

**Artigo**

## **Hipercoagulabilidade na COVID-19: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento** Hypercoagulability in COVID-19: Prevention, Diagnosis and Treatment

*Marcia de Sousa Murta<sup>1</sup>*

### **Resumo**

A COVID-19 cursa frequentemente com sinais e sintomas predominantemente respiratórios. A forma mais grave desta doença resulta em uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada, com uma grande liberação de citocinas pró-inflamatórias e um estado de hipercoagulabilidade. Devido à ocorrência frequente de hipercoagulabilidade presente na COVID-19, as medidas preventivas são cada vez mais estudadas, objetivando reduzir os eventos trombóticos e/ou tromboembólicos, os quais têm nítido impacto na morbimortalidade associada.

Descritores: COVID-19, hipercoagulabilidade, resposta inflamatória, tromboembolismo venoso.

### **Abstract**

COVID-19 often leads to predominantly respiratory signs and symptoms. The most severe form of this disease results in an exacerbated systemic inflammatory response, with a large release of pro-inflammatory cytokines and a state of hypercoagulability. Due to the frequent occurrence of hypercoagulability present in COVID-19, preventive measures are increasingly studied, aiming to reduce thrombotic and/or thromboembolic events, which have a clear impact on associated morbidity and mortality.

Keywords: COVID-19, hypercoagulability, inflammatory response, venous thromboembolism.

1. Pneumologista do Instituto de Doenças do Tórax (IDT) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

**Endereço para correspondência:** IDT. Rua Profo Rodolpho Paulo Rocco, 255, Prédio do HUCFF, 1º andar, sala 01D58, Cidade Universitária, Rio de Janeiro (RJ). CEP 21941-913.

**Email:** marciasousamurta@gmail.com

## Introdução

Em dezembro de 2019, em Wuhan (China), foi diagnosticada pela primeira vez uma doença, associada a um vírus, SARS-CoV-2, que desenvolvia no organismo humano uma resposta inflamatória, com sinais e sintomas predominantemente respiratórios, denominada posteriormente de COVID-19<sup>1</sup>.

A fisiopatologia da COVID-19 está relacionada à entrada no epitélio alveolar do SARS-CoV-2 e pela consequente reação imune do hospedeiro a esse vírus<sup>2</sup>. Nas formas mais graves dessa doença, observa-se uma resposta inflamatória sistêmica, com grande liberação de citocinas, condição esta denominada de “tempestade de citocinas”. Essa inflamação pode gerar alterações endoteliais pró-trombóticas. Um estudo envolvendo necrópsia de pacientes com COVID-19 mostrou pulmões com características vasculares específicas, além da presença do vírus no endotélio. A análise histológica revelou trombose com microangiopatia. A presença de trombos nos capilares alveolares foi cerca de nove vezes mais prevalente nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, quando comparado aos pacientes com infecção por influenza vírus<sup>3</sup>.

A hipercoagulabilidade na COVID-19 pode ser caracterizada por um aumento nos níveis do fibrinogênio e do dímero-D, prolongamento no tempo de protrombina (TAP) e no tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa), trombocitopenia leve, além de níveis elevados de níveis de fator VIII e fator de Von Willebrand. Além disto, é possível também observar achados compatíveis com coagulação intravascular disseminada, principalmente nos estados mais avançados de doença<sup>4</sup>.

Dados na literatura citam a relação de dímero-D elevado na COVID-19 com o aumento de mortalidade,<sup>5-8</sup> podendo ser este um marcador prognóstico importante nesta doença. Esta associação pode explicar, em parte, a relação entre a resposta inflamatória e a ativação da coagulação, como já descrito anteriormente.

## Prevenção

Compreendendo um estado de hipercoagulabilidade presente na COVID-19, as medidas preventivas são cada vez mais estudadas nas ações assistenciais, objetivando reduzir os eventos trombóticos e/ou tromboembólicos. A incidência de tromboembolismo venoso (TEV) nos pacientes hospitalizados com COVID-19 varia de 8 a 69%, sendo esta incidência nitidamente maior naqueles que necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>9-15</sup>.

Existe uma recomendação de que todos os indivíduos com diagnóstico de COVID-19 e que necessitem de internação hospitalar, devam receber profilaxia medicamentosa para o TEV, na ausência de contraindicação absoluta ao uso desta medicação<sup>4,16-19</sup>. Esta recomendação surge pelo fato de estes indivíduos apresentarem

mobilidade reduzida pela internação hospitalar, além da infecção viral aguda; não havendo, portanto, uma diretriz formal de se fazer uma estratificação de risco inicial (na admissão) ou no seguimento destes pacientes<sup>18</sup>.

De acordo com a informação de incidência elevada de TEV e de eventos tromboembólicos nos indivíduos com COVID-19, alguns autores recomendam uma dose ajustada de anticoagulação profilática para os pacientes internados em UTI<sup>9,11,12,14,16</sup>. Essa dose ajustada se fundamenta em dados clínicos e laboratoriais que sugerem um risco maior para eventos trombóticos e tromboembólicos, tais como, por exemplo: o índice de massa corpórea (IMC), suplementação de oxigênio, necessidade de suporte ventilatório invasivo ou não invasivo, níveis elevados de dímero-D e de fibrinogênio, diagnóstico de neoplasia maligna e história prévia de doença trombótica. Entretanto, é importante ressaltar que, mesmo em pacientes utilizando uma dose ajustada, os eventos trombóticos e tromboembólicos não deixaram de ser diagnosticados<sup>4</sup>. Um estudo prévio<sup>18</sup> não recomenda o ajuste de dose para a profilaxia de TEV em indivíduos hospitalizados com COVID-19. Essa posição é justificada pela presença, até o momento, de estudos observacionais, contendo pacientes selecionados, dificultando desta forma, uma interpretação mais definitiva e consensual. Já outro estudo,<sup>4</sup> sugere a utilização de dose de anticoagulação profilática, ajustada para peso corporal e função renal, em pacientes obesos, hospitalizados por COVID-19 (tabela 1). Essa dose é baseada no modelo de anticoagulação profilática para os indivíduos obesos, não-COVID-19, já estabelecida<sup>20,21</sup>.

A escolha do anticoagulante deve ser individual, de acordo com a necessidade e a disponibilidade de cada serviço. Sugere-se a enoxaparina por se tratar de um anticoagulante de administração única, diária<sup>4,18</sup>. Já o fondaparinux é um anticoagulante importante nos casos de trombocitopenias induzidas pela heparina<sup>4</sup>. O uso de heparina não-fractionada se destina predominantemente aos indivíduos que apresentem contraindicação ao uso de enoxaparina ou fondaparinux<sup>18</sup>. A tromboprofilaxia mecânica deve ser considerada caso haja uma contraindicação à profilaxia farmacológica<sup>4,18</sup>.

Recomenda-se um regime de tratamento medicamentoso profilático por um período de 1 a 2 semanas, conforme dados relatados previamente<sup>22,23</sup>. Após a alta hospitalar, alguns pacientes podem ser elegíveis para manutenção de esquema profilático medicamentoso: indivíduos com mobilidade reduzida, idade acima de 75 anos, história prévia de TEV, diagnóstico de trombofilia, presença de neoplasia maligna, uso de estrogênio, insuficiência cardíaca ou respiratória<sup>4,18</sup>. Os riscos (principalmente relacionados a efeitos colaterais hemorrágicos dos anticoagulantes) e os benefícios desta conduta devem ser sistematicamente reavaliados<sup>4,18</sup>.

**Tabela 1.** Dose de anticoagulação profilática de acordo com o peso corporal e função renal, para pacientes com COVID-19.

Anticoagulante	Dose padrão	Dose ajustada	Doença renal crônica
Enoxaparina	40mg SC 1x/d	Peso corporal (Kg) 80-99: 40-60mg SC 1x/d ≥ 100: 80mg SC 1x/d IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) 30-39: 40-60mg 1x/d 40-49: 40mg SC 2x/d ≥ 50: 60mg SC 2x/d	Cl Cr (ml/min) 15-29: ↓ 50% da dose < 15: contraindicada
Fondaparinux	2,5mg SC 1x	2,5mg SC 1x/d	Cl Cr (ml/min) 20-29: 2,5mg 48/48h < 20: contraindicado
HNF	5000UI SC 2x/d	Obesos: 5000-7500UI SC 3x/d	Nenhuma mudança

SC: via subcutânea; IMC: índice de massa corpórea; ClCr: *clearance* de creatinina; UI: unidade internacional; HNF: heparina não-fractionada. Obesos: IMC ≥ 30 Kg/m<sup>2</sup>. Adaptado do estudo de Orsi e colaboradores, 2020.

## Diagnóstico

Um estudo retrospectivo com indivíduos internados por COVID-19 revelou que houve uma incidência elevada de coagulopatia nos pacientes que faleceram, incluindo complicações trombóticas, anormalidades nos testes de coagulação, sangramento e falência de múltiplos órgãos<sup>5</sup>. Além disso, a razão aumentada de neutrófilos/linfócito, a trombocitopenia, o aumento do dímero-D e o prolongamento do TAP podem fornecer subsídios para o reconhecimento de um mau prognóstico entre indivíduos com COVID-19<sup>5</sup>.

Alguns autores têm usado a elevação do dímero-D como parte de um escore para identificar os indivíduos com um risco maior de desenvolvimento de TEV<sup>8</sup>. Contudo, não se tem, até o momento, um consenso sobre um ponto de corte específico desse marcador para guiar a anticoagulação na COVID-19<sup>4</sup>. O aumento do dímero-D, assim como outras variáveis, tais como a diminuição da oxigenação, sem achados concomitantes de imagem parenquimatosa pulmonar que justifiquem essas alterações, pode ser um sinal de alerta para um evento tromboembólico e a necessidade, por conseguinte, de busca diagnóstica e consequente tratamento específico.

Evidências crescentes sugerem fortemente que indivíduos com COVID-19 e em estado grave apresentem um risco elevado de trombose (especialmente TEV), mesmo que a profilaxia medicamentosa tenha sido utilizada<sup>9,11-13,15</sup>. Alguns estudos, baseando-se no estado de hipercoagulabilidade na COVID-19, recomendam sistematicamente o rastreio para trombose venosa profunda (TVP), através de ultrassonografia com Doppler venoso de membros inferiores, na admissão dos pacientes na unidade<sup>16</sup> e também de 4-5 dias, após admissão<sup>14</sup>. Estes estudos apresentam metodologias distintas, de modo que se torna inconsistente uma recomendação quanto a sua realização. Entretanto, a investigação se torna imperativa

sempre que existir uma hipoxemia abrupta, associada ou não a alterações hemodinâmicas. Essa investigação poderá ser realizada através da angiotomografia de tórax, na suspeita de tromboembolismo pulmonar (TEP), mas também através da ultrassonografia (avaliação cardiológica e vascular de membros inferiores). Esta última modalidade de investigação, realizada à beira do leito, é extremamente útil nos pacientes com COVID-19, evitando-se a mobilidade hospitalar e diminuindo o risco de contaminação.

## Tratamento

Não existe, até o momento, nenhum ensaio clínico randomizado, que avalie o tratamento para TEV ou TEP na COVID-19<sup>18</sup>. Deste modo, recomenda-se a adoção de tratamento tradicional, instituído em pacientes não-COVID-19<sup>18</sup>.

Em indivíduos com estabilidade hemodinâmica está indicada terapia anticoagulante parenteral inicial, conforme Tabela 2<sup>4</sup>. A terapia trombolítica sistêmica se destina aos casos de hipotensão arterial induzida pelo TEP (pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou sinais de choque obstrutivo secundário ao TEP)<sup>18</sup>. A terapia trombolítica também pode estar indicada nos casos de TEP sem franca hipotensão, mas que evoluem com piora por aumento progressivo da frequência cardíaca, piora na troca gasosa, sinais de choque (por ex.: redução do débito urinário e confusão mental), disfunção progressiva do ventrículo direito ou elevação de marcadores de necrose cardíaca<sup>24</sup>.

A escolha da terapia anticoagulante oral deverá ser realizada posteriormente, baseando-se em alguns fatores, tais como: o custo da medicação, o controle da anticoagulação e ausência de interação medicamentosa com outras medicações que o paciente porventura esteja utilizando. O tempo mínimo para tratamento medicamentoso para TEV ou TEP será de três meses<sup>4,18</sup>.

**Tabela 2.** Recomendações para a terapia anticoagulante parenteral nos indivíduos com COVID-19.

Anticoagulante	Dose padrão	Dose ajustada para peso corporal	Doença renal crônica
Enoxaparina	1mg/Kg SC 2x/d	1mg/Kg SC 2x/d	Cl Cr (ml/min) 15-29: 1mg/Kg SC 1x/d < 15: contraindicada
Fondaparinux	< 50 Kg: 5mg SC 1x/d 50-100 Kg: 7,5mg SC 1x/d	> 100Kg: 10mg SC 1x/d	Cl Cr (ml/min) < 30: contraindicado
HNF	Ataque: 80UI/Kg* Manutenção: 18UI/Kg/h IV*	Ataque: 80UI/Kg* Manutenção: 18UI/Kg/h IV*	Nenhuma mudança

SC: subcutâneo; ClCr: clearance de creatinina; UI: unidade internacional; PTT: tempo de tromboplastina parcial; HNF: heparina não-fractionada. \*Dose ajustada pelo PTT. Adaptado do estudo de Orsi e colaboradores, 2020

## Conclusões

Atualmente não existe um modelo ideal e padronizado para o tratamento do estado de hipercoagulabilidade, a qual se encontra comumente presente na CO-

VID-19. Espera-se, contudo, através de ensaios clínicos em curso, informações que, por ventura, aplicadas na prática clínica, possam mudar a evolução desta doença e, desta forma, diminuir sua mortalidade.

## Referências

- Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, Brito GV, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Rev Bras Ter Intensiva. 2020;32(2):166-96.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. Lancet. 2020;395(10229):1054-62.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Langer F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(2):120-8.
- Orsi FA, De Paula EV, Santos FO, Teruchkin MM, Campêlo DHC, Mello TT, 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 [published online ahead of print, 2020 Jun 13]. Hematol Transfus Cell Ther. 2020;S2531-1379(20)30070-5.
- Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study [published online ahead of print, 2020 Jul 10]. Lancet Haematol. 2020;S2352-3026(20)30217-9.
- Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 May 22]. J Med Virol. 2020;10.1002/jmv.26050.
- 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 [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. JAMA. 2020;323(11):1061-9.
- Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro TE, De Sanctis Y, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. TH Open. 2020;4(1):e59-65.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020;46(6):1089-98.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res. 2020;191:9-14.
- Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. Thromb Res. 2020;191:148-50.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145-7.
- Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. Circulation. 2020;142(2):114-28.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020; 10.1111/jth.14888.
- Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost. 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14869>.
- Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). Blood Transfus. 2020;18(3):167-9.
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020;135(23):2033-40.
- Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Dorschner K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published online ahead of print, 2020 Jun 2]. Chest. 2020;S0012-3692(20)31625-1.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950-73.

20. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S.
21. Ikesaka R, Delluc A, Le Gal G, Carrier M. Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;133(4):682-7.
22. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(11):793-800.
23. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325-9.
24. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-11.