A prevalência da mortalidade, o uso da Heparina e fatores associados durante à infecção por SARS-Cov-2 em pacientes graves

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

[1] Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Rio Verde, Campus Rio Verde, Goiás, Aluno de Iniciação cientifica – PIVIC/UniRV. E-mail: victorhugo2rmorais@gmail.com
[2] Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Rio Verde, Campus Rio Verde, Goiás.
[3]Graduanda 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: Infere-se com base em distintos estudos que pacientes com COVID-19 internados em Centros de Terapia Intensiva (CTI) têm um risco elevado de eventos trombóticos venosos (TEV), trombose de microvasculatura, bem como de embolia pulmonar, mesmo em uso de dose padrão de profilaxia de TEV. Prova disso, é que o processo infeccioso causado pela SARS-CoV-2 pode causar uma suprarregulação do fator tecidual, estimular coagulação, formação de trombina e fibrina por meio de uma tempestade de citocinas, ativando leucócitos, endotélio e plaquetas. Além disso, níveis aumentados de D-dímero e fibrinogênio estariam relacionados a prognósticos desfavoráveis. Por conseguinte, este estudo tem o objetivo de estimar a prevalência da mortalidade, quanto ao uso da heparina e fatores associados em pacientes com COVID-19. Este estudo foi aprovado para sua execução pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Rio Verde (UniRV). Nesse viés, esta pesquisa é um estudo transversal, por meio da análise de prontuários, cuja amostra é formada por pacientes admitidos no Centro de Terapia Intensiva (CTI) do Hospital Municipal Universitário (HMU) de Rio Verde - GO. Dessa maneira, os nossos resultados evidenciam que a anticoagulação terapêutica aparentemente não reduz a mortalidade em pacientes com COVID19, mas parece resultar em ligeira redução do TEV sem aumento do risco de sangramento maior. Outrossim nota-se associação significativa entre a faixa etária e a mortalidade da doença, havendo também uma

incidência maior de casos e prevalência de óbitos em homens e em ex-tabagistas.

Palavras-Chave: Anticoagulantes. Coronavírus. Correlação de Dados. Trombofilia.

The prevalence of mortality, the use of Heparin and associated factors during SARS-Cov-2 infection in critically ill patients

Abstract: *It can be inferred from various studies that COVID-19 patients admitted to Intensive Care Units (ICUs) have a high risk of venous thrombotic events (VTE), microvasculature thrombosis, as well as pulmonary embolism, even when using the standard dose of VTE prophylaxis. Proof of this is that the infectious process caused by SARS-CoV-2 can cause tissue factor up-regulation, stimulating coagulation, thrombin and fibrin formation through a cytokine storm, activating leukocytes, endothelium and platelets. In addition, increased levels of D-dimer and fibrinogen would be related to unfavorable prognoses. Therefore, this study aims to estimate the prevalence of mortality, the use of heparin and associated factors in patients with COVID-19. This study was approved for execution by the Research Ethics Committee of the University of Rio Verde (UniRV). With this in mind, this study is a cross-sectional study, through the analysis of medical records, whose sample is made up of patients admitted to the Intensive Care Center (ICU) of the Municipal University Hospital (HMU) of Rio Verde - GO. Thus, our results show that therapeutic anticoagulation apparently does not reduce mortality in COVID-19 patients, but seems to result in a slight reduction in VTE without increasing the risk of major bleeding. There was also a significant association between age group and mortality from the disease, with a higher incidence of cases and prevalence of deaths among men and former smokers.*

Keywords: *Anticoagulants. Coronavirus. Data correlation. Thrombophilia.*

Introdução

No fim de dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foram observados os primeiros casos da COVID-19 que logo se tornou uma pandemia. Em Setembro de 2020 já haviam sido relatados mais de 33 milhões de casos e mais de 1 milhão de mortes (Gautret *et al*., 2020). Esta doença, que inicialmente foi observada como pneumonia de etiologia desconhecida, é causada pelo vírus SARS-CoV-2 e está ligada a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (Pérez-Belmonte *et al*., 2020).

Nas primeiras evidências da China já pôde ser observado anormalidades em parâmetros de coagulação em casos de COVID-19, sendo as principais alterações hemostáticas o aumento nos níveis de fibrinogênio e D-dímero. Sendo esse último, quando aumentado, relacionado a prognóstico desfavorável e aumento de mortalidade (Lippi; Favaloro, 2020). Nesse sentido, evidenciou-se a partir de estudos laboratoriais e análises clínicas que a coagulopatia é uma situação comum na COVID-19, mesmo que o indivíduo não tenha fatores de risco para trombose (Klok *et al*., 2020).

Embora o vírus SARS-CoV-2 não pareça ter efeitos pró-coagulantes intrínsecos, o grande aumento de citocinas, também conhecido como “tempestade de citocinas”, corrobora com a expressão do fator tecidual, um fundamental iniciador da ativação na coagulação, no sistema imunológico e células endoteliais (Mcfadyen; Stevens; Peter, 2020). Outrora, a hipóxemia grave foi bastante verificada em pacientes com COVID-19, o que pode ocasionar vasoconstrição, redução de fluxo sanguíneo e oclusão de vasos (Grimmer; Kuebler, 2017).

Percebe-se que a grande mortalidade de pacientes com COVID-19 pode ser oriunda por embolia pulmonar (EP) não descoberta e trombose pulmonar in situ. Além disso, outro risco é uma coagulopatia por dímero-D aumentado e concentrações de fibrinogênio com poucas alterações de protombina e contagem de plaquetas, uma vez que, ela causa um ambiente pró-trombótico. Esse, em até 69% de pacientes graves, mesmo em uso de tromboprofilaxia farmacológica, leva a tromboembolismo venoso (Lodigiani *et al*., 2020).

Embora algumas elucidações acerca da disfunção de coagulação em indivíduos com COVID-19 não estejam totalmente esclarecidas, sabe-se que o D-dímero aumentado pode ser um fator de

risco para evolução grave dessa doença e elevação de eventos tromboembólicos, o que sugere que estratégias de anticoagulação podem ser usadas. Dentre elas, viu-se que o uso da Heparina de baixo peso molecular, anticoagulante e bloqueador de trombina, trouxe benefícios. A heparina também pode diminuir a inflamação sistêmica e pulmonar, suprime neutrófilos ou migração de leucócitos protegendo o endotélio microvascular, o que limita a invasão viral (Shi; Lv; Lin, 2019). Nesse ínterim, de acordo com um estudo comparando tratamento terapêutico e profilático de anticoagulação (AC), viu-se que a AC terapêutica foi relacionada a um menor risco de mortalidade em comparação a profilática, cerca de 14% (Nadkarni *et al*., 2020).

Identifica-se que o tratamento com heparina pode ajudar a reduzir a coagulopatia pulmonar. Outra propriedade da heparina é sua ação antagônica sobre as histonas, que alivia a disfunção endotelial causada pela invasão de microrganismos patogênicos, reduz o edema e o dano vascular pulmonar causado pelo dano induzido por lipopolissacarídeos. Além disso, pode afetar a disfunção microcirculatória e reduzir os danos aos órgãos-alvo, reduzindo a inflamação miocárdica. (Tang, 2020).

Logo, de acordo com as informações supracitadas, questiona-se por que estudar acerca das coagulopatias e condições associados na infecção por SARS-CoV-2 em pacientes admitidos num centro de terapia intensiva. A razão é por causa da grande incidência de anormalidades em parêmetros de cogulação em casos de COVID-19, fator associando a prognóstico desfavorável e aumento de mortalidade. Portanto o presente estudo tem o objetivo de estimar a prevalência da mortalidade, quanto ao uso da heparina e fatores associados em pacientes com COVID-19 admitidos em um centro de terapia intensive, no Centro-Oeste, do Brasil.

Material e Métodos

Este é um estudo transversal realizado em um centro de terapia intensive (CTI) da região Centro-Oeste do Brasil, localizada no município de Rio Verde no estado de Goiás. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade de Rio Verde (UniRV).

Como critérios de inclusão para a população de casos, têm-se prontuários: de pacientes a partir de 18 anos, sexo masculino ou feminino, analfabetos ou não. Aqueles de pacientes que preenchessem critérios clínicos e laboratorias para infecção por Sars-CoV-2: mediante de teste de PCR para SARS-CoV-2 a partir de swabs nasofaríngeos ou achados de tomografia computadorizada compatíveis com a doença (opacidades bilaterais multifocais em vidrofosco ≥ 50%) e diagnóstico de síndrome gripal com critérios institucionais para internação, apresentando frequência respiratória maior que 24 irp/min, saturação menor que 93% em ar ambiente. Prontuário de pacientes com a COVID-19 que tenham ou não associado comorbidades, por exemplo, cardiopatia, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, neoplasias, imunossupressão, tuberculose pulmonar, obesidade. Prontuários de pacientes que foram a óbito pela COVID-19.

Já os critérios de exclusão foram: prontuários com informações imprecisas ou incompletas, aqueles em que a causa do óbito, não foi elucidada claramente por infecção pelo Sars-CoV-2. E prontuários de pacientes com transferência para outra instituição.

Para calcular o tamanho da amostra, foram utilizadas uma prevalência estimada (ou taxa de mortalidade) de 45%, uma margem de erro de 5,0% e um intervalo de confiança de 95% (IC95%) para 300.000 residentes da cidade de Rio Verde e arredores, Estado de Goias, Brasil. Portanto, o tamanho amostral necessário para esta análise (cálculo de prevalência) foi de 380 pacientes. Desta forma, dos 585 prontuários medicos avaliados, 188 foram excluídos.

No intuito de avaliar os dados clínicos e epidemiológicos dos participantes da pesquisa, aplicou-se o mesmo roteiro de coleta de dados dos prontuários. Dessa forma coletou-se dados acerca do sexo, presença de Hipertensão arterial sistêmica (HAS), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Diabetes Mellitus (DM), Óbito hospitalar, uso de Metilprednisolona, Dexametasona, Hidroxicloroquina / cloroquina, Heparina terapêutica, história de tabagismo e hemodiálise, além de análise qualitativa contínua de pH, pO2, pCO2, Bicarbonato, Lactato, Creatinina, D-dímero eTempo de protrombina ou tempo de atividade da protrombina ou (RNI).

Todas as análises estatísticas foram estabelecidas utilizando os softwares Microsoft Office Excel 2019, PASS 11 (cálculo de tamanho amostral) e MINITAB 19 (análise estatística). 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. Variáveis com *valor de p* <0,20 na análise bivariada foram incluídas em análises de regressão de Poisson hierárquica múltipla, com variância robusta. O valor *p* de 0,001 indica que a relação é significativa no nível α = 0,05. Assim, entende-se que os tamanhos de efeito medem os tamanhos das associações entre as variáveis ou os tamanhos das diferenças entre as médias dos grupos (tamanho de efeito ≥ 0,10 é considerado pequeno, ≥ 0,30 médio e ≥ 0,50 grande).

Resultados e Discussão

Dos participantes do estudo 59,70% eram homens com idade média de 61,04 ± 0,76 anos (variação de 20 a 111 anos). Dos pacientes com idade > 60 anos, 62,17% eram homens e 37,83% eram mulheres. A prevalência de óbito em indivíduos com SRAG por COVID-19 foi de 46,10% (63,93% em homens e 36,07% em mulheres). Na Tabela 1, observa-se a associação entre as variáveis determinantes do perfil demográfico e estilo de vida de 397 pacientes com a mortalidade por COVID-19.

Ao longo da pandemia por COVID-19, nota-se associação significativa entre a faixa etária e a mortalidade da doença (p<0,05). Logo, verifica-se que o envelhecer leva ao comprometimento do funcionamento de vários sistemas do corpo, incluindo o imunológico, que devido à ação viral e à hiperativação do sistema imune, estados de hiperinflamação, hiperativação plaquetária, disfunção endotelial e hipercoagulabilidade são desenvolvidos, predispondo a tromboses venosas e arteriais (Brandão, 2020). Além disso, observou-se aumento de mortalidade em ex-tabagistas, entre os 19 avaliados, 14 apresentaram evolução para óbito.

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

	Óbito			
n (%)	Não 214 (53,9)	Sim 183 (46,1)	Total n = 397	*p**
Faixa etária				
20 a 39 anos	33 (15,4)‡	10 (5,5)	43 (10,8)	
40 a 59 anos	77 (36,0)‡	47 (25,7)	124 (31,2)	**<0,01**
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)	
Ex-tabagista	5 (2,3)	14 (7,7)‡	19 (4,8)	**0,02**
Tabagista	7 (3,3)	2 (1,1)	9 (2,3)	

*Qui-quadrado; ‡Post hoc; n, frequência absoluta; %, frequência relativa.
Fonte: autoria própria, 2023

Quadros infecciosos graves são capazes de causar superestimulação com consumo de fatores de coagulação, desencadeando coagulação intravascular disseminada. CIVID em pacientes com COVID-19 está associado a um aumento na taxa de mortalidade pela doença e os dados sinalizam

que foram achadas anomalias clínicas e laboratoriais no sistema de coagulação sanguínea em pacientes infectados pelo virus (Batschauer, 2020).

Alterações nos parâmetros de coagulação foram observadas em pacientes hospitalizados com COVID-19, principalmente naqueles que evoluíram com gravidade e óbito. O aumento dos produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio correlaciona-se com os níveis de IL-6 e o prolongamento do tempo de protrombina (TP), descritos em vários estágios da doença, especialmente em pacientes gravemente enfermos. Notavelmente, as contagens de plaquetas demonstraram ser mais altas em comparação com pacientes não infectados com SARS-CoV-2 (Guan *et al*., 2020).

A relativa diminuição no número de plaquetas esteve associada ao desfecho clínico desfavorável em nosso estudo, muitos evoluindo para o óbito, como se pode analisar na tabela 2. Além disso, a trombocitopenia é relativamente comum em pacientes com COVID-19 e está associada a risco aumentado de mortalidade hospitalar (Brandão, 2020). Sabe-se também que a partir de estudos foi possível estimar que o INR (razão normalizada internacional do tempo de protrombina) tende a ser significativamente prolongado em pacientes graves ou que morrem de COVID-19 (Zinellu, 2021), o que é consistente com os dados apresentados em nosso estudo, como pode ser observado (Tabela 2).

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

	Óbito			
Média ± DP	Não	Sim	Total	*p**
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

Uma revisão sistemática e meta-análise mostrou que a anticoagulação terapêutica não teve nenhum efeito de redução da mortalidade ou de aumento de eventos hemorrágicos maiores em pacientes com COVID-19 moderada a grave. Observamos uma ligeira redução de eventos de TEV em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave em 30 dias quando a anticoagulação terapêutica foi usada. O TEV pode ser fatal em pacientes hospitalizados e, se não for reconhecido, pode aumentar o risco de mortalidade (Batista *et al*., 2022). 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 concominantes que poderiam estar associados ao resultado.

Tabela 3 - Caracterização do uso de Heparina de acordo com o óbito

	Óbito			
n (%)	Não 214 (53,9)	Sim 183 (46,1)	Total n = 397	*p**
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.

Conclusão

Conclui-se que, fatores como ser ex-tabagista e faixa etária >60 anos estão associados a maior mortalidade. Além disso, verificou-se que a anticoagulação terapêutica aparentemente não reduz a mortalidade em pacientes com COVID19, mas parece resultar em ligeira redução do TEV. Entende-se que o estudo acerca do uso da Heparina deve ser aprimorado no intuito de compreender melhor seus benefícios e em quais estágios da doença teria um resultado mais promissor.

Agradecimentos

Agradecimentos à Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde, ao Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica (PIVIC) pela oportunidade de nos propiciar produzir ciência.

Referências Bibliográficas

BATISTA, D. R. *et al*. Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: revisão sistemática “viva” e meta-análise. **J Bras Pneumol**, v.48, n.4, 2022.

BATSCHAUER, A. P. B.; JOVITA, H. W. Hemostasis and COVID-19: pathophysiology, laboratory tests and anticoagulant therapy. **Universidade do Vale do Itajaí (Univali)**, Itajaí-SC, Brasil. 2020.

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.

GAUTRET, P.; MILLION, M.; JARROT, P. A. *et al*. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. **Expert Rev Clin Immunol**, v.16, n.12, p.1159-1184, 2020.

GRIMMER, B., KUEBLER, W. The endothelium in hypoxic pulmonary vasoconstriction. **Journal of Applied Physiology**, v.123, p. 1635–1646, 2017.

GUAN, W. J. *et al*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **The New England Journal of Medicine, Waltham, Mass.,** v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

KLOK, F. A.; KRUIP, M.; VAN DER MEER, N. J. M. *et al*. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, v.191, p.145–147, 2020.

LIPPI, G.; FAVALORO, E. J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. **Thromb Haemost**, v.120, p.876–878, 2020.

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, **Thrombosis Research**, v.191, p. 9-14, 2020.

MCFADYEN, J. D.; STEVENS, H.; PETER, K. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. **Circ Res**, v.127, n.4, p.571–587, 2020.

NADKARNI, G. N.; LALA, A.; BAGIELLA, E. *et al*. Anticoagulation, Mortality, Bleeding and Pathology Among Patients Hospitalized with COVID-19: A Single Health System Study, **Journal of the American College of Cardiology**, 2020.

PÉREZ-BELMONTE, L. M. *et al*. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. **BMC Medicine**, 2020.

SHI, W.; LV, J.; LIN, L. Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events, **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, 2019.

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, 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