

## COVID-19 e eventos tromboembólicos

Gabriel Antônio Roberto, Lucas Rossato Pacheco, Marília Rossini Gusmão, Sthefano Atique Gabriel

CEPAM- Centro de Pesquisa Avançada em Medicina. Faculdade de Medicina, UNILAGO União das Faculdades dos Grandes Lagos 15030070 São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

[autor correspondente: SAG sthefanogabriel@yahoo.com.br]

### RESUMO

A doença infecciosa do coronavírus 2019 (COVID-19) constitui uma moléstia ocasionada pelo SARS-CoV-2, um vírus de RNA de fita simples do gênero *Betacoronavirus*. Emergido na China no final do ano de 2019 e se espalhou, posteriormente, para os demais continentes, sendo decretado pela OMS como uma pandemia. Essa doença é responsável por acometer o indivíduo de forma abrupta, ou não, e desencadeia diversas comorbidades que estão relacionadas ao trato respiratório, a distúrbios de coagulação, doenças cardiovasculares e metabólicas. Dentre elas estão: a insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão de difícil controle, obesidade e doenças cardiovasculares por deposição de gordura. Dessas, as complicações relacionadas à trombose arterial e venosa ganham destaque em virtude dos eventos tromboembólicos ocasionados pelo SARS-CoV-2. As complicações trombóticas advindas do estado inflamatório grave, secundário ao vírus, descreve um estado de perturbação da hemostasia, associado à hipercoagulabilidade. Dessa forma, visto que a pandemia continua se espalhando de forma notável, é importante salientar os danos causados pelos distúrbios de coagulação em pacientes acometidos pela COVID-19, adquirindo possíveis formas de diagnóstico e tratamento.

**Palavras-chave:** Tromboembolismo, trombose venosa profunda, hipercoagulabilidade, trombose arterial, trombose venosa, coagulação.

### ABSTRACT

Coronary virus 2019 infectious disease (COVID-19) is an infection caused by SARS-CoV-2, a single-stranded RNA virus of the genus *Betacoronavirus*. It appeared in China at the end of 2019 and later spread to other continents, being declared by the WHO as a pandemic. This disease is responsible for affecting the individual abruptly, or not, and triggering several comorbidities related to the respiratory tract, coagulation disorders, cardiovascular and metabolic diseases. Among them are: congestive heart failure, difficulty to control hypertension, obesity and cardiovascular diseases due to fat deposition. Of these, the complications related to arterial and venous thrombosis, they stand out due to thromboembolic events caused by SARS-CoV-2. The thrombotic complications that result from the severe inflammatory state, secondary to the virus, describes a disturbed state of hemostasis, associated with hypercoagulability. Thus, since a pandemic continues to spread remarkably, it is important to highlight the damage caused by coagulation disorders in patients affected by COVID-19, acquiring possible forms of diagnosis and treatment.

**Key words:** Thromboembolism, deep venous thrombosis, hypercoagulability, arterial thrombosis, venous thrombosis, coagulation.

## INTRODUÇÃO

A COVID-19 constitui uma doença respiratória viral com sintomas graves de síndrome respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2. Pacientes infectados podem desenvolver trombose dos seguimentos arteriais e venosos, devido ao quadro inflamatório exuberante e a fenômenos hematológicos, tais como, ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase sanguínea.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a COVID-19 apresenta diversas implicações cardiovasculares importantes, e os pacientes com doença cardiovascular prévia apresentam maior risco de evoluírem com eventos trombóticos. Os efeitos diretos e/ou indiretos do COVID-19, tais como infecções, tempestade de citocinas (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) e hipóxia constituem fatores de risco para eventos trombóticos, resultando em quadros clínicos graves de coagulação intravascular disseminada (CIVD) <sup>1</sup>.

Neste capítulo, os autores discutem os principais aspectos dos eventos tromboembólicos associados ao COVID-19.

## METODOLOGIA DO ESTUDO

Este é um estudo de revisão da literatura, elaborado a partir de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo, entre março e junho do ano de 2020, durante a pandemia do COVID-19. Após análise minuciosa, foram selecionados 12 artigos para realização desse trabalho. Os descritores utilizados para pesquisa dos artigos foram: "deep venous thrombosis", "COVID-19", "coagulation" e "pulmonary embolism".

## COVID-19 E PARÂMETROS DE HEMOSTASIA

Estudos prévios sugerem que pacientes com COVID-19 podem desenvolver um estado de hipercoagulabilidade, demonstrando

aumento dos níveis séricos de fator VIII, fator de Von Willebrand e fibrinogênio. A hipercoagulabilidade pode contribuir para o desenvolvimento de trombose venosa profunda dos membros inferiores e/ou embolia pulmonar. A origem da hipercoagulabilidade ainda permanece desconhecida; entretanto, acredita-se que ela ocorra devido ao aumento dos fatores pró-coagulantes e à redução dos fatores anticoagulantes presentes no plasma dos pacientes infectados <sup>2</sup>.

As anormalidades hematológicas mais consistentes com COVID-19 incluem: trombocitopenia, a qual pode ser classificada como leve (contagem de plaquetas de 100.000 a 150.000 / mm<sup>3</sup>), moderado (50.000 a 99.000 / mm<sup>3</sup>) e grave (< 50.000 / mm<sup>3</sup>); e níveis aumentados de D-dímero. A gravidade da doença é variável e está associada ao prolongamento do tempo de protrombina (TP), INR e o tempo de trombina (TT); entretanto, o tempo parcial de tromboplastina (TTPa) pode apresentar-se diminuído <sup>1</sup>.

A elevação dos marcadores, tais como, troponina e BNP (peptídeo natriurético cerebral) mostraram-se inespecíficos para eventos trombóticos relacionados especificamente ao COVID-19, uma vez que, também estão associados a outros diagnósticos diferenciais como: lesão miocárdica, função renal comprometida (levando ao acúmulo de troponina), miocardite, embolia pulmonar e infarto do miocárdio <sup>1</sup>.

## DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES COM COVID-19.

Níveis séricos elevados de D-dímero representam um achado comum em pacientes com COVID-19 e, atualmente, não é recomendada investigação de rotina para tromboembolismo venoso (TEV) agudo na ausência de manifestações clínicas ou baixa probabilidade clínica. No entanto, o índice de

suspeita de TEV deve ser alto no caso de sintomas típicos de trombose venosa profunda (TVP), hipoxemia grave ou disfunção aguda e idiopática do ventrículo direito. Pelo fato dos exames de imagem, em alguns casos, se mostrar inespecífico e/ou de difícil acesso, devido ao risco de contaminação ou necessidade de posição prona do paciente, a observação das

alterações laboratoriais para findar o diagnóstico e instituir o tratamento faz-se necessária. O D-dímero negativo em combinação com uma pontuação baixa no score de Wells modificado (Tabela 1) é geralmente suficiente para afastar o diagnóstico de embolia pulmonar (EP)<sup>1,3</sup>.

**Tabela 1: Escore de Wells**

TVP ou TEP prévios	+ 1,5
Frequência Cardíaca >100/min	+ 1,5
Cirurgia Recente ou Imobilização	+ 1,5
Sinais Clínicos de TVP	+ 3
Diagnóstico Alternativo Menos Provável	+ 3
Hemoptise	+ 1
Câncer	+ 1
Baixa Probabilidade	0 – 1
Intermediária Probabilidade	2 - 6
Alta Probabilidade	> 7

Adaptado de: Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015 Nov 3. 163 (9):701-11.

As anormalidades laboratoriais encontradas em pacientes com COVID-19 incluem linfopenia e elevação da lactato desidrogenase e dos marcadores inflamatórios, como proteína C reativa, D-dímero, ferritina e interleucina-6 (IL-6). Os níveis de IL-6 podem se correlacionar com a gravidade da doença e o perfil pró-coagulante. Por outro lado, os níveis de D-dímero >1.500 ng/mL têm uma sensibilidade de 85,0% e especificidade de 88,5% para a detecção de eventos sugestivos de TEV<sup>1,2,4</sup>.

A CIVD é comum em pacientes com doença crítica e o diagnóstico é melhor estabelecido usando a monitoração laboratorial regular da contagem de plaquetas, TP, D-dímero e fibrinogênio. Em pacientes com COVID-19 é importante o acompanhamento para diagnosticar a piora da coagulopatia como

descrito na Figura 1. Dados emergentes apontam que os pacientes infectados apresentam o risco de desenvolver CIVD em aproximadamente 36% dos casos, com piora significativa do quadro clínico e predisposição elevada para fenômenos tromboembólicos agudos<sup>1,4</sup>.

## TRATAMENTO

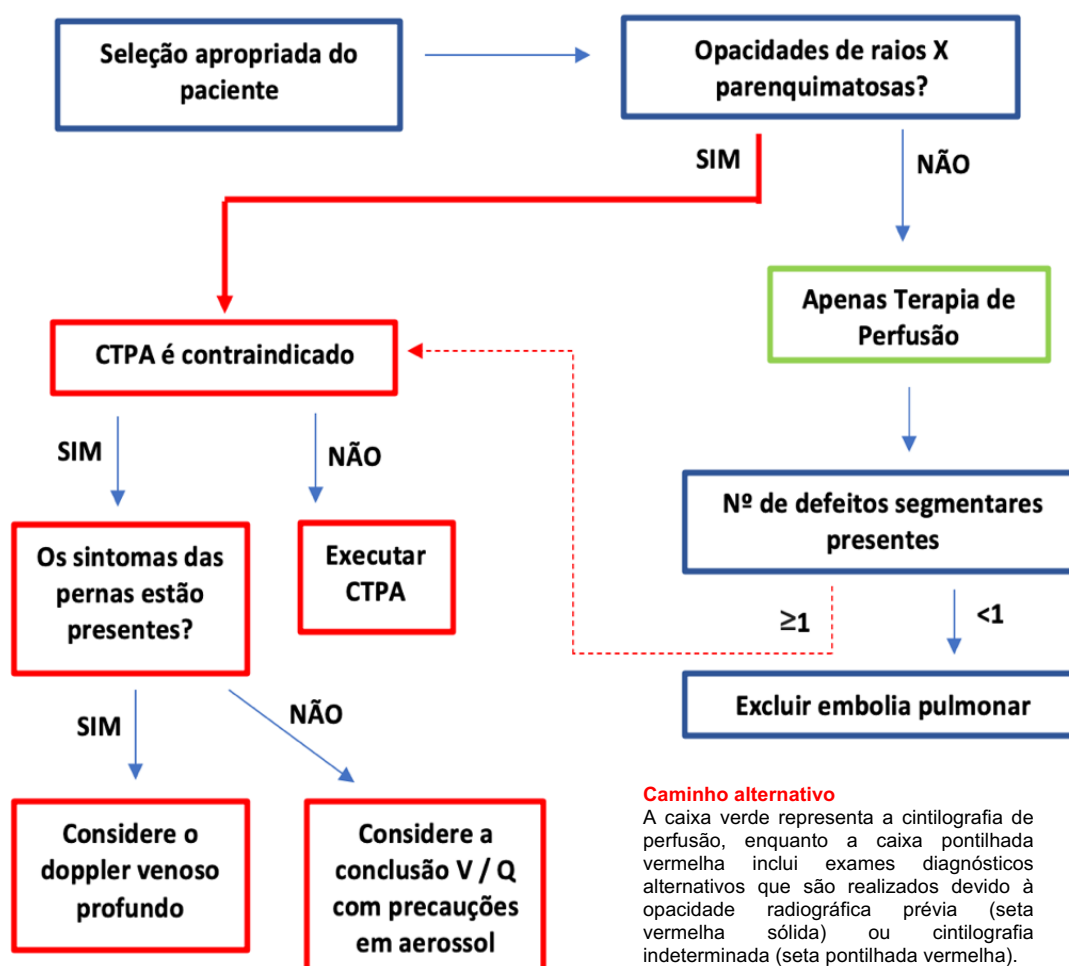
### TERAPIA MÉDICA PARA TROMBOEMBOLISMO VENOSO

A anticoagulação terapêutica constitui a base do tratamento do TEV. A seleção da farmacoterapia a ser instituída requer consideração das comorbidades, tais como, disfunção renal ou hepática, trombocitopenia e

a função do trato gastrointestinal. Em muitos pacientes internados com TEV, o uso de heparina não fracionada (HNF) é preferida, pois

por não haver interações medicamentosas com terapias investigativas da COVID-19<sup>1,4</sup>.

### FLUXOGRAMA PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR



**FIGURA1.** Fluxograma para avaliação pulmonar. (CTPA) Angiografia pulmonar por tomografia computadorizada. (Adaptado de Zuckier et al, 2020)

As preocupações com a HNF incluem o tempo necessário para atingir o TTPa terapêutico e a maior exposição dos profissionais de saúde as coletas frequentes de sangue. Por outro lado, as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) podem ser preferidas

em pacientes que não precisarão de procedimentos invasivos<sup>1,3,4</sup>.

Para pacientes que estão prontos para a alta, é preferível o uso de anticoagulante oral ou HBPM para limitar o contato de pacientes com os serviços de saúde, uma vez que não exigem controle de parâmetros sanguíneos.

## COVID-19 E TERAPIAS DE INTERVENÇÃO PARA TEV

Com base no pré-teste do escore de Wells modificado de embolia pulmonar (EP), pacientes com baixa probabilidade de trombose venosa profunda (TVP) ou EP pelo sistema de pontuação clínica (pontuação  $<2$ ) devem ser tratados com tromboprolaxia. Já aqueles com alto risco (escore  $>2$ ) deve-se considerar anticoagulação com base no risco de sangramento (TEV), ou seja, no paciente de baixo risco de sangramento não intubado, sugere-se anticoagulação terapêutica em dose completa empírica. Nos pacientes críticos entubados é recomendado anticoagulação empírica em doses mais baixas, devido ao risco elevado de sangramento esperado com condições clínicas adversas, como insuficiência renal, CIVD e pneumonite hemorrágica. Para os pacientes de alto risco de sangramento, pode ser indicado um exame de TVP da extremidade inferior se os pacientes atenderem aos critérios clínicos de moderada e alta probabilidade de TVP/TEP (Tabela 2)<sup>3,4,5</sup>.

O uso de filtros de veia cava inferior deve ser evitado. Nos casos de embolia pulmonar recorrente, apesar da anticoagulação, ou TEV clinicamente significativo no cenário de contraindicações absolutas à anticoagulação, a colocação de um filtro de veia cava inferior pode ser considerada.

Mesmo após a colocação do filtro de veia cava, a anticoagulação deve ser retomada assim que possível, e isso geralmente é feito com doses gradualmente crescentes e observação cuidadosa do sangramento. Pacientes hemodinamicamente estáveis de risco intermediário (risco intermediário-baixo ou embolismo pulmonar de risco intermediário) devem ser gerenciadas inicialmente com anticoagulação e monitoramento. Em caso de deterioração adicional, como nos casos de instabilidade hemodinâmica (embolismo pulmonar de alto risco ou embolismo maciço) é indicada fibrinólise sistêmica por cateter (Figura 2)<sup>1,3,4</sup>.

A grande maioria dos pacientes com TVP aguda sintomática deve ser tratado com

anticoagulação, em tratamento domiciliar sempre que possível. Os poucos que podem exigir técnicas endovasculares agudas (fibrinólise local ou embolectomia) incluem aqueles com fleuma ou sintomas verdadeiramente refratários<sup>1</sup>.

## TVP EM EXTREMIDADE SUPERIOR

Dada a baixa morbidade da TVP de extremidade superior na população enferma, não é recomendado o ultrassom duplex de rotina na presença de sintomas clínicos. Se houver baixo risco de sangramento e alta probabilidade de TVP, o paciente deve ser tratado empiricamente.

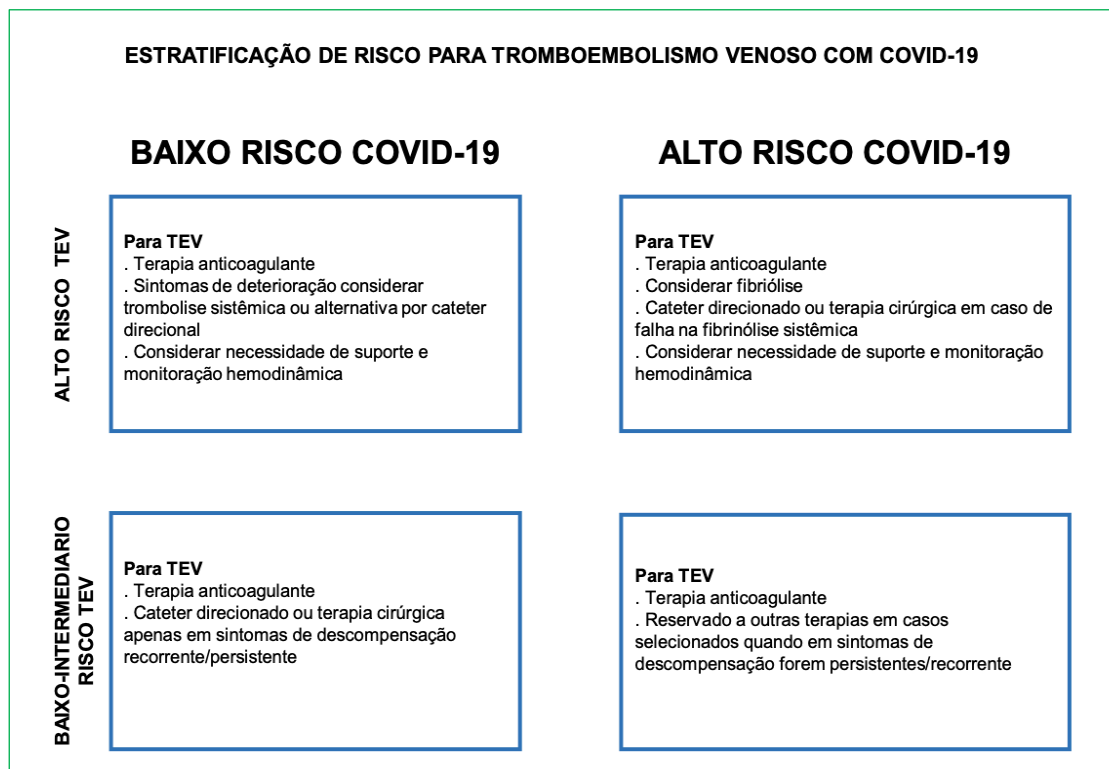
## DOENÇA CRÍTICA COM SARS-COV-2 E MANEJO DE AGENTES ANTITROMBÓTICOS

Distúrbios hemostáticos, imobilidade, estado inflamatório sistêmico, ventilação mecânica e cateteres venosos centrais são eventos que contribuem para maior risco de TEV na UTI, somado a deficiências nutricionais e disfunção hepática que também podem interferir na produção de fatores de coagulação<sup>1,4,5,6</sup>.

A anticoagulação parenteral é recomendada na maioria dos casos em que a terapia anticoagulante é necessária para a doença trombótica conhecida. A HNF pode ser usada na configuração prevista nos procedimentos ou em pacientes com deterioração da função renal. Se não houver procedimentos urgentes, as HBPM constituem uma boa alternativa. Em pacientes que necessitam de circulação extracorpórea, a anticoagulação é frequentemente necessária para manter a perviabilidade do circuito. Cuidados de suporte devem ser abordados para resolver problemas subjacentes (hipóxia ou co-infecção); para resolutividade desses casos considerar a transfusão profilática de plaquetas, plasma fresco congelado, fibrinogênio e concentrado de complexo de protrombina<sup>1,6</sup>.

**Tabela 2: Terapias de intervenção para Tromboembolismo venoso**

Pontuação Wells - baixa <2	Trombopprofilaxia
Pontuação Wells - alta >2	Anticoagulação
Não intubado e baixo risco de sangramento	Anticoagulação terapêutica em dose completa empírica
Críticos intubados e alto risco sangramento	Anticoagulação empírica em doses mais baixas
Sem risco de TEV	Evitar filtro de veia cava
Risco de TEV significativo	Considerar filtro de veia cava
Embolia pulmonar recorrente	Considerar filtro de veia cava
Contraindicações absolutas à anticoagulação	Considerar filtro de veia cava
Estabilidade hemodinâmica	Anticoagulação e monitoramento
Instabilidade hemodinâmica	Fibrinólise sistêmica por cateter
Considerar intervenções com base no pré-teste do escore de Wells modificado de embolia pulmonar	

**FIGURA 2.** Estratificação de risco para tromboembolismo venoso com COVID-19.

Adaptado de Bikdeli et al, 2020



## CIVD E CONSIDERAÇÕES PARA TERAPIA ANTITROMBÓTICA

O primeiro passo é identificar e tratar as condições subjacentes. As superinfecções devem ser tratadas agressivamente. Além de prevenir o TEV, a profilaxia com HBPM pode diminuir a geração de trombina e modificar o curso do CIVD. Antiagregantes plaquetários devem ser descontinuados na maioria dos pacientes com CIVD, a menos que necessário, por exemplo, síndrome coronariana aguda (SCA) recente ou implante de *stent*. Para pacientes com COVID-19 moderado ou grave e uma indicação para terapia antiplaquetária dupla, por exemplo, angioplastia coronariana percutânea (ACP) nos últimos 3 meses ou IAM recente) (Figura 3)<sup>1,4,7</sup>

- Em geral, indica-se terapia antiplaquetária dupla se a contagem de plaquetas for  $\geq 50.000$ ;
- Reduzir para terapia antiplaquetária única se contagem de plaquetas estiver entre  $25.000 \leq$  e  $< 50.000$ ;
- Descontinuar terapia se plaquetas  $< 25.000$ .

### Manejo do sangramento:

Sangramento clinicamente evidente é incomum no cenário de COVID-19. No entanto, quando sangramento ocorre na CIVD associada ao COVID-19 a transfusão de hemoderivados deve ser considerada. Em resumo, as principais indicações de transfusão de elementos sanguíneos são:

- Concentrado de plaquetas para manter a contagem de plaquetas  $> 50 \times 10^9 / L$  em pacientes com CIVD com sangramento ou  $> 20 \times 10^9/L$  naqueles com alto risco de sangramento ou exigindo procedimentos invasivos;
- Plasma congelado fresco (PFC) (15-25 mL/kg) em pacientes com sangramento ativo com razões PT e/ou TTPa ( $> 1,5$  vezes o normal) ou fibrinogênio diminuído ( $< 1,5$  g/L), fibrinogênio - concentrar ou crioprecipitar em pacientes com hipofibrinogenemia grave persistente ( $< 1,5$  g/L), e

- Concentrado de complexo de protrombina (CCP) se a transfusão de (PFC) não for possível.
- O ácido tranexâmico não deve ser usado rotineiramente na CIVD associada ao COVID-19<sup>1,3,6,7</sup>.

## PAPEL PARA ANTICOAGULAÇÃO TERAPÊUTICA EMPÍRICA SEM DIAGNÓSTICO DE TEV.

Tendo em vista os distúrbios hemostáticos, alguns serviços de saúde utilizam doses intermediárias ou dose completa (terapêutica) de anticoagulação por via intravenosa (descartando a dosagem profilática) para cuidados de rotina em pacientes com COVID-19, hipótese esta que possa conferir benefício para prevenir trombose microvascular. No entanto, vale ressaltar que maioria dos painéis da OMS considera que a anticoagulação profilática proporciona melhores resultados (Figura 4)<sup>1,8</sup>.

É possível, mas desconhecido, que o TEV permaneça subdiagnosticado em pacientes com COVID-19. Isso é importante, pois a SDRA em pacientes com COVID-19 é, por si só, uma etiologia potencial para vasoconstrição pulmonar hipóxica, hipertensão pulmonar e insuficiência ventricular direita<sup>1,7,8</sup>.

## ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E PROFILAXIA HOSPITALAR.

Pacientes hospitalizados apresentam risco aumentado de trombose; entretanto, a anticoagulação profilática reduz o risco de eventos trombóticos nesses pacientes.

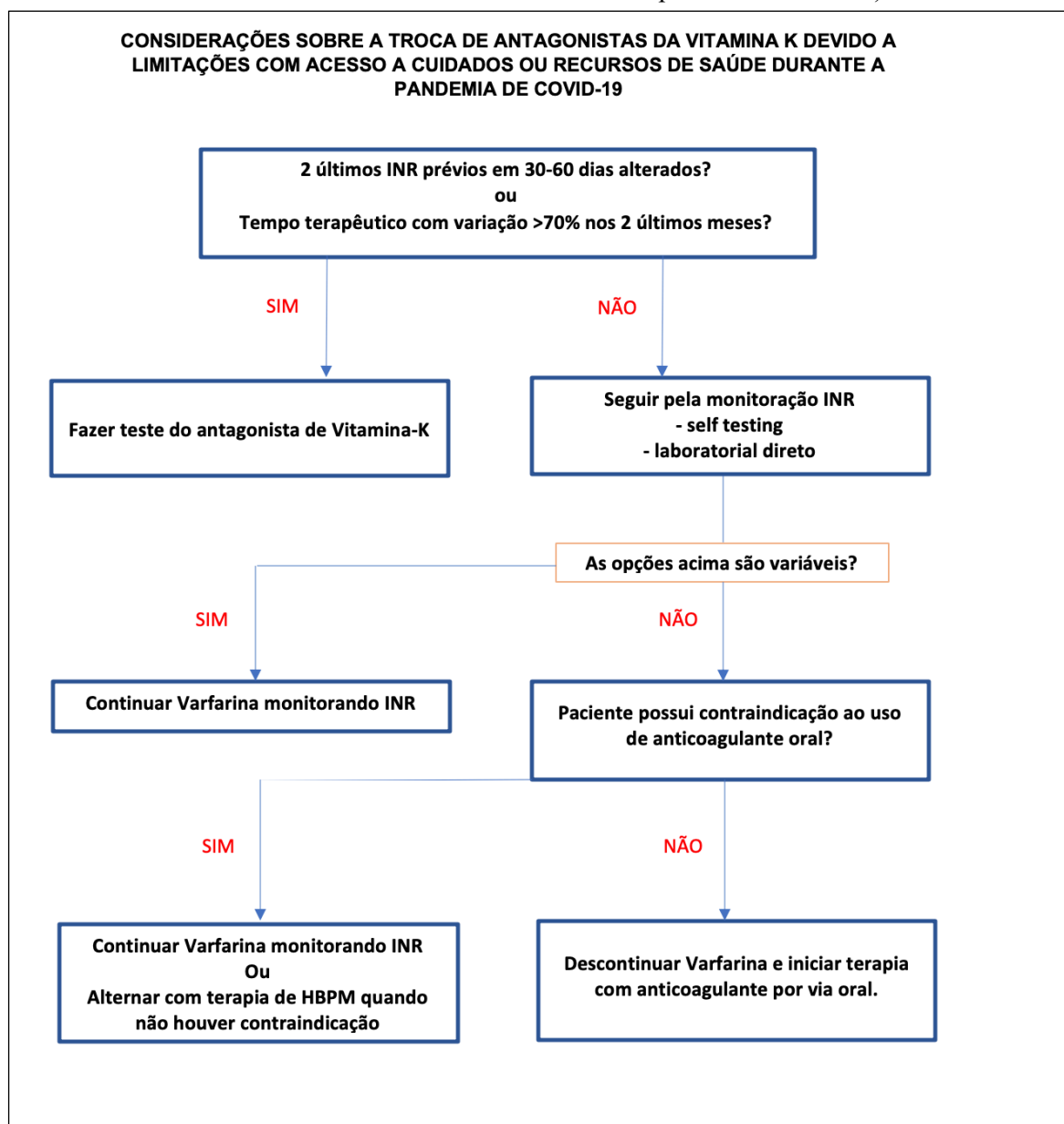
A orientação provisória da OMS recomenda doses profiláticas diárias de heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou duas vezes ao dia de heparina não fracionada subcutânea. E, se profilaxia farmacológica é contraindicada, a indicação alternativa é a profilaxia mecânica intermitente (compressão pneumática) que deve ser considerada em pacientes imobilizados. É necessário garantir que os pacientes recebam todas as doses programadas de profilaxia farmacológica do TEV; seguindo o regime posológico diário. O uso não regular

da profilaxia está associado em piora dos parâmetros clínicos com aumento no risco de TEV<sup>5,7,9</sup>.

#### PROFILAXIA PROLONGADA DO TROMBOEMBOLISMO (PÓS-ALTA)

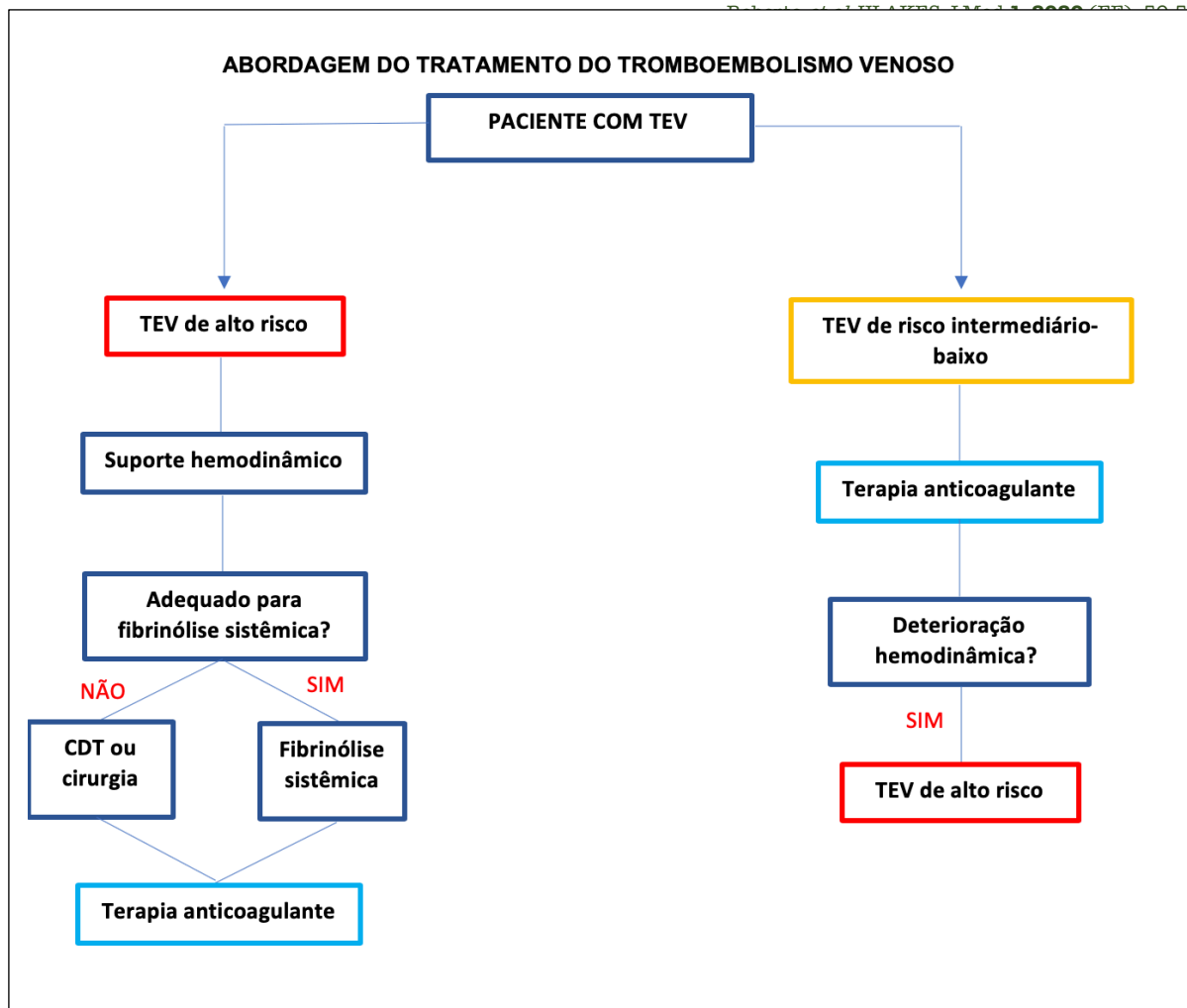
Após a alta hospitalar, a profilaxia prolongada é realizada com o uso de HBPM ou

anticoagulantes orais diretos (ACO) a fim de reduzir o risco de TEV. É necessário empregar estratificação de risco individualizada entre trombóticos e risco hemorrágico, seguido de consideração de profilaxia prolongada (por até 45 dias) para pacientes com risco elevado de TEV (mobilidade reduzida, comorbidades, câncer ativo, D-dímero elevado >2 vezes o nível superior limite normal)<sup>1,3,5,8,11</sup>



**FIGURA 3.** Considerações sobre a troca de antagonistas da Vitamina K devido a limitações com acesso a cuidados ou recursos de Saúde durante a pandemia de COVID-19





**FIGURA 4.** Abordagem do tratamento do tromboembolismo venoso. (TEV): tromboembolismo venoso; (CDT): trombólise direcionada por cateter. Adaptado de Aliyev et al, 2020

## CONCLUSÃO

Recomenda-se trombopprofilaxia de rotina de todos os pacientes hospitalizados com COVID-19, independentemente do escore de risco, sendo esta farmacológica ou mecânica. O uso de Anticoagulantes orais e novos tratamentos hemostáticos oferecem grandes vantagens que são ainda mais óbvias em tempos de crise. A pandemia atual destaca muitos argumentos a favor desses medicamentos e espera-se que tenha um impacto significativo no seu uso a curto e longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E. Lip, G. Y. H. *COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. Journal of the American College of Cardiology.* (2020).
2. Panigada, M., Bottino, N., Tagliabue, P., Grasselli, G., Novembrino, C., Chantarangkul, V., Pesenti, A., Peyvandi, F. e Tripodi, A. Hypercoagulability of COVID - 19 in an Intensive Care Unit. A report of the results of the thromboelastography and other hemostasis parameters. *J Thromb Haemost.* (2020).
3. Obi, A.T., Barnes, G.D., Wakefield, T.W., Brown RVT, S., Eliason, J.L., Arndt, E., Henke, P.K. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 Pandemic, *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* (2020).
4. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P, Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-

CoV and lessons from the past, *Journal of Clinical Virology* (2020).

5. S. Cui, S. Chen, X. Li, et al., Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia, *J Thromb Haemost* (2020).

5. 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):1094-1099.

6. Klok, F.A., Kruip, M.J.H.A, Van der Meer, N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19, *Thrombosis Research* (2020).

7. Hermans C, Lambert C, Impact of the COVID-19 pandemic on therapeutic choices in thrombosis-hemostasis. *J Thromb Haemost* (2020).

8. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015 Nov 3. 163 (9):701-11

9. Aliyev, A., Dumantepe, M., Şırlak, M., Doğancı, S., Polat, A., Aydın, Ü., et al. Management of acute pulmonary embolism during COVID-19 pandemic. *Turk J Vasc Surg* 2021;30(x):i-xiv.

10. Porfidia A, Pola R., Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020 April 15.

11. Zuckier, L.S., Moadel, R.M., Haramati, L.B., Freeman, L. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *J Nucl Med jnumed.120.245571* published ahead of print April 1, 2020.