

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA**

**COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA NA
COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

CAXIAS DO SUL

2021

ALAINE BOMBASSARO

**COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA NA
COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão
de curso, da Universidade
de Caxias do Sul, do
curso de Biomedicina, da
Área do Conhecimento
de Ciências da Vida

Orientador Prof.: Me. Liliana Portal Weber

**CAXIAS DO SUL
2021**

LISTA DE QUADROS

Figura 1 - Fluxograma da seleção de artigos utilizados	9
Quadro 1 – Artigos utilizados	9

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CoVs - Coronavírus

CIVD - Coagulação intravascular disseminada

SDRA – Síndrome do desconforto respiratório agudo

ISTH - Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis).

HBPM - Heparina de baixo peso molecular

HNF - heparina não fracionada

CIS – Coagulopatia induzida por sepse

JAAM - Associação Japonesa de Medicina Aguda (Japanese Association for Acute Medicine).

TP – Tempo de protrombina

TTPa - Tempo de tromboplastina parcial ativada

RESUMO

Introdução e objetivos: A nova doença causada por coronavírus (SARS-CoV-2) é a síndrome clínica associada à infecção pelo novo coronavírus (COVID-19) sendo caracterizada por uma síndrome respiratória com um grau variável de gravidade. As complicações respiratórias são a causa mais comum de morte, mas a coagulação intravascular disseminada (CIVD) também se tornou uma doença de grande importância nesse aspecto. Tendo o presente estudo, como objetivo, analisar a associação entre a COVID-19 e a CIVD, abordando para isso, a relação clínica entre eles, através de exames laboratoriais utilizados no diagnóstico e revisar os fármacos mais utilizados para o tratamento da CIVD relacionada à COVID-19. *Metodologia:* Foi utilizada uma revisão da literatura, onde foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Lilacs e Scielo. *Resultados:* Nesta revisão um total de 187 estudos foram identificados, dos quais 8 foram selecionados para esta revisão. Estes estudos relataram achados laboratoriais, e utilizaram alguns escores (CIS, ISTH e JAAM) para o diagnóstico da CIVD. O tratamento com anticoagulantes também foi relatado por alguns autores. *Conclusões:* Alguns dos estudos incluídos nesta revisão apresentaram resultados que contradizem os de outros estudos também incluídos, mas a maioria dos resultados corroboram com a literatura. O uso de anticoagulantes foi relatado por grande parte dos autores, mas muitos não forneceram informações mais precisas, tendo a HBPM como a mais utilizada. Mais estudos práticos e teóricos devem ser feitos e analisados para que se possa ter mais entendimento e orientação sobre o assunto.

Palavras-chave: disseminated intravascular coagulation; covid-19; treatment.

INTRODUÇÃO

A doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 é a síndrome clínica associada à infecção pelo novo coronavírus (COVID-19) sendo caracterizada por uma síndrome respiratória com um grau variável de gravidade, podendo ir de uma doença leve do trato respiratório superior à pneumonia intersticial grave e síndrome respiratória aguda¹. A alta taxa de mortalidade causada por esta infecção viral está, principalmente, associada ao desenvolvimento de síndrome de disfunção progressiva múltipla de órgãos, insuficiência respiratória e coagulopatia generalizada². Pacientes infectados com SARS-CoV-2 podem apresentar uma resposta exacerbada do sistema imune, que causa uma extensa liberação de citocinas em resposta à infecção viral, podendo resultar em uma tempestade de citocinas e sintomas de sepse³. As complicações, em geral, ocorrem entre o 7º e o 12º dia da doença⁴.

A insuficiência respiratória é a causa mais comum de morte, mas a ativação da coagulação acompanhada por reações imunológicas/inflamatórias excessivas, trombose, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e progressão para falência de múltiplos órgãos também são causas de morte⁵.

A resposta inflamatória sistêmica em pacientes com infecção pode resultar em lesão endotelial com conseqüente aumento na geração de trombina e redução da fibrinólise endógena. Esse estado pró-trombótico é denominado coagulopatia induzida pela sepse e precede à CIVD⁴. A CIVD é uma síndrome adquirida caracterizada por ativação dispersa e não controlada de coagulação do sangue levando à formação de fibrina intravascular. Tal condição é associada a diversas entidades clínicas. A CIVD é classicamente manifestada pela ocorrência sincronizada de formação extensa de (micro) coágulos na vasculatura e uma maior propensão hemorrágica⁶. O aumento das alterações laboratoriais e dos sinais clínicos de CIVD em pacientes com COVID-19 indicam o maior risco de desenvolvimento rápido de choque séptico e falência de múltiplos órgãos, o que aumenta significativamente o risco de morte². Os testes laboratoriais para o diagnóstico da CIVD podem ser estratificados de acordo com alguns escores bastante frequentes, como o escore de coagulopatia induzida por sepse (CIS), o escore da International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) que é o um dos mais utilizados e o escore da Japanese Association for Acute Medicine (JAAM).

O tratamento anticoagulante ajuda a prevenir complicações, mantendo um estado de hipocoagulabilidade. Dentre os principais tratamentos utilizados, tem-se as heparinas que potencializam a ação da antitrombina na inibição dos fatores de coagulação⁷. Pacientes com

critérios de gravidade em associação com escore de coagulopatia induzida pela sepse ≥ 4 ou e/ou valores de dímero-D > 6 vezes o limite superior da normalidade, podem se beneficiar da terapia anticoagulante⁴.

Devido ao curto período de tempo que a COVID-19 levou para gerar a maior crise de saúde do século, pouco ainda se sabe sobre ela. No entanto, a falta ou demora de assistência médica pode resultar em altas taxas de óbito, tendo o presente estudo, como objetivo, analisar a associação entre a COVID-19 e a CIVD, abordando para isso, a relação clínica entre eles, através de exames laboratoriais utilizados no diagnóstico e revisar os fármacos mais utilizados para o tratamento da CIVD relacionada à COVID-19.

METODOLOGIA

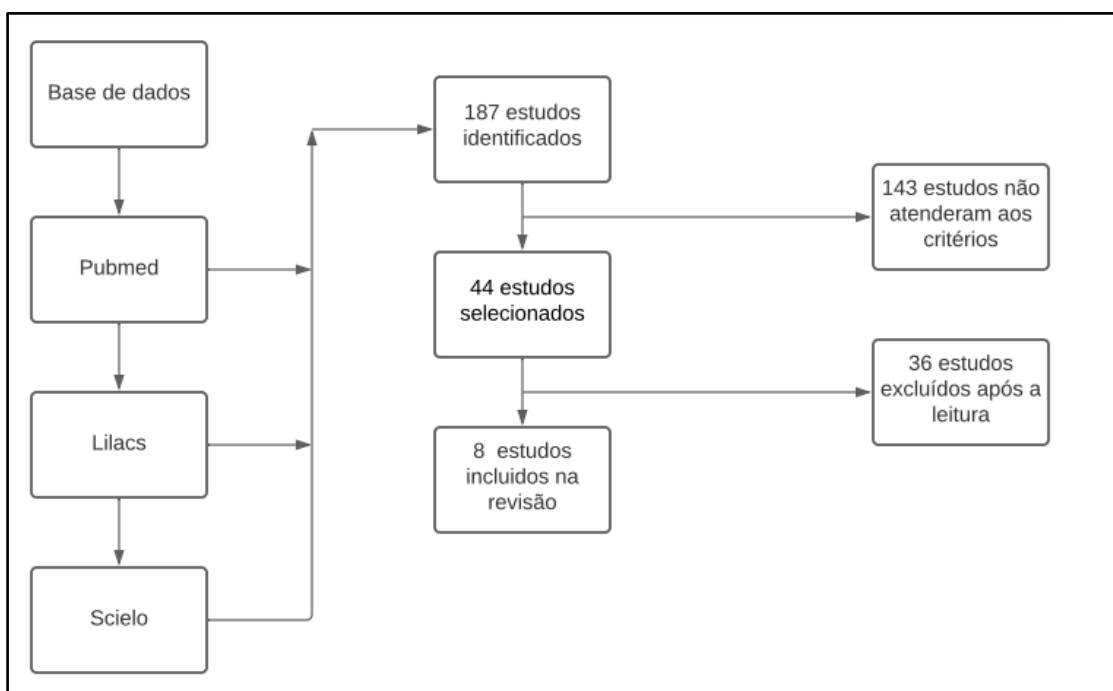
Foi realizada uma revisão da literatura com o levantamento de estudos publicados, com o intuito de selecionar os mais relevantes para a discussão do tema abordado. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Lilacs e Scielo. Para a fase de seleção dos artigos, primeiramente foram avaliados diversos títulos referentes ao tema proposto, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Para uma busca mais eficiente de artigos relacionados ao tema, as palavras-chave utilizadas durante a busca nas bases de dados foram: disseminated intravascular coagulation; covid-19; treatment.

Para que os estudos fossem selecionados, foi necessário que eles atendessem critérios de inclusão e exclusão, que tivessem sido publicados entre janeiro de 2020 e março de 2021 nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Nos critérios de exclusão estiveram os artigos de revisão e estudos que não disponibilizassem o resumo ou, quando se fizesse presente, fosse insuficiente para uma análise primária das informações e artigos que não continham informações suficientes sobre o tema. Os artigos selecionados foram analisados amplamente de modo a confirmar se os mesmos preenchiam os critérios de inclusão descritos acima. Outros artigos com publicações entre 2010 e 2021 foram introduzidos ao longo do desenvolvimento do estudo para que fosse possível realizar um aprofundamento das informações estudadas.

RESULTADOS

Nesta revisão um total de 187 estudos foram identificados, dos quais 8 foram selecionado para esta revisão. O processo de seleção do estudo é mostrado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma da seleção de artigos utilizados.



Fonte: a autora (2021)

As características das amostras, tipos de intervenção e resultados do estudo são mostrados no Quadro 1.

Quadro 1 – Artigos utilizados

Autores	Metodologia	Objetivo	Resultados
Muñoz-Rivas, Nuria et al. (2021)	Estudo de coorte retrospectivo	Analisar as características dos pacientes com uma complicação trombótica confirmada, incluindo parâmetros inflamatórios e hemostáticos.	90% dos pacientes estava sob tratamento com heparina de baixo peso molecular. A coagulação intravascular disseminada era rara.
Chen, Zhaohui et al. (2021)	Estudo de coorte retrospectivo	Descrever de forma sistemática as características e desfechos de pacientes com doença, por coronavírus, grave e crítica de 2019 em Wuhan.	Um curso mais prolongado da doença foi associado a um maior risco de hipoproteïnemia, lesão hepática, trombocitopenia, anemia, CIVD, distúrbios de coagulação, lesão renal aguda e infecção. Notavelmente, a terapia de anticoagulação foi associada a um prognóstico melhor.

Falter, Tanja et al. (2021)	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar por meio de parâmetros de hemostasia, anormalidades hemostáticas desenvolvidas durante a infecção da COVID-19.	65 pacientes com COVID-19 foram investigados, 19 com curso não complicado, 29 com curso complicado e 17 com curso crítico. Entre esses, 9 morreram. Sete pacientes apresentaram CIVD.
Jiang, Tiebin et al. (2021)	Estudo de coorte retrospectivo	Esclarecer os fenômenos trombóticos e o estado de hemostasia em pacientes com COVID-19 com base em estatísticas epidemiológicas combinando autópsia e análise estatística.	A glicose no sangue, TP, TTPa e os níveis de D-dímero em pacientes críticos foram aumentados em comparação com pacientes leves e graves. A pontuação de CIVD também foi alta em pacientes críticos.
Tang, Ning et al. (2020)	Estudo de coorte retrospectivo	Descrever a característica de coagulação em pacientes com pneumonia por coronavírus.	Dos 21 pacientes não sobreviventes, 15 (71,4%) corresponderam ao grau de CIVD. Apenas um (0,6%) sobrevivente atendeu aos critérios CIVD durante a internação.
Liao et al. (2020)	Estudo de coorte retrospectivo	Explorar as características hematológicas e fatores de risco relacionados em pacientes com COVID-19.	Oito não sobreviventes e 12 sobreviventes foram monitorados para avaliar CIVD durante o período de sua internação, de modo que os marcadores laboratoriais de coagulação foram comparados entre os dois grupos. 7 pacientes foram tratados com heparina de baixo peso molecular (HBPM). Destes, 5 fizeram o uso uma vez ao dia, e 2 utilizaram duas vezes ao dia. Um paciente não utilizou nenhum tipo de anticoagulante.
Helms, Julie et al. (2020)	Estudo de coorte prospectivo multicêntrico	Avaliar o risco trombótico em formas graves de infecção por SARS-CoV-2.	A maioria dos pacientes (> 95%) tinha D-dímero e fibrinogênio elevados. Nenhum paciente desenvolveu coagulação intravascular disseminada.
Gerotziapas, Grigoris T et al. (2020)	Estudo de coorte prospectivo	Desenvolver um modelo de avaliação de risco para a identificação precoce de pacientes com COVID-19 hospitalizados em risco de agravamento da doença.	Entre 430 pacientes, 49 se encaixaram na pontuação para CIVD. Todos os pacientes internados no departamento médico convencional ou na UTI receberam rotineiramente tromboprofilaxia com enoxaparina adaptada ao peso corporal.

Fonte: a autora (2021)

Muñoz-Rivas, Nuria et al. (2021) relataram como desfecho secundário, a prevalência de CIVD em pacientes com diagnóstico de episódio trombótico que tinham COVID-19 (1127

pacientes com COVID-19 foram hospitalizados e 80 eventos trombóticos foram diagnosticados em 69 pacientes). O escore da ISTH para CIVD foi utilizado para avaliar os pacientes. O escore ISTH médio na apresentação foi de 1,8 e nenhum paciente apresentou CIVD. Ao considerar o escore ISTH pré-evento (no dia anterior ou no dia do diagnóstico do evento trombótico), o valor médio foi de 2,8. Três pacientes atingiram 4 pontos e apenas 2 preencheram os critérios CIVD (3%), atingindo 5 pontos ou mais⁸.

Chen, Zhaohui et al. (2021) observaram que em um total 753 casos de COVID-19 (493 casos graves, 228 casos críticos e 32 casos moderados) que apresentavam diversas complicações clínicas, 75 (10,4%) apresentavam CIVD, sendo 4 (0,8%) pacientes pertencentes ao grupo de casos graves e 71 (31,1%) pacientes pertencentes ao grupo de casos críticos. Dos 71 pacientes do grupo crítico que tinham CIVD, 67 pacientes (37%) não sobreviveram, e apenas 4 pacientes (8,5%) sobreviveram⁹.

Falter, Tanja et al. (2021) observaram que em 65 pacientes acompanhados, a CIVD estava presente em 7 pacientes (11%), conforme escore da ISTH. Os pacientes com pontuação para CIVD, incluíam apenas quatro pacientes com trombocitopenia (plaquetas $<100 (\times 10^3 /\mu\text{L})$). Os níveis de fibrinogênio foram elevados em todos os sete, ocorrendo em seguida, uma diminuição. No entanto, o fibrinogênio permaneceu $\geq 100 \text{ mg/dL}$ em todos os sete pacientes. A CIVD foi apenas diagnosticada em pacientes do sexo masculino com COVID-19 complicado ou crítico, três pacientes morreram¹⁰.

Jiang, Tiebin et al. (2021) coletaram dados de autópsia de 9 pacientes falecidos e dados clínicos de 407 pacientes em um hospital em Wuhan. Dos 9 pacientes falecidos, 8 corresponderam aos critérios de diagnóstico para CIVD da ISTH (≥ 5 pontos). Três pacientes tinham valores de plaquetas abaixo de $100 (\times 10^3/\mu\text{L})$ as outras 5 pessoas, tinham valores superior a $100 (\times 10^3/\mu\text{L})$. Todos tinham o TP maior que 6 segundos, 2 pessoas tinham valores de D-dímero maior que $5 \mu\text{g/mL}$ e 5 pessoas tinham valores entre 0,5 a $5 \mu\text{g/mL}$. Todos tinham valores de fibrinogênio superior a 1g/L ¹¹.

Jiang, Tiebin et al. (2021) também analisaram os dados clínicos de 407 pacientes (253 pacientes leves, 73 pacientes graves e 81 pacientes críticos). A alta variação de internação hospitalar e outros índices hematológicos nesses 81 pacientes críticos sugeriram fortemente que existiam diferenças entre sobreviventes e não sobreviventes. Os não sobreviventes apresentaram valores inferiores de plaquetas, tempo de protrombina prolongado (TP), níveis elevados de D-dímero e maior pontuação CIVD pela ISTH em comparação com os sobreviventes¹¹.

Tang, Ning et al. (2020) analisaram em seu estudo, 183 pacientes com pneumonia por

coronavírus (162 sobreviventes e 21 não sobreviventes). Dos 21 pacientes não sobreviventes, 15 (71,4%) corresponderam ao grau de CIVD aberta (≥ 5 pontos) pelo ISTH. Em relação aos 162 sobreviventes, apenas um (0,6%) atendeu aos critérios CIVD durante a internação. O autor informou que os não sobreviventes revelaram níveis significativamente mais elevados de D-dímero e produtos de degradação da fibrina, e TP mais longo em comparação com os sobreviventes na admissão. No final da hospitalização, os níveis de fibrinogênio e da atividade de antitrombina também foram significativamente mais baixos nos não sobreviventes¹².

Liao et al. (2020) analisaram em seu estudo 380 pacientes internados no hospital com COVID-19. Os autores observaram 8 não sobreviventes e 12 sobreviventes, que tiveram os resultados clínicos e laboratoriais monitorados dinamicamente para avaliar a CIS e a CIVD evidente, ambos diagnósticos recomendados pelo ISTH. A contagem de plaquetas diminuiu claramente em não sobreviventes em comparação com sobreviventes. O TP, o D-dímero e os produtos de degradação da fibrina aumentaram para os não sobreviventes em comparação com os sobreviventes. O fibrinogênio diminuiu tanto para os não sobreviventes quanto para os sobreviventes¹³.

Helms, Julie et al. (2020) avaliaram 150 pacientes positivos para COVID-19, internados. A pontuação da JAAM para CIVD, pontuação do ISTH para CIVD evidente e para CIS foram calculados diariamente. No início do estudo, os autores relataram que a maioria dos pacientes tinha níveis elevados de D-dímero e fibrinogênio. Plaquetas, TP, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e antitrombina permaneceram dentro dos intervalos normais. Apenas 6 pacientes (2,7%) tiveram um escore JAAM para CIVD positivo, e nenhum teve um escore do ISTH positivo. Mesmo o escore CIS, que detecta pacientes “em risco de desenvolver CIVD”, foi positivo em apenas 22 pacientes (14,7%)¹⁴.

Gerotziafas, Grigoris T et al. (2020) analisaram 430 participantes admitidos em duas fases diferentes. A coorte de derivação com 310 pacientes, entre 18 de março e 5 de abril de 2020 e a coorte de validação com 120 pacientes, entre 6 de abril e 21 de abril de 2020. Em cada fase, foram formados 2 grupos (G e W). Grupo de bom prognóstico (grupo G) com pacientes internados na enfermaria convencional da COVID-19. Grupo de agravamento da doença (grupo W) incluiu pacientes internados na UTI dos departamentos de emergência.

A CIVD foi diagnosticada em 49 pacientes. Na coorte de derivação, a coagulopatia foi diagnosticada em 8,2% (17/208) dos pacientes do grupo G e em 28,2% (29/102) dos pacientes do grupo W. Em comparação com o grupo G, os pacientes do grupo W tinham níveis significativamente mais baixos de antitrombina, plaquetas, linfócitos, monócitos e contagens de glóbulos vermelhos, bem como hemoglobina e hematócrito. Eles tinham níveis

significativamente mais elevados de fibrinogênio, D-dímeros, leucócitos e contagens de neutrófilos.

Na coorte de validação, a CIVD foi diagnosticada em 2,2% (2/89) dos pacientes do grupo G e em 3,2% (1/31) dos pacientes do grupo W. Em comparação com o grupo G, os pacientes do grupo W tinham níveis significativamente mais baixos de antitrombina, linfócitos, monócitos, bem como hemoglobina e hematócrito. Eles tinham níveis significativamente mais elevados de fibrinogênio, plaquetas, D-dímeros, leucócitos, contagens de glóbulos vermelhos e contagens de neutrófilos¹⁵.

O estudo de Gerotziafas, Grigoris T et al. (2020) mostrou que a CIVD, diagnosticada de acordo com os critérios do ISTH, já estava presente em 8% e 28% dos pacientes com COVID-19 quando internados na enfermaria convencional e na UTI, respectivamente¹⁵.

Anticoagulantes

Muñoz-Rivas, Nuria et al. (2021) relataram que 10% dos 69 pacientes foram diagnosticados com algum evento trombótico no momento da admissão em seu estudo, portanto, não receberam profilaxia. Os 90% restantes sofreram a complicação, apesar de estarem em uso profilático de enoxaparina considerando seu peso corporal e função renal ou mesmo em dose terapêutica de HBPM (3 pacientes, 4%). Os autores frizaram que melhor abordagem tromboprotetiva ainda não está clara, ainda faltam evidências e as diretrizes internacionais ainda recomendam a dose profilática padrão⁸.

Para Chen, Zhaohui et al. (2021) o tratamento anticoagulante foi relacionado à diminuição da taxa de mortalidade de casos críticos. Dos 228 pacientes pertencentes ao grupo, 122 (53,5%) fizeram uso de terapia anticoagulante, desse total, 35 pacientes (74,5%) sobreviveram e 87 (48,1%) não sobreviveram. Os autores não revelaram quais anticoagulantes foram utilizados em seu estudo⁹.

Falter, Tanja et al. (2021), Liao et al. (2020) e Gerotziafas, Grigoris T et al. (2020) relataram o uso de HBPM, mas não chegaram a conclusões mais aprofundadas sobre o fármaco^{10,13,15}.

Falter, Tanja et al. (2021) relataram que dos 7 pacientes com CIVD, 2 pacientes receberam HBPM em doses profiláticas, três pacientes em doses terapêuticas e um paciente continuou com rivaroxabana introduzida antes da infecção por COVID-19¹⁰. Já Liao et al. (2020) informaram que o tratamento de anticoagulação, 4.000 UI de HBPM uma vez ao dia foi o mais comumente usado, mas que obtiveram poucas informações sobre o uso de HBPM, em parte devido ao conhecimento inadequado da tromboprotetiva de rotina nos estágios iniciais

da pandemia¹³. Gerotziapas, Grigoris T et al. (2020) revelaram que no momento da internação, todos os pacientes receberam tromboprolaxia com HBPM (enoxaparina). A dose de enoxaparina foi adaptada de acordo com a evolução dos D-dímeros e os níveis de atividade anti-Xa¹⁵.

Em relação ao uso de anticoagulante em seus estudos, pouco se sabe ou se pode afirmar sobre isso. Observações foram feitas, mas nenhuma resposta precisa se pode dar sobre o uso ou não desse fármaco.

DISCUSSÃO

A patogenicidade na CIVD ocorre através da ativação da coagulação que é impulsionada pela superexpressão do fator tecidual, levando à geração explosiva e disseminada de trombina, que resulta no consumo de inibidores naturais da coagulação (principalmente antitrombina e proteína C) e em um estado hipercoagulável. A trombina, entre outros indutores, aumenta a ativação plaquetária. As plaquetas ativadas amplificam o estado hipercoagulável. A inibição da fibrinólise, por meio da ativação do inibidor de fibrinólise ativável por trombina, aumenta a formação e deposição de fibrina na microvasculatura. A ineficiência das vias anticoagulantes naturais em geral precede a profunda deficiência dos fatores de coagulação. Este mecanismo, está implicado na patogênese da disfunção orgânica e falência de múltiplos órgãos. A geração sustentada de trombina tem, como consequência, o consumo de fatores da coagulação, plaquetas e fibrinogênio. O consumo severo do fator de coagulação e a deficiência de fibrinogênio juntamente com a trombocitopenia severa estão na origem da síndrome hemorrágica em CIVD¹⁶.

A CIVD é diagnosticada com base em testes laboratoriais e escores. Os critérios de pontuação da JAAM para CIVD, inclui contagem de plaquetas, TP, fibrina e critérios específicos da síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Os critérios de pontuação da ISTH para CIVD, incluiu plaquetas, TP, D-dímero e fibrinogênio. Cada parâmetro laboratorial alterado, recebe uma pontuação (1, 2 ou 3 pontos). Ao final esses pontos são somados e se atingiram um valor específico, poderá ser considerado um quadro sugestivo para CIVD. Para a ISTH, o valor sugestivo para CIVD é de 5 pontos. E para a JAAM o valor sugestivo para CIVD é de 4 pontos¹⁶.

Na comparação de sobreviventes e não sobreviventes de eventos trombóticos associados à COVID-19, Muñoz-Rivas, Nuria et al. (2021) observaram que pacientes com um escore ISTH para CIVD inicial ≥ 3 apresentaram uma chance 7 vezes maior de morte⁸. O alto número de mortes de pacientes com CIVD que morreram durante a hospitalização também já foi relatado por outros autores¹⁷. Para Chen, Zhaohui et al. (2021), 67 pacientes (67/71) não sobreviveram, e apenas 4 pacientes (4/71) sobreviveram, relatando que a CIVD associada à COVID-19, apresenta um alto risco de morte nos pacientes. Em comparação com o grupo de morte precoce, o risco de distúrbios de coagulação, trombose venosa e CIVD aumentou significativamente com um curso prolongado da doença⁹.

Exames laboratoriais como o TP, fibrinogênio, contagem de plaquetas e marcadores relacionados à fibrina, fornecem evidências importantes do grau de ativação e consumo do fator de coagulação¹⁸.

Jiang, Tiebin et al. (2021) relataram que os não sobreviventes apresentaram valores inferiores de plaquetas, TP, níveis elevados de D-dímero e maior pontuação CIVD pela ISTH em comparação com os sobreviventes¹¹. Tang, Ning et al. (2020) também encontraram níveis significativamente mais elevados de D-dímero em comparação com os sobreviventes na admissão¹². No estudo de Tang, Ning et al. (2020) os níveis de fibrinogênio e da atividade de antitrombina também foram significativamente mais baixos nos não sobreviventes¹². Um nível reduzido de fibrinogênio é valioso para o diagnóstico de CIVD, mas não é observado na maioria dos pacientes. Os marcadores relacionados à fibrina elevados, como fibrinogênio e produtos de degradação de fibrina, D-dímeros e fibrina solúvel refletem a formação de trombina¹⁸. Tang, Ning et al. (2020) observaram que a CIVD apareceu na maioria das mortes, e nos estágios tardios da pneumonia, os níveis elevados de marcadores relacionados à fibrina em todas as mortes, o que sugeriu uma ativação de coagulação comum e condição de hiperfibrinólise secundária nesses pacientes¹².

Para Liao et al. (2020) a contagem de plaquetas diminuiu claramente em não sobreviventes em comparação com sobreviventes. O TP, o D-dímero e os produtos de degradação da fibrina aumentaram para os não sobreviventes em comparação com os sobreviventes. O fibrinogênio diminuiu nos dois grupos (sobreviventes e não sobreviventes)¹³. No início da CIVD, há ativação compensada do sistema hemostático, porém com a progressão para ativação hemostática descompensada, achados característicos são observados. Estes incluem trombocitopenia, aumento de TP e TTPa, elevados produtos de degradação da fibrina e diminuição da inibição da protease¹⁹.

Para Falter, Tanja et al. (2021) nos pacientes com pontuação para CIVD, os níveis de fibrinogênio foram elevados, seguido por uma diminuição nos níveis ao longo do tempo. No entanto, o fibrinogênio permaneceu ≥ 100 mg / dL em todos os sete pacientes¹⁰. Já se tem relatos de casos, em que pacientes apresentaram inicialmente um aumento da proteína C reativa, lactato desidrogenase, D-dímero, fibrinogênio e contagem reduzida de linfócitos. E com o desenvolvimento da CIVD houve um aumento no valor de D-dímero e no TP, e uma diminuição nos valores de plaquetas e fibrinogênio²⁰. Gerotziafas, Grigoris T et al. (2020) também mostraram que a CIVD é um fator de risco independente para o agravamento da doença¹⁵.

Para Helms, Julie et al. (2020), o escore do ISTH não foi significativo, e apesar do escore de CIS ter sido positivo em 22 pacientes. A CIVD não foi um fator fortemente associado à

COVID-19¹⁴. Diferente de outros estudos, que o escore CIS foi positivo em todos os pacientes do estudo, dentre esses, os que tiveram maior pontuação, evidenciaram uma CIVD. Isso mostrou que um escore anterior alto de CIS, pode ser um indicativo de CIVD associada a COVID-19²¹.

Anticoagulantes

Embora a maioria dos pacientes com COVID-19 tenha predominantemente uma infecção do trato respiratório, uma proporção de pacientes progride para uma doença mais grave e sistêmica como a CIVD associada a infecções graves.

Anticoagulantes para combater a hipercoagulabilidade em CIVD permanecem em debate. Estudos experimentais demonstraram que a heparina pode, até certo ponto, bloquear a ativação hemostática em CIVD, mas as doses terapêuticas de heparina devem ser consideradas nos casos em que predomina a trombose. A HBPM é considerada por muitos estudos superior à heparina não fracionada (HNF) para a profilaxia de CIVD . É discutível a segurança das estratégias anticoagulantes em pacientes com esse tipo de coagulopatia, devido ao seu alto risco hemorrágico²².

Para Muñoz-Rivas, Nuria et al. (2021) 90% dos pacientes sofreram o episódio trombótico apesar da profilaxia (39% mesmo com uma dose acima do padrão). Eles acreditam que doses mais altas de HBPM eram necessárias para tratar a provável influência da microtrombose pulmonar na hipoxemia grave e para prevenir eventos trombóticos⁸. Um estudo retrospectivo publicado recentemente em Nova York com mais de 3300 pacientes relatou uma incidência de 16% e 11,5% de qualquer evento trombótico, utilizando uma trombofilaxia padrão de baixa dose²³. A incidência Muñoz-Rivas, Nuria et al. (2021) foi claramente mais alta, sugerindo indiretamente uma necessidade de uma dose mais alta de HBPM na redução de eventos⁸.

Apesar de não revelar quais anticoagulantes foram utilizados em seu estudo, Chen, Zhaohui et al. (2021) mostraram que tratamento com anticoagulação reduziu a taxa de mortalidade de pacientes críticos⁹.

Já Falter, Tanja et al. (2021), Liao et al. (2020) Gerotziakas, Grigoris T et al. (2020) também relatam o uso de HBPM em seus estudos^{10,13,15}. Apesar de não relatarem o desfecho do uso desse fármaco, outros autores já evidenciaram que o uso dessa classe de anticoagulante em pacientes com CIS ou CIVD parecia melhorar e reduzir a taxa de mortalidade²⁴. Já foi relatado que o fármaco também ajudou pacientes com COVID-19 a raramente desenvolverem

CIVD²⁵.

Para a terapia anticoagulante em COVID-19, a ISTH indicou a terapia anticoagulante para pacientes hospitalizados com dificuldade respiratória ou fatores de risco adicionais para trombose, repouso no leito e aqueles que requerem cuidados intensivos, exceto em caso de risco comprovado de sangramento, com anticoagulantes relacionados às heparinas de baixo peso molecular²⁶.

CONCLUSÃO

As evidências sobre o diagnóstico da CIVD se baseiam no uso de escores, feitos por associações internacionais. Alguns dos estudos incluídos nesta revisão apresentaram resultados que contradizem os resultados de outros estudos também incluídos. Isso pode ocorrer por uma série de fatores, como pela presença de diferentes variáveis incluídas ou excluídas nos estudos selecionados, ambiente e estilo de vida dos pacientes, condições socioeconômicas, idade, entre outros.

O uso de anticoagulantes foi relatado por grande parte dos autores, mas muitos não forneceram informações mais precisas, pois relatam que se trata de um assunto ainda pouco estudado (CIVD associada à COVID-19). A HBPM foi a mais relatada e utilizada, apesar de alguns autores não revelarem se a sua eficácia foi ou não comprovada. Os resultados encontrados fornecem uma base para o assunto, mas estudos práticos e teóricos devem ser feitos e analisados para que se possa ter mais entendimento e orientação sobre o assunto, visando sanar muitas dúvidas ainda existentes sobre a CIVD, COVID-19 e principalmente, sobre o uso de anticoagulantes.

REFERÊNCIAS

1. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(6):729-734. doi:10.1016/j.cmi.2020.03.026
2. Makatsariya AD, Slukhanchuk E V., Bitsadze VO, et al. Thrombotic microangiopathy, DIC-syndrome and COVID-19: link with pregnancy prothrombotic state. *J Matern Neonatal Med.* 2020;0(0):1-9. doi:10.1080/14767058.2020.1786811
3. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(7):1730-1741. doi:10.1111/all.14238
4. Nascimento JHP, Gomes BF de O, Do Carmo Júnior PR, et al. Covid-19 and hypercoagulable state: A new therapeutic perspective. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):829-833. doi:10.36660/abc.20200308
5. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021;113(1):45-57. doi:10.1007/s12185-020-03029-y
6. Levi M, Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(8):663-672. doi:10.1080/17474086.2018.1500173
7. Chekkal M, Deba T, Hadjali S, et al. Prevention and treatment of COVID-19-associated hypercoagulability: Recommendations of the Algerian society of transfusion and hemobiology. *Transfus Clin Biol.* 2020;27(4):203-206. doi:10.1016/j.tracli.2020.09.004
8. Muñoz-Rivas N, Abad-Motos A, Mestre-Gómez B, et al. Systemic thrombosis in a large cohort of COVID-19 patients despite thromboprophylaxis: A retrospective study. *Thromb Res.* 2021;199(August 2020):132-142. doi:10.1016/j.thromres.2020.12.024
9. Chen Z, Hu J, Liu L, et al. Clinical Characteristics of Patients with Severe and Critical COVID-19 in Wuhan: A Single-Center, Retrospective Study. *Infect Dis Ther.* 2021;10(1):421-438. doi:10.1007/s40121-020-00379-2
10. Falter T, Rossmann H, Menge P, et al. No Evidence for Classic Thrombotic Microangiopathy in COVID-19. *J Clin Med.* 2021;10(4):671. doi:10.3390/jcm10040671

11. Jiang T, Lv B, Liu H, et al. Autopsy and statistical evidence of disturbed hemostasis progress in COVID-19: medical records from 407 patients. *Thromb J*. 2021;19(1):1-12. doi:10.1186/s12959-020-00256-5
12. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
13. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e671-e678. doi:10.1016/S2352-3026(20)30217-9
14. Helms J, Tacquard C, Severac F, 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):1089-1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-x
15. Gerotziafas GT, Sergentanis TN, Voiriot G, et al. Derivation and Validation of a Predictive Score for Disease Worsening in Patients with COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1680-1690. doi:10.1055/s-0040-1716544
16. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(9_suppl):8S-28S. doi:10.1177/1076029618806424
17. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191(April):9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024
18. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013;11(4):761-767. doi:10.1111/jth.12155
19. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):54-67. doi:10.1007/s11239-020-02134-3
20. Di Micco P, Imperato M, Lubrano G, et al. Resolution of disseminated intravascular coagulation in a patient with COVID-19 and associated sepsis—induced neutropenia. *Med*. 2021;57(2):1-4. doi:10.3390/medicina57020106
21. Mazzaccaro D, Giacomazzi F, Giannetta M, et al. Non-overt coagulopathy in non-icu patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia. *J Clin Med*. 2020;9(6):1-11. doi:10.3390/jcm9061781
22. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*.

- 2014;2(1):1-8. doi:10.1186/2052-0492-2-15
23. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):799-801. doi:10.1001/jama.2020.13372
 24. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
 25. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847. doi:10.1002/ajh.25829
 26. Chekkal M, Deba T, Hadjali S, et al. Prevention and treatment of COVID-19-associated hypercoagulability: Recommendations of the Algerian society of transfusion and hemobiology. *Transfus Clin Biol.* 2020;27(4):203-206. doi:10.1016/j.tracli.2020.09.004