



## OCORRÊNCIA DE COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA NOS CASOS DE COVID-19

RADSON BRUNO FRANCISCO DOS SANTOS; LAVÍNIA EMMANUELLY HONORATO MORAIS; RAQUEL ALANA PEREIRA; PABLO RAMON GUALBERTO CARDOSO

### RESUMO

**Introdução:** A Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) é uma síndrome adquirida a qual surge devido a doença de base que por sua vez originou o quadro de inflamação que iniciou a coagulação, nesse sentido, o presente trabalho procura apresentar a relação entre a inflamação ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2 e a doença advinda dele, a COVID-19. **Objetivo:** Compreender os mecanismos fisiopatológicos por trás das ocorrências de coagulação intravascular em pacientes de COVID-19. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão de literatura descritiva, realizado através do uso de artigos da base BVS – Biblioteca Virtual em Saúde PUBmed, Scielo, revistas de infectologia e hematologia, além de orientação analítico-descritiva. Utilizou-se as palavras-chave “Coagulopatia”, “Citocinas Inflamatórias”, “D-dímero”, “Fisiopatologia” e “SARS-CoV-2”, considerando os dados do período de 2007 até 2023 nos idiomas inglês e português. **Resultados:** A CIVD está frequentemente associada a doenças infecciosas que levam à quadros de septicemia e a literatura descreve que a forma grave da COVID-19 é frequentemente complicada com coagulopatia. Acerca dos mecanismos fisiopatológicos, a COVID-19, é uma doença pulmonar, que cursa com um aumento de citocinas, resultando em desequilíbrio de células T e aumento de interleucinas. Também pode relacionar-se ao aumento da coagulação sanguínea, gerando um estado pró-trombótico, e como consequência D-dímero alto. É importante enfatizar que, embora níveis elevados de D-dímero sejam bastante prevalentes em pacientes com doença grave, eles não são um indicador de gravidade. **Conclusão:** Compreende-se que a fisiopatologia da COVID-19 ainda é uma temática bastante debatida na ciência. Posto que, já é reconhecido que o SARS-Cov-2 pode elevar a produção de citocinas inflamatórias, que vão resultar em ativação de fatores de coagulação teciduais e em algumas consequências sistêmicas, como a coagulação intravascular disseminada (CIVD), riscos cardiovasculares e TEP. Estabeleceu-se também que a hipercoagulabilidade dessa condição é identificada através de exames complementares pela elevação expressiva do dímero-D.

**Palavras-chave:** “Coagulopatia”; “Citocinas Inflamatórias”; “D-dímero”; “Fisiopatologia”; “SARS-CoV-2”

### 1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, acometeu um imenso número de pessoas no mundo, e devido à sua rápida disseminação e à dificuldade no controle da patologia, foi declarada situação de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2020, com a hospitalização sendo necessária em até 20% dos pacientes infectados por SARS-CoV-2 e em até 10% desses há a

indicação de internação em terapia intensiva por necessidade de suporte hemodinâmico e ventilatório (COELHO et al, 2021).

Dentre os distúrbios hemodinâmicos mais comuns relatados pela literatura, a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) é uma síndrome adquirida que se caracteriza pela ativação difusa da coagulação no espaço intravascular que leva a formação seguida da deposição de fibrina na microvasculatura. Essa condição é associada a diversas entidades clínicas com grande incidência em infecções que evoluem à septicemia, além disso, a gravidade da sepse se relaciona com maiores chances de CIVD. (A SILVA HOTT, 2007). (VAN DER LINDE et al, 2022).

É importante, também, ressaltar o papel da condição de hipercoagulabilidade na fisiopatologia da COVID-19, tendo em vista que a elevação do dímero-D, um produto da degradação de fibrina, ocorre progressivamente com o agravamento da infecção. Quando em níveis altos, o dímero-D tem sido frequentemente relacionado a um aumento na taxa de mortalidade. Ademais, devido ao curto período de tempo que a COVID-19 levou para gerar a crise, muito ainda se tem a descobrir sobre a doença. No entanto, a falta ou demora de assistência médica pode resultar em altas taxas de óbito (ORSINI et al., 2020).

Logo, dada a importância da temática, este trabalho tem como finalidade compreender, por meio da literatura, os mecanismos fisiopatológicos por trás das ocorrências de coagulação intravascular em pacientes de COVID-19.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo se trata de uma revisão narrativa de literatura. Foi realizado durante os meses de Janeiro e Fevereiro de 2023, por meio do uso de artigos completos indexados nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PUBmed, Scielo, revistas de infectologia e hematologia, além de orientação analítico-descritiva.

O artigos foram filtrados através do uso dos descritores “Coagulopatia”, “Citocinas Inflamatórias”, “D-dímero”, “Fisiopatologia” e “SARS-CoV-2”, relacionando aos operadores “AND” e parênteses, assegurando a integração de trabalhos voltados a temática.

Ao todo, foram selecionados 9 artigos a partir dos critérios: artigos completos, escritos em português ou inglês, publicados durante o período de 2007 a 2023. Critérios de exclusão: resumos simples e expandidos, publicados fora dos idiomas ou período descrito acima e artigos com o fornecimento de dados imprecisos.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As manifestações clínicas da COVID-19 incluem febre, dispneia, tosse seca, diarreia, mialgia e fadiga; além da diminuição da contagem de leucócitos e linfócitos (leucopenia e linfopenia, respectivamente), podendo evoluir para casos mais graves da doença, como pneumonia viral e síndrome respiratória aguda severa (SARS).

Fatores relacionados à comorbidade do indivíduo infectado são importantes para a incidência de casos graves da COVID-19. Condições crônicas, como diabetes, pneumopatias, hipertensão, doenças cardiovasculares e renais comprometem a eficácia da resposta imune inata e adaptativa do paciente, resultando em maior dificuldade no combate à infecção viral pelo sistema imunológico (DE ALMEIDA et al., 2020)

O SARS-CoV-2 pode levar diretamente a um processo de endotelite em vários órgãos, evento já estabelecido pela identificação de corpos virais dentro dessas células e da consequente resposta inflamatória resultante da morte celular, o vírus tem potencial para gerar um processo inflamatório, o qual pode ocorrer de forma controlada ou não. Quando descontrolada, pode resultar em hipercoagulabilidade (NASCIMENTO et al., 2021). Desta

forma, a CIVD está frequentemente associada a doenças infecciosas que levam à quadros de septicemia. A literatura atual também descreve que a forma grave da COVID-19 é frequentemente complicada com coagulopatia.

Ademais, a CIVD, é um quadro que se relaciona à gravidade da sepse, e por esse motivo, existem parâmetros que auxiliam na identificação dos seus estágios iniciais como a Coagulação Induzida por Sepse (CIS), visto que muitos pacientes foram diagnosticado com a CIS antes de evoluírem para CIVD. Assim, torna-se necessário a avaliação de mais essa variável a fim de selecionar e iniciar o tratamento precoce de pacientes com COVID-19. (IBA et al, 2023).

O mecanismo de coagulação é um processo que envolve a interação de três componentes-chave: células endoteliais, plaquetas e fatores de coagulação. Quadros infecciosos severos são capazes de provocar um superestímulo com consumo dos fatores de coagulação, desencadeando uma coagulação intravascular disseminada. A CIVD em pacientes com COVID-19 está ligada ao aumento das taxas de mortalidade pela doença, e evidências apontam que pacientes infectados pelo vírus apresentaram anormalidades clínicas e laboratoriais na coagulação (DE BORBA BATSCHAUER; JOVITA, 2020).

Em torno do 7º ao 12º dia dos sintomas transcorrem as complicações. A manifestação grave da infecção é marcada por uma resposta inflamatória imunológica acentuada, caracterizada pela presença de monócitos, linfócitos, neutrófilos e macrófagos, em que os pacientes apresentaram altos índices de citocinas pró-inflamatórias no sistema circulatório, como interferon- $\gamma$ , interleucinas 1 e 6 e fator de necrose tumoral – TNF, formando o conceito de tempestade de citocinas. Pacientes que estão acometidos por infecções virais podem evoluir para sepse. A sepse é especificada como um dos fatores mais comum da CIVD, que vai desenvolver-se através da liberação de citocinas pró inflamatórias, como o fator de Von Willebrand e expressão do fator tecidual. (ORSINI et al., 2020).

Acerca dos mecanismos fisiopatológicos, a COVID-19, é uma doença pulmonar, que cursa com um aumento de citocinas, resultando em desequilíbrio de células T e aumento de interleucinas como IL-6, IL-7. O SARS-COV-2 também pode relacionar-se ao aumento da coagulação sanguínea, gerando um estado pró-trombótico e, como consequência, a elevação do D-dímero.

Nos pacientes infectados pela COVID 19 foi possível observar trombocitopenia oriunda da ativação plaquetária e agregação formando microtrombos, levando ao aumento do consumo de plaquetas e início do quadro de CIVD, um estado agudo de extensa ativação da coagulação intravascular, que pode resultar na deposição de coágulos na macro e na microvasculatura, gerando complicações como embolias. Uma das causas da CIVD é a ativação descontrolada do sistema do complemento, isso é explicado pois, a COVID 19 contribui para redução de linfócitos, aumento de citocinas, entre elas estão IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-21, CXCL10, CCL3, CCL2, CCL5, MCP-1 e TNF- $\beta$ . O perigo disso é a criação de um estado pró-trombótico, que pode progredir para uma coagulopatia induzida por sepse, riscos cardiovasculares, TEP e, no pior dos casos, CIVD. Hoje, o tratamento anticoagulante é indicado para pacientes críticos, que possuem aumento de D-dímero e critérios para o SIC (coagulopatia induzida pela sepse). Estudos apontaram para uma incidência de Coagulopatia Intravascular Disseminada de 6% a 9% dos pacientes com COVID-19. No entanto, entre os não sobreviventes, essa taxa sobe para 74%, sugerindo uma importante correlação entre CIVD e morte por SARS-CoV-2. (COELHO et al, 2021).

Ressalta-se, também, o papel da condição de hipercoagulabilidade na fisiopatologia da COVID-19, uma vez que um dos achados laboratoriais mais comuns observados em pacientes com que necessitam de hospitalização com suporte hemodinâmico tem sido a elevação de Dímero-D (DE BORBA BATSCHAUER; JOVITA, 2020). D-dímero é o mais utilizado para avaliar a relação da COVID-19 com coagulopatias associadas, incluindo CIVD, uma vez que

os níveis elevados de D-dímero são frequentemente observados em torno de 36% a 46,4% dos casos. No entanto, é importante enfatizar que, embora níveis elevados de D-dímero sejam bastante prevalentes em pacientes com doença grave, eles não são um indicador de gravidade (COELHO et al, 2021). Este por sua vez, é um produto da degradação da fibrina, que aumenta com agravamento da infecção, pois há uma profunda relação entre infecção e coagulação, tendo em vista que a infecção leva à coagulação, por consequência, aumenta a inflamação e serve como prova do estado trombotico dos pacientes na fase grave.

#### 4 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados nessa revisão narrativa compreendem que a fisiopatologia da COVID-19 ainda é uma temática bastante debatida na ciência. Posto que, já é reconhecido que o SARS-Cov-2 pode elevar a produção de citocinas inflamatórias, que vão resultar em ativação de fatores de coagulação teciduais e em algumas consequências sistêmicas, como a coagulação intravascular disseminada (CIVD), riscos cardiovasculares e Tromboembolismo Pulmonar (TEP). Estabeleceu-se também que a hipercoagulabilidade dessa condição é identificada através de exames complementares pela elevação expressiva da dímero-D. No entanto, sabe-se que o tratamento anticoagulante é indicado hoje para pacientes críticos, que possuem aumento deste dímero-D e que preenchem os critérios para o SIC (Coagulopatia Induzida pela Sepse) (COELHO et al, 2021).

Desta forma, pelo fato do quadro ser relatado em grande parte dos óbitos e sabendo dos grupos de risco para a ocorrência dessa condição, como por exemplo as grávidas, mais estudos e pesquisas científicas devem ser feitas a fim de encontrar melhores tratamentos e terapias profiláticas contra essa complicação do COVID-19. Um estudo realizado no hospital de Tongji (Wuhan, China) relatou a ocorrência de menor taxa de mortalidade nos pacientes com COVID-19 grave que fizeram uso de anticoagulante, heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), e apresentavam escore SIC  $\geq 4$  e/ou dímero-D muito elevado ( $> 6$  vezes o limite superior da normalidade) (NASCIMENTO et al, 2020).

#### REFERÊNCIAS

A SILVA HOTT, Tatiana Coutinho. COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA.

COELHO, Bárbara Giselly Zanon et al. Coagulação Intravascular Disseminada no Contexto da Covid-19 Disseminated Intravascular Coagulation in the Context of Covid-19. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 4, p. 17899-17911, 2021.

DE ALMEIDA, J. O. et al. COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica Rev. Virtual Quim. ISSN, v. 12, n. 6, p. 1464-1497, 2020.

DE BORBA BATSCHAUER, Anna Paula; JOVITA, Heric Witney. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. A Tempestade do Coronavírus, v. 52, n. 2, p. 138-42, 2020.

IBA, Toshiaki et al. Communication from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis on sepsis-induced coagulopathy in the management of sepsis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 21, n. 1, p. 145-153, 2023.

NASCIMENTO, Cristian Rodrigues do et al. Quais são os mecanismos celulares relacionados

aos eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19?. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 20, 2021.

NASCIMENTO, Jorge Henrique Paiter et al. COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 114, p. 829-833, 2020.

ORSINI, M. A.; STEPHANIE FERNANDES DO NASCIMENTO, J.; SANTOS MORAES NUNES, N.; FERNANDES DO NASCIMENTO, J. K.; AZIZI, M.; CARDOSO, C. E.;

ALVES PEREIRA, T. M. Coagulação intravascular disseminada e covid-19: mecanismos fisiopatológicos. *Revista de Saúde*, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 87–90, 2020. DOI: 10.21727/rs.v11i1.2330. Disponível em: <http://editora.universidadevassouras.edu.br/index.php/RS/article/view/2330>. Acesso em: 7 fev. 2023.

VAN DER LINDE, Julia et al. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC): Old player creates new perspectives on the polymicrobial sepsis model of CASP. *Plos one*, v. 17, n. 12, p. e0277492, 2022.