



COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA E A COVID-19

DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION AND COVID-19

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA Y COVID-19

Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra¹, Ana Maria Santos Cardoso¹, Jocsã David Gomes Santos¹, Elisiel Martins de Sousa¹, Luann Victor Rabêlo Araújo¹, Elton Jones Dias Lira¹, Lucas Falcão Ferreira¹, Thyago Layron Sampaio de Abreu¹, Myrella Evelyn Nunes Turbano¹, Caio César Silva Rocha¹

e381754

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i8.1754>

PUBLICADO: 08/2022

RESUMO

A COVID-19 é uma pandemia causada pelo novo coronavírus chamado de SARS-coV2. Nesse sentido, essa enfermidade pode afetar vários sistemas do corpo humano devido à capacidade expressiva de causar a formação de lesões no endotélio dos vasos sanguíneos e ser responsável por provocar a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). Isso é possível devido à capacidade do vírus em interagir, de modo complexo, com as células endoteliais dos vasos sanguíneos, o que pode afetar o funcionamento íntegro dos sistemas vitais humanos e provocar prejuízos ao corpo por consequência de inflamações locais, podendo evoluir para um nível sistêmico. Além disso, estudos recentes buscam entender qual a relação dos parâmetros relacionados à homeostasia corporal e o desenvolvimento da forma mais grave relativa à pandemia de COVID-19. Nesse ponto de vista, buscou-se relacionar o entendimento de alguns autores sobre a Coagulação Intravascular Disseminada e a COVID-19, discutindo sobre a ligação do vírus com as repercussões sistêmicas dessa enfermidade e os fatores que influenciam a hipercoagulação como resultados de complicações tromboembólicas.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19. Coagulação Intravascular Disseminada. Coagulação Sanguínea. Pandemia.

ABSTRACT

COVID-19 is a pandemic caused by the new coronavirus called SARS-coV2. In this sense, this disease can affect several systems of the human body due to its expressive ability to cause the formation of lesions in the endothelium of blood vessels and to be responsible for causing Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). This is possible due to the virus' ability to interact, in a complex way, with the endothelial cells of blood vessels, which can affect the intact functioning of human vital systems and cause damage to the body as a consequence of local inflammation and can evolve to a systemic level. Moreover, recent studies seek to understand what is the relationship between the parameters related to body homeostasis and the development of the most severe form related to the pandemic of COVID-19. In this point of view, we sought to relate the understanding of some authors about Disseminated Intravascular Coagulation and COVID-19, discussing the connection of the virus with the systemic repercussions of this disease and the factors that influence hypercoagulation as a result of thromboembolic complications.

KEYWORDS: COVID-19. Disseminated Intravascular Coagulation. Blood Coagulation. Pandemics.

RESUMEN

COVID-19 es una pandemia causada por el nuevo coronavirus llamado SARS-coV2. En este sentido, esta enfermedad puede afectar a varios sistemas del cuerpo humano debido a su capacidad expresiva de provocar la formación de lesiones en el endotelio de los vasos sanguíneos y ser responsable de causar la Coagulación Intravascular Diseminada (CID). Esto es posible gracias a la capacidad del virus de interactuar, de forma compleja, con las células endoteliales de los vasos sanguíneos, lo que puede afectar al funcionamiento intacto de los sistemas vitales humanos y causar daños en el organismo como consecuencia de una inflamación local, que puede evolucionar a nivel sistémico. Además, estudios recientes tratan de entender cuál es la relación entre los parámetros relacionados con la homeostasis

¹ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba- IESVAP



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA E A COVID-19
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso, Jocsã David Gomes Santos, Elisiel Martins de Sousa,
Luann Victor Rabêlo Araújo, Elton Jones Dias Lira, Lucas Falcão Ferreira, Thyago Layron Sampaio de Abreu,
Myrella Evelyn Nunes Turbano, Caio César Silva Rocha

corporal y el desarrollo de la forma más grave relacionada con la pandemia de COVID-19. Desde este punto de vista, buscamos relacionar la comprensión de algunos autores sobre la Coagulación Intravascular Diseminada y el COVID-19, discutiendo la conexión del virus con las repercusiones sistémicas de esta enfermedad y los factores que influyen en la hipercoagulación como resultado de las complicaciones tromboembólicas.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Coagulación intravascular diseminada. Coagulación Sanguínea. Pandemia.

INTRODUÇÃO

O coronavírus humano é um patógeno zoonótico comum que se propaga com muita facilidade e que afeta, principalmente, o sistema respiratório. Nesse sentido, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), o qual é o causador da coronavírus 2019 (COVID-19), foi relatado em dezembro de 2019, em Wuhan na China, tendo se propagado rapidamente em escala mundial devido ao processo de globalização e afetado, até o final de 2021, mais de 170 milhões de indivíduos distribuídos em vários países do planeta. Possui picos de glicoproteína em forma de clube em seu envelope, dando-lhe a aparência de coroa, daí surge a referência do nome. Os homens são bem conhecidos por serem infectados com mais frequência do que as mulheres. Além disso, os idosos e pacientes com comorbidades (como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes e obesidade) são mais propensos a desenvolver a forma mais grave dessa enfermidade¹.

Nesse contexto, muitos indivíduos diagnosticados com essa enfermidade são assintomáticos. Entretanto, aproximadamente 20% dos pacientes acometidos precisam ser internados em hospitais para o tratamento. Outrossim, o SARS-CoV-2 foi nomeada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no mês de fevereiro de 2020 como enfermidade do COVID-19².

A infecção por COVID-19 está associada a múltiplas anormalidades celulares e bioquímicas, como, por exemplo, em pacientes com coagulação intravascular disseminada (CIVD) vai haver a diminuição no quantitativo de fibrinogênio e um relativo crescimento da porcentagem de dímero D. Assim, leucocitose, leucopenia, neutrofilia, hipoalbuminemia, hiperglicemia e níveis elevados de enzimas hepáticas, desidrogenase láctica (LDH), proteína C reativa (PCR), ferritina, creatinina quinase, troponina e mioglobina podem ocorrer por consequência da COVID-19³.

Estudos recentes buscam entender a relação da Interleucina-6 (que é um dos mediadores mais importantes para a ativação da coagulação induzida por citocina e que contribui para a maior formação de trombos nos vasos sanguíneos) com a forma mais grave da COVID-19 e, assim, buscar tratamento mais adequado⁴.

Paralelo a isso, durante a doença, todos os parâmetros de coagulabilidade podem ser afetados pelo vírus, eles incluem tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), tempo de protrombina (PT), fibrinogênio, produtos de divisão de fibrina (FSP), D-dímero e contagem de plaquetas. Além disso, CIVD e trombose macrovascular podem ocorrer em pacientes com COVID-19 grave, o que leva a morbidade e mortalidade substanciais³. Este estudo tem como objetivo avaliar as repercussões sistêmicas da CIVD associadas a COVID 19 por meio do entendimento dos possíveis mecanismos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA E A COVID-19
 Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso, Jocsã David Gomes Santos, Elisiel Martins de Sousa,
 Luann Victor Rabêlo Araújo, Elton Jones Dias Lira, Lucas Falcão Ferreira, Thyago Layron Sampaio de Abreu,
 Myrella Evelyn Nunes Turbano, Caio César Silva Rocha

causadores desse quadro clínico de CIVD e a relação com a forma de manifestação grave ou branda da COVID-19.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que se utiliza de uma metodologia exploratória e descritiva. Foi realizado uma busca nas bases de dados eletrônicas Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline/PubMed), usando os descritores “COVID-19”, “Coagulação Intravascular Disseminada” e “coagulação sanguínea” combinados entre si pelo operador booleano “AND”. Os artigos selecionados seguiam os critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão compreendem artigos relacionados à temática em questão publicados de 2020 a 2022 na língua inglesa, portuguesa e espanhola, indexados em uma das bases de dados citadas anteriormente. Os artigos que se enquadram nos critérios de exclusão são aqueles que não apresentaram o tema principal, estavam duplicados, bem como aqueles publicados fora do intervalo dos anos de 2020 a 2022.

Após a busca dos artigos foi analisada a partir dos resumos a sua qualidade e pertinência e a partir disso foram selecionados os periódicos mais congruentes com a temática que estão detalhadas na tabela a seguir.

Tabela 1. Detalhamento do levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados de literatura científica.

ARTIGO	BASE DE DADO	ANO
Nascimento CR do <i>et al.</i> Quais são os mecanismos celulares relacionados aos eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19?. <i>Jornal Vascular Brasileiro</i> [online]. 2021;20 [Acessado 17 fevereiro 2022], e20210020. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1677-5449.210020	SCIELO	2021
Leentjens J, Van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens R, Middeldorp S. <i>COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. The Lancet. Haematology.</i> 2021;8(7):e524–e533. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00105-8	PUBMED	2021
Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, Andreoli L, Franceschini F. <i>Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. Blood reviews.</i> 2021;46:100745. https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100745	PUBMED	2021
Savioli F, Rocha LL. <i>Coagulation profile in severe COVID-19 patients: what do we know so far?. Perfil de coagulação em pacientes com COVID-19 grave: o que sabemos até aqui?. Rev Bras Ter Intensiva.</i> 2020;32(2):197-199. doi:10.5935/0103-507x.20200031	PUBMED	2020
Rossi FH. Tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. <i>Jornal Vascular Brasileiro.</i> 2020;19. https://doi.org/10.1590/1677-5449.200107	SCIELO	2020
Casella IB. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. <i>Jornal Vascular Brasileiro</i> [online]. 2020;19 [Acessado 17 fevereiro 2022], e20200128. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1677-5449.200128 .	SCIELO	2020



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA E A COVID-19
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso, Jocsã David Gomes Santos, Elisiel Martins de Sousa,
Luann Victor Rabêlo Araújo, Elton Jones Dias Lira, Lucas Falcão Ferreira, Thyago Layron Sampaio de Abreu,
Myrella Evelyn Nunes Turbano, Caio César Silva Rocha

RESULTADOS

O SARS-CoV-2 é uma enfermidade que pode afetar variados sistemas do corpo humano devido à capacidade desse vírus de provocar um processo de inflamação do endotélio vascular sanguíneo e prejudicar a hemostasia, o que pode afetar vários órgãos¹. Nesse sentido, o processo de endotelite causado pelo SARS-CoV-2 é uma das explicações do porquê da COVID-19 possuir diferentes manifestações e sintomas nos casos de maior gravidade dessa doença⁴.

O processo inflamatório relacionado ao sistema imune inato é um ator importantes no que diz respeito à forma mais avançada e grave da COVID-19, pois estudos recentes relataram a elevação do quantitativo no sangue de citocinas pró-inflamatórias e isso repercutiu na quantidade fora do padrão aceito em relação à contagem e concentração sanguínea das plaquetas⁵. Assim, é possível relacionar as anormalidades dos fatores pró-inflamatórios com a agressão aos tecidos dos órgãos devido à intensificação da CIVD. Nesse ponto de vista, a Interleucina-6 e a Interleucina-1 foram descritas como as mais importantes citocinas pró-inflamatórias e que ainda precisam de mais estudos para se conhecer de forma plena o papel exercido por elas, mas já se sabe que existe a ligação dessas interleucinas com o estado de hipercoagulação e, possivelmente, podendo evoluir para CIVD⁶.

Além disso, uma metanálise recente, em que foram interpretados os resultados obtidos em 147 estudos com 20.662 cidadãos chineses com idade em média de 49 anos, concluiu que os idosos em faixa etária próxima aos 70 anos são mais suscetíveis a serem diagnosticados com a forma mais grave da infecção de CIVD e que o COVID-19 na forma grave está mais relacionado aos indivíduos com comorbidades sistêmicas como cardiovasculares e cerebrovasculares⁷. Nesse contexto, a maior prevalência da forma mais grave do SARS-CoV-2 em pacientes com comorbidades pode estar relacionada à CIVD, pois impulsiona o processo da formação de coágulos em sistemas que já são prejudicados patologicamente relativo ao sistema imunológico⁵.

Nesse cenário, os níveis mais altos de marcadores relativo à fibrina (D-dímero e produto de degradação fibrinogênio) e a protrombina estão relacionados à forma mais grave da COVID-19, segundo uma das primeiras pesquisas com 183 indivíduos (sobreviventes e não sobreviventes) com pneumonia COVID-19⁷.

Os pacientes com COVID-19 podem apresentar funcionamento comprometido dos sistemas vitais e até falência múltipla de órgãos devido às anormalidades dos parâmetros de D-dímero (um dos produtos de degradação da rede de fibrina), os quais ficaram mais altos nos pacientes não sobreviventes. Nesse contexto, o fato proposto por Saviole e Lazzaroni é relacionar a CIVD com a manifestação da COVID-19 em sua forma mais grave⁸.

Em uma coorte retrospectiva com 191 cidadãos chineses, concluiu-se que os níveis elevados de D-dímero foram mais altos em pacientes mais suscetíveis a ter o desfecho de morte em comparação aos indivíduos com a forma mais branda da COVID-19⁸.

Os índices de D-dímero elevados foram associados aos pacientes que desenvolveram os prognósticos mais graves da COVID-19 devido à ocorrência em grande escala de trombose microvascular⁷.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA E A COVID-19
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso, Jocsã David Gomes Santos, Elisiel Martins de Sousa,
Luann Victor Rabêlo Araújo, Elton Jones Dias Lira, Lucas Falcão Ferreira, Thyago Layron Sampaio de Abreu,
Myrella Evelyn Nunes Turbano, Caio César Silva Rocha

Uma metanálise, recentemente, que levou em consideração 66 estudos, seguindo critérios de relevância definidos pelos autores, relacionou a forma de manifestação clínica mais grave da COVID-19 com o tromboembolismo venoso. Portanto, esse quadro clínico pode afetar o sistema sanguíneo e, a partir disso, afetar os outros sistemas do corpo, pois dependem do sistema sanguíneo para funcionarem de modo pleno e mais eficaz, visto que os vasos sanguíneos são responsáveis por conduzir o sangue e os nutrientes essenciais para o funcionamento dos órgãos. Assim, é notável a relação da COVID-19 com a intensificação da coagulação sanguínea e que, possivelmente, pode evoluir para a CIVD que irá afetar os tecidos, órgãos e sistemas⁹.

DISCUSSÃO

Na CIVD ocorre de forma atípica a ativação da coagulação e da fibrinólise, pois essa ativação prossegue e gera manifestações clínicas complicadas que envolvem sangramento e/ou trombose. Alguns pró-coagulantes principiantes estão associados à essa contribuição, como as micropartículas, fator tecidual, DNA livre de células, produtos bacterianos e proteínas de ligação ao DNA de armadilhas extracelulares de neutrófilos⁴. A patogênese do aumento de coagulação no COVID-2019 não é totalmente compreendida. Contudo pode ser analisada a partir dos termos descritos na Tríade de Virchow (hipercoagulabilidade, estase e lesão no endotélio)⁵.

Autores como Teuwen e Libby, em 2020, puderam evidenciar e relatar que há uma invasão direta nas células endoteliais por meio do SARS-CoV-2, ocasionando uma lesão nessas células¹⁰. Ademais, outros estudos acrescentam que a lesão endotelial, inflamação microvascular, exocitose endotelial e/ou endotelite possuem uma função de maneira central na patogênese da síndrome do desconforto respiratório agudo e falência de órgãos em pacientes com COVID-19 grave. Outrossim, a falta de mobilização desses pacientes altamente doentes e hospitalizados, podendo até mesmo não ser com COVID-19, sempre gera a estase sanguínea¹¹.

A hiperviscosidade prejudica o endotélio danificando-o, e é um comumente falado sobre seu potencial fator de risco para trombose. Foi referida em uma série de 15 pacientes críticos na unidade de terapia intensiva, em que todos os 15 tinham viscosidade plasmática elevada, após análise por viscometria capilar variava de 1,9 a 4,2 centipoise, uma vez que a faixa normal é de 1,4 a 1,8. Observou-se que aqueles com viscosidade plasmática acima de 3,5 cP manifestaram alguma patologia trombótica: embolia pulmonar, isquemia de membros e suspeita de embolia pulmonar e pacientes com coagulação relacionada a insuficiência renal com necessidade de terapia de substituição¹².

Além disso, foram encontrados níveis muito elevados de D-dímero que se correlacionam com a gravidade da doença. Esses níveis de dímero D podem revelar uma tentativa ineficaz do sistema fibrinolítico de tirar a fibrina e a necrose do parênquima pulmonar, sendo consumido ou sobrecarregado no processo¹⁰. O risco de tromboembolismo venoso foi relevantemente maior, principalmente durante os estágios iniciais da pandemia em pacientes na unidade de terapia intensiva, com prevalências de relatos de séries iniciais de casos de 25 a 43% em pacientes de UTI, mesmo em alguns momentos estando sob anticoagulação em dose profilática⁸.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA E A COVID-19
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso, Jocsã David Gomes Santos, Elisiel Martins de Sousa,
Luann Victor Rabêlo Araújo, Elton Jones Dias Lira, Lucas Falcão Ferreira, Thyago Layron Sampaio de Abreu,
Myrella Evelyn Nunes Turbano, Caio César Silva Rocha

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COVID-19 é uma enfermidade que pode acometer diferentes sistemas do corpo humano e prejudicar o seu funcionamento pleno devido à capacidade do vírus de lesar o endotélio dos vasos sanguíneos com formação de trombose microvascular e, assim, ser responsável pela CIVD nos casos mais graves da COVID-19. Além disso, a COVID-19 é uma enfermidade complexa que requer atenção especial no âmbito científico para que seja compreendida de modo mais completo para, dessa forma, melhorar as possibilidades de tratamento e prevenção de agravos para os sistemas vitais do corpo humano. Nessa perspectiva, muitos tratamentos estão em fase de desenvolvimento para diminuir os agravos dessa doença, como a administração de substâncias que inibem a Interleucina-6, em estudos atuais de ensaios clínicos, com a finalidade de evitar a CIVD.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 28 January 2021 (No. WHO/WPE/GIH/2021.1). Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. A pandemia de COVID-19. Revisões críticas em ciências de laboratório clínico. 2020;57(6):365-388.
3. Orsini MA, Do Nascimento JSF, Nunes NSM, Do Nascimento JKF, Azizi M, Cardoso CE, Pereira TMA. Coagulação intravascular disseminada e covid-19: mecanismos fisiopatológicos. Revista de Saúde. 2020;11(1):87-90.
4. Coelho BGZ, Tafuri BLC, Vilaça GS, Brandão TES. Coagulação Intravascular Disseminada no Contexto da Covid-19 Disseminated Intravascular Coagulation in the Context of Covid-19. Brazilian Journal of Health Review. 2021;4(4):17899-17911.
5. Prata IM, Prata ABM, Chaves LC, Silva LSN, Fernandes MN. O efeito da covid-19 na coagulação intravascular disseminada (CIVD), uma revisão de literatura. Revista Multidisciplinar em Saúde. 2021;2(1):13-13.
6. Gomes TCA, Gomes BMS, Carneiro JF, Castro MS, Silva AMTC. Eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19: revisão sistemática. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2020;42(533).
7. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, Franceschini F. Disfunção da coagulação no COVID-19: a interação entre inflamação, infecção viral e o sistema de coagulação. Revisões de sangue. 2021;46(100745).
8. Savioli F, Rocha LL. Coagulation profile in severe COVID-19 patients: what do we know so far?. Revista Brasileira de terapia intensiva. 2020;32:197-199.
9. Leentjens J, Van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens RE, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents—lessons after 1 year. The Lancet Haematology. 2021;8(7):e524-e533.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA E A COVID-19

Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso, Jocsã David Gomes Santos, Elisiel Martins de Sousa,
Luann Victor Rabêlo Araújo, Elton Jones Dias Lira, Lucas Falcão Ferreira, Thyago Layron Sampaio de Abreu,
Myrella Evelyn Nunes Turbano, Caio César Silva Rocha

10. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(7):389-391.
11. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European heart journal*. 2020;41(32):3038-3044.
12. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley CL, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia?. *The Lancet*. 2020;395(10239):1758-1759.