Anticoagulação durante a infecção por SARS-CoV-2 em pacientes de um Centro de Terapia Intensiva no Centro-Oeste do Brasil

Tatiana Yoshida Minakami[1], Moreno Coelho Cyríaco[2], Victor Hugo Rocha Rodrigues de Morais[3], Waldemar Naves do Amaral[4], Vergílio Pereira Carvalho[5], Kênia Alves Barcelos[6]

[1] Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Rio Verde, Campus Rio Verde, Goiás, aluna de Iniciação Científica – PIVIC/UniRV. E-mail: tatiminakami@gmail.com
[2] Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Rio Verde, Campus Rio Verde, Goiás.
[3] Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Rio Verde, Campus Rio Verde, Goiás.
[4] Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás.
[5] Mestrando pelo Programa de Pós-graduação de Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e Médico residente em Anestesiologia pelo Centro de Ensino e Treinamento Uberlândia Medical Center e Mater Dei Complexo Hospitalar Santa Genoveva em Uberlândia – MG.
[6] Orientadora, Profa Dra. da Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde, Goiás. E-mail: keniabarcelos@unirv.edu.br.

Reitor:
Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:
Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:
Prof. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada

Editores de Seção:
Profa. Dra. Ana Paula Fontana
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva
Prof. Dr. Fábio Henrique Baia
Pra. Dra. Muriel Amaral Jacob
Prof. Dr. Matheus de Freitas Souza
Prof. Dr. Warley Augusto Pereira

Fomento:
Programa PIBIC/PIVIC UniRV/CNPq 2022-2023

Resumo: A infecção pela COVID-19 afeta diretamente as células endoteliais. Alterações clínico-laboratoriais demonstram a presença de coagulopatia, cursando com manifestações graves em pacientes internados. Evidenciou-se que a coagulopatia é um importante marcador de morbimortalidade. Torna-se imperativo a análise dos tipos de terapias utilizadas, principalmente no que concerne os medicamentos que ainda não tem claras evidências científicas dos seus mecanismos no curso da doença, como é o caso da heparina. O presente estudo possui cunho observacional, do tipo transversal, com abordagem quantitativa baseada na análise de prontuários de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Municipal Universitário de Rio Verde – GO. Ao analisar os dados, afirma-se que a ausência do hábito de tabagismo, aliado ao não diagnóstico de asma, mostraram-se como fatores de proteção em relação à mortalidade, isso se justifica pelas menores taxas de danos microvasculares trombóticos e de ações das citocinas inflamatórias. Houve queda do número de plaquetas, com desfecho clínico desfavorável, uma vez que a trombocitopenia foi associada ao maior risco de mortalidade intra-hospitalar. O RNI apresentou relação com pacientes severos ou que evoluíram ao óbito. Por fim, apesar do número absoluto de óbitos em pacientes que fizeram o uso da heparina, comparando-se aos que não utilizaram, tenha sido maior, o estudo ainda carece de delimitações mais precisas centradas nessa medicação. Logo, sugere-se triagem sistemática de pacientes acometidos pela COVID-19, quanto à anticoagulação precoce nos enfermos graves internados na UTI.

Palavras-Chave: Covid-19. Heparina. Mortalidade

Anticoagulation during SARS-CoV-2 infection in patients at an Intensive Care Center in the Center-West of Brazil

Abstract: *COVID-19 infection directly affects endothelial cells. Clinical-laboratory changes demonstrate the presence of coagulopathy, progressing with severe manifestations in hospitalized patients. It was demonstrated that coagulopathy is an important marker of morbidity and mortality. It is imperative to analyze the types of therapies used, especially with regard to medications that do not yet have clear scientific evidence of their mechanisms in the course of the disease, such as heparin. The present study has an observational, cross-sectional nature, with a quantitative approach based on the analysis of medical records of patients admitted to the Intensive Care Unit of the Municipal University Hospital of Rio Verde – GO. When analyzing the data, it is stated that the absence of smoking, combined with the non-diagnosis of asthma, proved to be protective factors in relation to mortality, this is justified by the lower rates of thrombotic microvascular damage and cytokine actions inflammatory. There was a drop in the number of platelets, with an unfavorable clinical outcome, since thrombocytopenia was associated with a higher risk of in-hospital mortality. The INR was related to severe patients or those who died. Finally, although the absolute number of deaths in patients who used heparin, compared to those who did not use it, was higher, the study still lacks more precise delimitations focused on this medication. Therefore, systematic screening of patients affected by COVID-19 is suggested regarding early anticoagulation in seriously ill patients admitted to the ICU.*

Keywords: *Covid-19. Heparin. Mortality.*

Introdução

A infecção causada por SARS-Cov-2, é uma doença infecciosa do trato respiratório que foi reconhecida como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O espectro clínico da doença pode variar desde pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, até quadros de insuficiência respiratória aguda grave, com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Nesse contexto, a mortalidade pode variar de 26% a 86% (Graselli *et al*., 2020).

Há uma relação entre coagulopatia e COVID-19 que se apresenta como uma diminuição modesta na contagem de plaquetas, alterações no tempo de protrombina e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), mas com uma concentração média normal de fibrinogênio. É notório que a infecção pela COVID-19 esteja relacionada à cascata de coagulação, visto que afeta diretamente as células endoteliais. As alterações clínicas e laboratoriais demonstram presença de coagulopatia em até 50% nos pacientes que apresentam manifestações graves da COVID-19, representando, portanto, a coagulopatia como um importante marcador de gravidade e de mortalidade da doença (Silva, 2023).

O tratamento com heparina pode auxiliar na mitigação da coagulopatia pulmonar. Outra propriedade está na ação antagonista às histonas, com redução do edema e lesão vascula. Ademais, pode ter impacto na disfunção da microcirculação e reduzir danos a órgãos-alvo, com a redução da inflamação miocárdica (Tang, 2020). Este efeito da heparina está sob investigação em pacientes com COVID-19. Outro conceito é a propriedade antiviral da heparina, estudada em modelos experimentais, através da sua natureza polianiônica, ligando-se a várias proteínas e inibindo a adesão viral (Abreu *et al*., 2023).

Portanto, questiona-se o porquê avaliar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes internados no Centro de Terapia Intensiva e os desfechos interligados ao perfil de cada um. Torna-se imperativo a análise dos tipos de terapias utilizadas, principalmente no que concerne os medicamentos que ainda não tem claras evidências cientificas dos seus benefícios no curso da doença, como é o caso do uso da heparina. Por isso, o presente estudo tem o objetivo de avaliar os fatores que influenciam

de forma positiva ou não no prognóstico do paciente grave, bem como o uso do anticoagulante para atenuar a morbimortalidade ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2.

Material e Métodos

Este projeto de pesquisa, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (número do protocolo: 4.563.056/2021; Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número: 43454621.2.0000.5077), autorizado pelo CEP da Universidade de Rio Verde (UniRV), caracteriza-se como um estudo observacional, do tipo transversal, com abordagem quantitativa baseada na análise de prontuários advindos do Hospital Municipal Universitário (HMU) de Rio Verde – GO.

Os critérios de inclusão foram: idade a partir de 18 anos, de ambos gêneros, com prontuários que preencham critérios clínicos e laboratoriais para a infecção por SARS-CoV-2 e prontuários dos pacientes que foram a óbito com a causa esclarecida.

Foram excluídos os pacientes que apresentavam idade menor que 18 anos, prontuários incompletos, principalmente relacionados às variáveis analisadas, ausência do registro do desfecho óbito por transferência para outra instituição ou que a causa do óbito não tenha sido elucidada claramente.

No geral, 585 prontuários médicos foram avaliados quanto à elegibilidade em março de 2021; destes, 188 foram excluídos. Assim, participaram deste estudo 397 pacientes internados em UTI com SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave) por COVID-19.

As variáveis analisadas foram: qualitativa nominal dicotômicas (gênero, óbito hospitalar e heparina terapêutica), nominal politômicas (história de tabagismo), discreta (idade), contínua (RNI e plaquetas).

Todas as análises estatísticas foram estabelecidas utilizando os softwares Microsoft Office Excel 2019, PASS 11 (cálculo de tamanho amostral) e MINITAB 19 (análise estatística). Para o cálculo do tamanho da amostra, utilizou-se: prevalência esperada de óbito de 45%, margem de erro de 5,0% e intervalo de confiança de 95% para uma população de 300 mil habitantes residentes de Rio Verde, Estado de Goiás, Brasil. Logo, o tamanho amostral foi de 380 pacientes.

As variáveis foram apresentadas como números absolutos (*n*) e frequências relativas (%) com média e desvio padrão. A regressão de Poisson foi utilizada para cálculo da razão de prevalência e IC95% e os valores *de p* foram obtidos pelo teste de Wald. Os tamanhos de efeito medem as associações entre as variáveis ou os tamanhos das diferenças entre as médias dos grupos (tamanho de efeito ≥ 0,10, considerado pequeno, ≥ 0,30 médio e ≥ 0,50 grande).

Resultados e Discussão

Os grupos de risco reconhecidos para uma evolução desfavorável são indivíduos com idade maior que 60 anos (Chatkin *et al*., 2020), os quais foram associados ao maior número de morte por COVID-19 em nosso estudo (Tabela 1). Outro estudo transversal realizado no mesmo ano, também evidenciou a relação entre idade avançada e mortalidade por COVID-19 (Mascarello, 2021). Logo, postula-se que o envelhecimento leva ao comprometimento de vários sistemas do corpo, incluindo o imunológico, que devido à ação viral e à hiperativação do sistema imune, estados hiperativação plaquetária, disfunção endotelial e hipercoagulabilidade são desenvolvidos, predispondo a tromboembólicos (Brandão, 2020).

Com os dados obtidos, pontua-se que a ausência do hábito de tabagismo, aliado ao não diagnóstico de asma, mostraram-se como fatores de proteção em relação à mortalidade. Pesquisas referentes ao hábito de fumar evidenciaram quadro de desencadeamento de processos inflamatórios agudos, com aumento do nível de fibrinogênio e D-dímeros, o qual tende a evoluir com coagulação intravascular disseminada, danos microvasculares trombóticos e uma tempestade de citocinas inflamatórias, resultando em maior permeabilidade vascular, falência múltipla de órgãos e morte (Maria *et al*., 2020).

Além disso, uma explicação plausível para que a asma seja um importante fator de risco para o desenvolvimento do vírus SARS-CoV-2, pois o padrão inflamatório da asma contribui para a fisiopatologia da doença COVID-19, uma vez que o Th2, um dos padrões inflamatórios mais prevalentes na asma, é associado ao maior risco de infeção viral pela correspondente redução de

linfócitos Th117 (Coutinho *et al*., 2020). Em suma, esta redução em doentes com asma está associada a um maior risco de COVID -19 grave.

Tabela 1 - Caracterização do perfil demográfico e hábitos de vida de acordo com o óbito

n (%)	Óbito			*p**
	Não 214 (53,9)	Sim 183 (46,1)	Total n = 397	
Faixa etária				
20 a 39 anos	33 (15,4)‡	10 (5,5)	43 (10,8)	**<0,01**
40 a 59 anos	77 (36,0)‡	47 (25,7)	124 (31,2)	
60 a 79 anos	88 (41,1)	94 (51,4)‡	182 (45,8)	
80 ou mais	16 (7,5)	32 (17,5)‡	48 (12,1)	
Sexo				
Feminino	94 (43,9)	66 (36,1)	160 (40,3)	0,11
Masculino	120 (56,1)	117 (63,9)	237 (59,7)	
Tabagismo				
Nunca fumou	202 (94,4)‡	167 (91,3)	369 (92,9)	**0,02**
Ex-tabagista	5 (2,3)	14 (7,7)‡	19 (4,8)	
Tabagista	7 (3,3)	2 (1,1)	9 (2,3)	

*Qui-quadrado; ‡Post hoc; n, frequência absoluta; %, frequência relativa.
Fonte: autoria própria

A coagulopatia na infecção grave por COVID-19 é semelhante àquela induzida pela sepse (SIC, de *sepsis-induced coagulopathy*), caracterizada por coagulação intravascular disseminada (CIVD) e microangiopatia trombótica. Além disso, como os pulmões são prioritariamente afetados na COVID-19, a hipoxemia é um fator de risco para trombose (Savioli *et al*., 2020). O que corrobora com a relação entre o aumento da mortalidade em pacientes com hábito de tabagismo e história pregressa de asma, fatores já constatados na atual pesquisa. Além disso, o tempo de protrombina é frequentemente elevado em casos severos de COVID-19, visto que o aumento progressivo do tempo de protrombina é considerado um preditor de mortalidade na COVID-19 (Hadid, 2021).

A relativa queda do número de plaquetas esteve relacionado ao desfecho clínico desfavorável em nosso estudo, muitos evoluindo para o óbito, como se pode analisar na Tabela 2. Pesquisas mostram que a trombocitopenia é relativamente comum em pacientes com COVID-19 e está associada a risco aumentado de mortalidade hospitalar (Brandão, 2020). Uma meta-análise realizada, mostra que o RNI (Razão Normalizada Internacional do tempo de protrombina) tende a ser significativamente prolongado em pacientes severos ou que evoluem ao óbito por COVID-19 (Zunellu, 2021), o que condiz com os dados apresentados no nosso estudo, visto que o RNI dos pacientes envolvidos em nosso estudo esteve aumentado, incluindo os que vieram a óbito, como pode ser observado (Tabela 2).

Tabela 2 - Caracterização do perfil laboratorial de acordo com o óbito

Média ± DP	Óbito			*p**
	Não	Sim	Total	
Plaq I	249350,71 ± 97070,08	230813,56 ± 93672,39	240894,33 ± 95859,19	**0.02**
Plaq II	287935,41 ± 108976,44	249366,21 ± 125865,09	269846,35 ± 118615,68	**<0,01**
RNI I	1,86 ± 2,33	3,14 ± 15,18	2,51 ± 10,93	0.27
RNI II	1,65 ± 1,65	2,57 ± 4,27	2,19 ± 3,45	0.54
TTPA I	34,28 ± 11,75	38,69 ± 24,98	36,54 ± 19,76	0.30
TTPA II	36,58 ± 19,12	40,00 ± 20,38	38,44 ± 19,83	0.25

*Mann-Whitney; DP, desvio padrão. *Plaq: plaquetas; RNI: tempo de protrombina; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativado.
Fonte: autoria própria

O maior estudo disponível avaliou a anticoagulação em 2.773 pacientes com COVID-19 no Monte Sinai Sistema de Saúde (Paranjpe *et al*., 2020). A anticoagulação foi associada a uma mortalidade intra-hospitalar de 29,1% em comparação com 62,7% para os que não receberam.

Contudo, a justificativa para a anticoagulação não foi investigada diretamente, tornando essas observações difíceis de interpretar. Em paralelo ao nosso estudo, ao analisar os dados disponíveis abaixo (Tabela 3), apesar do menor número de óbitos dos pacientes que usaram Enoxaparina, em relação ao aos que não usaram, também não foram justificados outros parâmetros clínicos concomitantes que poderiam estar associados ao resultado.

Tabela 3 - Caracterização das medicações usadas de acordo com o óbito

n (%)	Óbito			*p**
	Não	Sim	Total	
	214 (53,9)	183 (46,1)	n = 397	
Heparina/Clexane				
Não	44 (20,6)	25 (13,7)	69 (17,4)	0,07
Sim	170 (79,4)	158 (86,3)	328 (82,6)	

*Qui-quadrado; n, frequência absoluta; %, frequência relativa.
Fonte: autores, 2023.

Outro fator limitante do nosso estudo, pode ser justificado pelos parâmetros de corte escolhidos, voltados para pacientes internados apenas em CTI, os quais já estavam gravemente enfermos e em uso de diversas medicações. A terapia com anticoagulantes é recomendada em pacientes com Covid-19 em estágio inicial, especialmente quando o valor do dímero-D é quatro vezes maior do que o normal (LIN *et al*., 2020). Assim, estudos voltados à pacientes em enfermaria ou com quadros menos graves, podem ser mais prósperos para avaliar o uso da heparina, sem a associação à polifarmácia, e o curso da doença com seus devidos desfechos.

Conclusão

Exames laboratoriais, evidenciaram trombocitopenia e valores elevados de RNI. Além disso, associou-se mortalidade à idade maior que 60 anos. Foram considerados fatores de proteção para a mortalidade não possuir diagnóstico asma e não ter o hábito tabagista. Apesar do número absoluto de óbitos em pacientes que fizeram o uso da heparina, comparando-se aos que não utilizaram, tenha sido maior, o estudo ainda carece de delimitações mais precisas centradas na medicação em questão. Nossos resultados sugerem considerar tanto a triagem sistemática de pacientes acometidos pela COVID-19, quanto a anticoagulação terapêutica precoce em pacientes graves com COVID-19 na UTI, bem como análises dos desfechos em pacientes menos enfermos.

Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos à Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde e ao Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica (PIVIC) pela oportunidade propiciar o incentivo à produção científica.

Referências Bibliográficas

ABREU, M; RODRIGUES, R; LIMA, A; OLIVEIRA, L. Relação da alopecia androgenética com a gravidade da Covid-19. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, v. 5, n. 5, pág. 22745–22754, 2023.

BRANDÃO, S. *et al*. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, p. 1767-5449, 2020.

COUTINHO, I. A.; REGATEIRO, F. S. Asma e COVID-19: Atualização. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**. v. 28, n. 2, p. 97–109, 2020.

CHATKIN, M.; GODOY, I. Are smoking, environmental pollution, and weather conditions risk factors for COVID-19. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 5, p. 183-202, 2020.

GRASSELLI, G. *et al*. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1574–1581, abr. 2020.

HADID, T.; KAFRI, Z.; AL-KATIB, A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. **Blood Reviews**, v. 47, p. 1761, 2021.

LIN, L.; LU, L.; CAO, W.; LI, T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection–a review of immune changes in patients with viral pneumonia. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 727-732, 2020.

MARIA, T. *et al*. Covid-19 e Tabagismo: Aspectos Epidemiológicos, Biológicos, Psicossociais e Implicações para a Política Nacional de Controle do Tabaco. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, p. 1039, 2020.

MASCARELLO, C. *et al*. Hospitalização e morte por COVID-19 e sua relação com determinantes sociais da saúde e morbidades no Espírito Santo: um estudo transversal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. 3, p. 19, 2021.

PARANJPE, I., FUSTER, V., LALA, A. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19 [letter]. **Am Coll Cardiol**. v.76, n. 1, p.122–124. 2020.

SAVIOLI, F.; ROCHA, L. Coagulation profile in severe COVID-19 patients: What do we know so far. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n. 2, p. 197–199, 2020.

SILVA, L.; DE LIMA, S.; COSTA, T.; OLIVEIRA, I.; KOCHHANN, E.; MOREIRA, C.; AZARA OLIVEIRA, E.; CHERAIN, G.; STURZA, G. Biomarcadores de coagulopatia em pacientes com covid-19. **Revista Científica Multidisciplinar,** v. 4, n. 1, p. 412-642, 2023.

TANG, N. *et al*. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of thrombosis and haemostasis:** JTH, v. 18, n. 4, p. 844–847, abr. 2020.

ZINELLU, A. *et al*. INR and COVID-19 severity and mortality: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. **Advances in Medical Sciences**, v. 66, n. 2, p. 372–380, 2021.