.

Alguns autores observaram que a piora clínica e radiológica dos pacientes foi marcada principalmente pela diminuição expressiva do Fibrinogênio e posteriormente em

casos mais graves o aumento de D-dímero, sugerindo-se uma interação, a qual a inflamação induz a coagulação que, por sua vez, acentua o processo inflamatório.

Baseando-se em tais achados, o *Covid-19 Treatment Guidelines Working Group* sugere o uso de terapias de anticoagulação para todos os pacientes com infecção suspeita ou confirmada (na ausência de contraindicações relativas ou absolutas), tendo sua dose variada de acordo com o valor de D-dímero e o peso corporal.

Pacientes com sepse podem evoluir com coagulação intravascular disseminada (CIVD) devido à intensa ativação da coagulação, com consequentes episódios de trombose microvascular e consumo dos fatores de coagulação. Laboratorialmente, manifesta-se com trombocitopenia, alargamento de TAP (tempo de Atividade da Protrombina) e PTT (Púrpura trombocitopênica trombótica), elevação de D-dímero e queda dos níveis de fibrinogênio.

Em outro estudo, o chinês *Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy*, observou que os indivíduos com SIC ≥ 4 (ou D-dímero > 3.000 ng/mL) que receberam heparina profilática tiveram menores taxas de mortalidade do que aqueles que não receberam a profilaxia. O que mais chamou a atenção foi a intensidade da associação D-dímero e gravidade do quadro nos casos de Covid-19, sugerindo um papel do marcador na estratificação de risco dos pacientes com a infecção: quanto maior o valor do D-dímero, maior é o risco de insuficiência respiratória aguda, de necessidade de internação em CTI e de óbito.

A grande maioria dos estudos revisados indicam que a anticoagulação deve ser iniciada precocemente e mantida até a alta hospitalar. Pacientes com restrição à deambulação ou com persistência do fator de risco após alta devem manter a enoxaparina (porém nas doses expostas no parágrafo anterior) por pelo menos uma semana ou até adequada mobilidade. Importante ressaltar que a evidência de D-dímero persistentemente elevado ou que aumenta progressivamente (> 3.000 ng/mL) com normalização de outros marcadores de fase aguda (como PCR e ferritina) deve levantar a hipótese de tromboembolismo. A anticoagulação é mantida por um período mínimo de 3-6 meses após o diagnóstico do evento, e, durante a atual pandemia, é preferível manter a enoxaparina a fazer cumarínico para evitar que o paciente tenha que ir regularmente ao hospital para controle de INR.

Em relação aos pacientes que já fazem uso de anticoagulantes orais e são diagnosticados com Covid-19, a SETH orienta considerar substituição por heparina de

baixo peso molecular em doses terapêuticas. Se o paciente receber alta hospitalar com antiviral, recomenda-se manter a heparina. O uso de antiagregantes plaquetários não contraindica a profilaxia com heparina. No entanto, deve-se considerar substituição de clopidogrel ou ticagrelor durante tratamento antiviral devido às possíveis interações medicamentosas.

5. CONCLUSÃO

Com a presente revisão concluímos que tornou-se essencial o uso de estratégias terapêuticas com o uso de anticoagulantes para otimizar o quadro dos pacientes infectados, com objetivo de diminuir as internações em CTIs e mortalidade, principalmente nos pacientes que apresentam um D-dímero persistentemente elevado ou que aumenta progressivamente (> 3.000 ng/mL) com normalização de outros marcadores de fase aguda (como PCR e ferritina), que levam a uma hipótese do desenvolvimento tromboembólico.

Tendo em vista as variabilidades internacionais nas medidas preventivas, estratégias diagnósticas e formas de tratamento que ainda existem em relação ao COVID-19, percebe-se a importância dos dados obtidos das revisões realizadas, no qual, auxiliam no esclarecimento da apresentação da doença e sua relação com o tromboembolismo. Ressalta-se também a importância de seguir os protocolos apresentados pelo Ministério da Saúde, dando ênfase principalmente nos marcadores Ferritina e D-dímero.

Entretanto são necessários mais estudos prospectivos controlados, que abordem a COVID-19 e o aumento da coagulabilidade sanguínea, já que muitos aspectos em relação à transmissão, infecção e tratamento da doença ainda permanecem incertos.

6. REFERÊNCIAS:

1. KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N.; Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016;
2. BIKDELI, Behnood; MADHAVAN, Mahesh V.; JIMENEZ, David; CHUICH, Taylor; DREYFUS, Isaac; DRIGGIN, Elissa; NIGOGHOSSIAN, Caroline Der; AGENO, Walter; MADJID, Mohammad; GUO, Yutao. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *Journal Of The American College Of Cardiology*, [S.L.], v. 75, n. 23, p. 2950-2973, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.

3. BERNARD, G R; A ARTIGAS,; BRIGHAM, K L; CARLET, J; FALKE, K; HUDSON, L; LAMY, M; LEGALL, J R; A MORRIS,; SPRAGG, R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine, [S.L.], v. 149, n. 3, p. 818-824, mar. 1994. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.7509706>.
4. RAMOS, Roberta Pulcheri; OTA-ARAKAKI, Jaquelina Sonoe. Trombose e anticoagulação na COVID-19. J. bras. pneumol., São Paulo , v. 46, n. 4, e20200317, 2020 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132020000400101&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 10 set. 2020. Epub 20-Jul-2020. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200317>.
5. PASSOS, Hellen Dutra et al . Infecção pelo SARS-Cov-2 e Tromboembolismo Pulmonar – Comportamento Pró - Trombótico da COVID-19. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo , v. 115, n. 1, p. 142-145, July 2020 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020000800142&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Sept. 2020. Epub Aug 07, 2020. <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20200427>.
6. Negri EM, Piloto BM, Morinaga LK, et al. Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients - a case series. medRxiv – The Preprint Server for Health Sciences. 2020. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20067017>.
7. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 2020;49(0):E009. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193 [published Online First: 2020/03/17]
8. X.H.Yao,T.Y.Li,Z.C.He,Y.F.Ping,H.W.Liu,S.C.Yu,etal.,Apathologicalreportofthree COVID-19casesbyminimallyinvasiveautopsies,Chin.J.Pathol.49(2020)E009, <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-0>
9. Covid Treatment Group. Thromboprophylaxis and anticoagulation in COVID-19 infection. Disponível em: <http://pocketicu.com/wp-content/uploads/2020/03/UK-NHS-Anticoagulation.pdf> . Acesso em: 14 set.2020.
10. ANG, Ning; BAI, Huan; CHEN, Xing; GONG, Jiale; LI, Dengju; SUN, Ziyong. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal Of Thrombosis And Haemostasis,

[S.L.], v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 27 jul. 2020. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>.

11. BIKDELI, Behnood; MADHAVAN, Mahesh V.; JIMENEZ, David; CHUICH, Taylor; DREYFUS, Isaac; DRIGGIN, Elissa; NIGOGHOSSIAN, Caroline Der; AGENO, Walter; MADJID, Mohammad; GUO, Yutao. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *Journal Of The American College Of Cardiology*, [S.L.], v. 75, n. 23, p. 2950-2973, 20 jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
12. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. Disponível em: <https://www.covid-19.seth.es>. Acesso em: 02 ago.2020.
13. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
14. HUANG, Chaolin. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, [S.I.], v. 395, n. 10223, p. 497-506, 20 jun. 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext). Acesso em: 24 jun. 2020.