

## Terapia com anticoagulantes na Covid 19: o que dizem as evidências

### Introdução:

A doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) é preocupante e pode levar algumas das pessoas infectadas a internação em estado grave e até mesmo à morte. Embora esteja bem documentado que a COVID-19 se manifeste principalmente como uma infecção do trato respiratório, dados emergentes indicam que ela deve ser considerada como uma doença envolvendo múltiplos sistemas, incluindo cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, sistema neurológico, hematopoiético e imunológico.

Sabe-se que as pessoas idosas e com comorbidades têm um risco aumentado de morte pela COVID-19, porém pessoas mais jovens sem as principais doenças subjacentes também podem apresentar complicações potencialmente letais, como miocardite fulminante e coagulação intravascular disseminada (CID).



<https://www.bbc.com/portuguese/brasil-52069729>

A coagulação intravascular disseminada (CID) secundária a infecção grave é classicamente associada a bactérias gram-positivas ou gram-negativas, malária e febres hemorrágicas, e ainda outros vírus, como o da dengue (um vírus hemorrágico), SARS-CoV e MERS-CoV, também podem ser responsáveis pela ativação sistêmica da via intravascular de coagulação.

Aproximadamente 7 a 14 dias desde o início dos sintomas iniciais, ocorre um aumento nas manifestações clínicas da doença com acentuada incidência sistêmica e aumento de mediadores inflamatórios e citocinas, que podem até ser caracterizados como “tempestade de citocinas”. Ou seja, essa reação de coagulação está associada à uma resposta inflamatória exagerada do organismo quando o vírus ataca as células. É uma tempestade inflamatória e isso leva a pequenas coagulações nos vasos dos órgãos. Com esses microcoágulos, a circulação de sangue e a oxigenação dos órgãos essenciais vai sendo interrompida, o que pode levar à morte.

## Complicações de coagulação na Covid 19

Os distúrbios da coagulação são relativamente frequentes entre os pacientes com COVID-19, especialmente entre aqueles com doença grave. Em um estudo retrospectivo multicêntrico\* durante os primeiros dois meses da epidemia na China, 260 de 560 pacientes (46,4%) com confirmação laboratorial pela infecção por COVID-19 tinha um dímero D elevado ( $\geq 0,5$  mg / L), enquanto a elevação foi mais acentuada nos casos graves (59,6% versus 43,2% nos casos não graves). Valores elevados de dímero D indicam a presença de níveis anormais de produtos da degradação de fibrina no organismo. A dinâmica do dímero D pode refletir a gravidade da infecção e seus níveis aumentados estão associados com resultados adversos em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. A determinação do dímero D é utilizada como auxiliar no diagnóstico médico ou para afastar a hipótese de doenças como o tromboembolismo pulmonar (TEP) e trombose venosa profunda (TVP). A elevação do dímero D e a coagulação intravascular disseminada podem ser comuns em pacientes com forma grave da infecção por COVID-19, fato que, apesar das limitações metodológicas, tornou-se evidente em uma metanálise de quatro estudos publicados. Desta forma, o diagnóstico precoce de embolismo pulmonar em pacientes com COVID-19 com manifestações clínicas de deterioração súbita da oxigenação, dificuldade respiratória ou hipotensão é de grande importância para a melhoria dos resultados clínicos.

## Sobre o uso de heparina e heparinas de baixo peso molecular (HBPM) na Covid 19:

O tratamento com heparina pode ser útil na mitigação da coagulopatia pulmonar na Covid 19. Uma metanálise\*\* observou que o tratamento adjuvante com HBPM nos primeiros sete dias do início da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que é uma das complicações mais comuns da infecção por COVID-19, reduz o risco de mortalidade em 7 dias em 48% e o risco de mortalidade em 28 dias em 37% além de melhorar significativamente a relação PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> (a melhoria particularmente importante no subgrupo recebendo HBPM em altas doses de  $\geq 5000$  unidades / dia). A razão PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> é utilizada para determinar o índice de oxigenação do paciente, também chamado de índice de capacidade pulmonar de oxigenação.

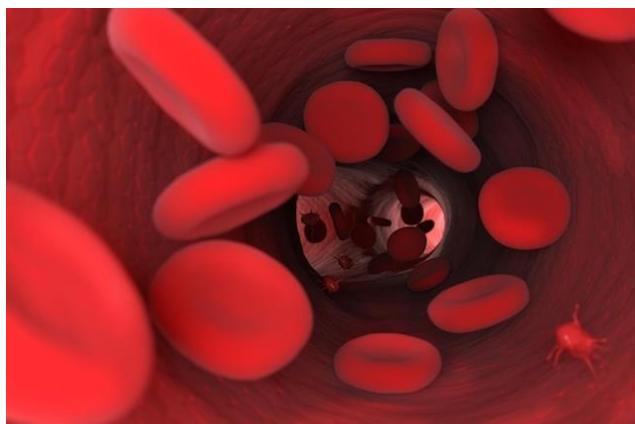
Heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) devem ser preferíveis a anticoagulantes orais diretos devido a possíveis interações medicamentosas com o uso concomitante de antiviral (especialmente inibidores de protease, um anti-HIV, como ritonavir) e tratamento antibacteriano (como a azitromicina). Tais tratamentos que interfiram nas vias CYP3A4 e / ou P-gp podem aumentar o risco de sangramento ou reduzir o efeito antitrombótico em caso de uso dos anticoagulantes orais diretos. Existem várias maneiras pelas quais a heparina pode ser benéfica no COVID. Nesse sentido, a dose correta de HBPM

é uma questão de interesse imediato, pois um medicamento só pode ser eficaz se administrado em uma dose eficaz. Embora a dose profilática possa ser adequada na maioria dos pacientes, seria importante considerar uma dose mais alta em indivíduos com alto índice de massa corporal.

Estudo realizado por Tang *et al* (2020), objetivou avaliar um escore denominado SIC (da sigla em inglês que se traduz por coagulopatia induzida por sepse), e que leva em consideração tempo de protrombina, contagem de plaquetas e avaliação sequencial de falência de órgãos (SOFA), e outros parâmetros de coagulação (dímero D elevado e tempo de protrombina na admissão) na identificação de pacientes que tenham se beneficiado de tratamento anticoagulante. Parâmetros de testes de coagulação e características clínicas entre sobreviventes e não sobreviventes foram comparados em um modelo de análise multivariada (regressão logística) para identificar fatores preditivos de mortalidade em 28 dias. Com base nos achados o tratamento com anticoagulante em pacientes com Covid 19, tem sido proposto e utilizado por muitos, embora ainda não tenha sido comprovado por estudo clínico. Esses investigadores chineses, do Tongji Hospital, em Wuhan, fizeram um levantamento retrospectivo de 449 pacientes (268 homens) com idade  $\geq 18$  anos com quadro grave de COVID-19 lá internados entre 1º de janeiro e 13 de fevereiro de 2020. Destes, 99 receberam heparina, principalmente heparina de baixo peso molecular (94 receberam enoxaparina 40-60 mg por dia), por pelo menos 7 dias.

A mortalidade em 28 dias não foi diferente (30,3% e 29,7%, respectivamente) entre usuários ou não de heparina, mas foi significativamente mais baixa (40,0% vs 64,2%,  $p=0.029$ ) no grupo de usuários de heparina com SIC  $\geq 4$ , e também nos com dímero D  $>6$  vezes o limite superior do normal (32,8% vs 52,4%,  $p=0.017$ ).

Os autores chamam atenção de que a maioria dos pacientes nesta série recebeu doses profiláticas de heparina de baixo peso molecular, e que em função disso as complicações hemorrágicas foram raras e, quando presentes, consideradas leves. Os pesquisadores também comentam que devido a conhecidas diferenças genéticas e de risco de tromboembolismo venoso de populações asiáticas em relação a outras, doses maiores de heparina de baixo peso molecular podem ser necessárias em populações não asiáticas com formas graves de COVID-19. A HBPM foi o anticoagulante mais utilizado no hospital investigado para prevenção de coagulação intravascular disseminada e tromboembolismo em pacientes, também por causa de seu efeito anti-inflamatório.



No estudo, o tratamento com heparina foi associado a uma menor taxa de mortalidade em pacientes com o escore SIC  $\geq 4$ , porém o mesmo resultado não foi esperado para pacientes com escore SIC  $< 4$ . Essa situação foi explicada pelos autores, uma vez que eles encontraram um risco potencial em pacientes sem coagulopatias que passaram por tratamento anticoagulante, haja vista que a ativação da coagulação também tem um efeito positivo, que contribui para a compartimentalização de patógenos e reduz sua invasão. O resultado da mortalidade também foi significativamente mais baixo em pacientes que faziam uso da heparina e que tinha valor de dímero D  $> 6$  vezes o limite superior do normal.

Em conclusão, uma mortalidade relativamente alta de Covid-19 na forma grave é preocupante. Esse estudo sugere que apenas os pacientes que atendem aos critérios SIC ou com dímero D, marcadamente elevado, podem se beneficiar da terapia anticoagulante principalmente com HBPM, o anticoagulante pode não beneficiar os pacientes fora dos critérios mencionados. Mais estudos prospectivos são necessários para confirmar esse resultado. Além disso, no estudo, foi relatado que na maioria de pacientes que receberam doses profiláticas de HBPM, as complicações hemorrágicas eram raras e quando surgiam, geralmente, eram leves.

## Achados sobre a terapia de anticoagulante no Brasil

Um estudo brasileiro descreve uma série de 27 pacientes com Covid-19 admitidos no Serviço de Pneumologia do Hospital Sírio Libanês em São Paulo tratados com doses terapêuticas de heparina conforme a gravidade clínica.

Todos os pacientes receberam enoxaparina 1 mg/kg a cada 24 horas. Pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 30 ml/min receberam subcutaneamente heparina não fracionada em uma dose de 5.000 unidades a cada 8 ou 6 horas. Se um abrupto decréscimo na oxigenação ou um aumento nos níveis do dímero D fossem observados, as doses de enoxaparina eram aumentada a 1 mg/kg a cada 12 horas, no caso de fenômenos trombóticos ou piora na hipóxia, a dose era aumentada para 2 mg/kg a cada 12 horas. Pacientes em choque foram tratados com heparina intravenosa segmentando uma taxa do tempo de tromboplastina parcial (APTT) em torno de 1,5 a 2,0 vezes a faixa normal. Se os pacientes apresentassem algum evento trombótico agudo, a dosagem de heparina era aumentada para obter um tempo de tromboplastina parcial aproximadamente 2,0 a 2,5 vezes o intervalo normal.

Durante o estudo foi observada a melhora gradual da relação PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ao longo das primeiros 72 horas em relação aos valores pré-anticoagulação. A melhora da relação PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> observada nos pacientes do estudo após o início do uso da heparina está de acordo com a ideia de um componente de perfusão significativo que explica mecanismo de insuficiência respiratória com padrão distinto de hipóxia acentuada e complacência pulmonar preservada, que caracteriza pacientes graves com COVID19. Não foram observados óbitos ou complicações hemorrágicas por anticoagulação durante o período do estudo.

# Aspectos importantes no tratamento de pacientes com Covid 19:

1. Diagnóstico precoce e acompanhamento da coagulopatia disseminada intravascular, aplicando o escore ISTH (contagem de plaquetas, tempo de protrombina, monitorização da atividade do fibrinogênio, dímero D, antitrombina e monitoramento da atividade da proteína C) que pode determinar o prognóstico e orientar um suporte de cuidados intensivos mais apropriado);
2. Identificação de pacientes em alto risco, seja hospitalizado ou ambulatorial;
3. Otimização do regime de tromboprolifaxia e uso de HBPM como os medicamentos de primeira linha;
4. As propriedades anti-inflamatórias das HBPM podem ser um benefício adicional em pacientes com COVID 19, e a possível necessidade de integrar outros tratamentos antitrombóticos, como antitrombina e trombomodulina recombinante, pode ser útil nesse complexo processo de "imunotrombose".

Em suma, à luz das evidências científicas recolhidas até o momento os estudos *in vitro* mostram que a terapia com anticoagulantes parece ser promissora na abordagem das alterações na coagulação do sangue e também das complicações trombóticas na Covid 19, sobretudo o uso de heparinas de baixo peso molecular, no entanto, estudos mais robustos devem ser realizados para que se possa utilizar a dose segura e efetiva de anticoagulantes na Covid 19.

## Referências

1. Evangelos Terpos, Ioannis Ntanasis-Stathopoulos, Ismail Elalamy, Efstathios Kastritis, Theodoros N. Sergentanis, Marianna Politou, Theodora Psaltopoulou, Grigoris Gerotziafas, Meletios A. Dimopoulos. Hematological findings and complications of COVID-19. American Journal of Hematology ( IF 6.137 ) Pub Date : 2020-04-13, DOI: 10.1002/ajh.25829. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282949/?from\\_term=Hematological+findings+and+complications+of+COVID-19&from\\_pos=1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282949/?from_term=Hematological+findings+and+complications+of+COVID-19&from_pos=1)
2. Jecko Thachil, The versatile heparin in COVID-19. J Thromb Haemost, 2020 Apr 2. doi: 10.1111/jth.14821. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14821>
3. Hidesaku Asakura, Haruhiko Ogawa. Letter to the editor Potential of Heparin and Nafamostat Combination Therapy for COVID-19. J Thromb Haemost, 2020. First published:17 April 2020 <https://doi.org/10.1111/jth.14858>
4. Ning Tang, Dengju Li, Xiong Wang, Ziyong Sun. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated With Poor Prognosis in Patients With Novel Coronavirus Pneumonia. J Thromb Haemost, 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073213/>

## Equipe

Ana Caroline Moreno e Clara Beatriz Abreu Lira Estagiárias Cim/UFC Farm. Msc. Ana Cláudia de Brito Passos

Profa. Dra. Mirian Parente Monteiro<sup>5</sup>