

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO DOS FATORES DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEOS E O USO DE ANTICOAGULANTES EM PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS EM UM HOSPITAL DE ENSINO

Alessandra Arruda Lemos (PIBIC-AF-IS/FA), Daniela Dambroso Altafini, Sheila Alexandra Belini Nishiyama, Abikeilla Ariane Bomfim Gomes Bernardi, Deborah de Castro Moreira, Maria Cristina Bronharo Tognim (Orientadora), e-mail:

mcbtognim@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR.

Medicina, Clínica Médica

Palavras-chave: COVID-19, anticoagulantes, dímero-D.

Resumo:

O SARS-CoV-2 é um coronavírus descoberto em Wuhan (China) em dezembro de 2019 em amostras respiratórias de pacientes com síndrome respiratória aguda grave denominada *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Esta doença espalhou-se pelo mundo causando uma pandemia com elevada morbimortalidade. A “tempestade de citocinas” e o aumento dos níveis de dímero-D têm sido associadas à coagulopatias em pacientes com COVID-19. Neste estudo foram avaliados exames: TAP (INR), KPTT (TTPA), plaquetas e dímero-D e sua associação ao processo coagulação sanguínea e desfecho em pacientes com COVID-19. Os dados foram organizados no *software* Microsoft Excel 2016®. Um total de 557 pacientes com COVID-19 estiveram internados no hospital universitário de Maringá no período de março de 2020 a abril de 2021. Desses, 296 pacientes foram incluídos na análise conforme critérios de elegibilidade. A análise dos dados demonstrou que os níveis de dímero-D em pacientes COVID-19 hospitalizados sempre estavam elevados com média de valores em torno de 3840 ng/ml para pacientes onde ocorreu o uso de anticoagulantes. Em relação aos pacientes que foram a óbito, vemos uma elevação mais significativa dos valores de dímero-D com uma média de valores em torno de 7175 ng/ml ($p < 0,05$). Estes achados vêm de encontro com estudos que mostram a presença de distúrbios de coagulação entre os pacientes diagnosticados com COVID-19 e que valores mais alterados foram associados a pior prognóstico da doença.

Introdução

O SARS-CoV-2 é um coronavírus descoberto em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, em dezembro de 2019. Este vírus foi assim designado como SARS-CoV-2 por causar uma síndrome respiratória aguda ou também denominada *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Esta doença inicialmente

espalhou-se por toda a província de Hubei e posteriormente no mundo todo se tornando uma grave pandemia. Manifestações respiratórias foram usadas pela primeira vez como critério para casos suspeitos de infecção. Além das manifestações respiratórias, o SARS-CoV-2 também pode levar a manifestações cardiovasculares, gastrointestinais, renais, neurológicas, hematológicas entre outras menos específicas (ORTEGA et al, 2020). Quanto às manifestações hematológicas os pacientes podem apresentar elevados níveis de transaminases e enzimas cardíacas, dímero-D e procalcitonina. Aumentos nesses parâmetros podem estar relacionados à gravidade da doença. Baixas contagens de plaquetas foram descritas em pacientes com COVID-19 grave e isso pode ser considerado um fator de mau prognóstico. Acredita-se que as “tempestades de citoquinas” e o aumento dos níveis de dímero-D estejam associados a coagulopatia em pacientes com COVID-19. O Fórum de Anticoagulação da Organização Norte Americana de provedores de anticoagulação, relatou um risco de tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19 e sugeriu o uso de terapia anticoagulante, principalmente heparina de baixo peso molecular, para o controle de doenças (MACHHI et al, 2020). Considerando o amplo número de pacientes com COVID-19 internados no hospital de ensino da Universidade Estadual de Maringá no último ano, associado ao elevado número de óbitos, o presente estudo teve como objetivo avaliar os fatores de coagulação, uso de anticoagulantes e prognóstico de pacientes com COVID-19 internados em um hospital de ensino no período de um ano.

Materiais e Métodos

O estudo conduzido foi observacional, descritivo, transversal e retrospectivo, com coleta de dados secundários no banco de dados do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Maringá (LAC/HUM), inserido no Sistema de Gestão da Assistência de Saúde do Sistema Único de Saúde. Os dados organizados em planilhas por meio do software Microsoft Excel 2016 (Microsoft®). Foram incluídos no estudo pacientes com COVID-19 e com resultados dos exames para análise da coagulação sanguínea, que foram: TAP (INR), KPTT (TTPA), plaquetas e dímero-D. Os valores de referência utilizados foram os estabelecidos pelo LAC/HUM, que são: plaquetas de 150.000 a 450.000 /mm³, dímero-D inferior a 500 ng/mL, KPTT de 31,0 a 40,0 segundos e TAP (INR) de 1,000 a 1,200. A partir de uma análise estatística, foram elaboradas tabelas para organização dos dados dos pacientes com COVID-19. O presente estudo está incluído em projeto maior de tese de doutorado, aprovado pela Comissão de Regulamentação das Atividades Acadêmicas (COREA) do HUM e pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (COPEP), de acordo com a Resolução 466/12 do CNS/MS – Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. O número de aprovação foi o seguinte: COPEP/UEM 2.093.342 e COREA/HUM 020/2021.

Resultados e Discussão

A partir dos dados gerais obtidos do LAC/HUM no GSUS, contabilizamos um total de 557 pacientes que foram internados na enfermaria e/ou na unidade de terapia

intensiva (UTI) na ala COVID-19 do HUM desde março de 2020 a abril de 2021. Desse total de pacientes, 296 pacientes foram selecionados conforme critérios de elegibilidade, ou seja, presença dos exames dímero-D, TAP (INR), KPTT e plaquetas, para análise de fatores de coagulação. Entre estes 296 pacientes, 38,85% (115/296) eram do sexo feminino, e 61,15% (181/296) do sexo masculino. Precisaram ficar internados em UTI 45,6% (135/296) dos pacientes. Foram a óbito 35,13% (104/296) dos internados no período do estudo. Quanto à análise dos fatores de coagulação, a tabela 1 traz comparações entre valores de média e desvio padrão dos resultados de exames em relação aos pacientes que fizeram uso de anticoagulantes e os que não fizeram uso, e dos pacientes que tiveram alta hospitalar ou que evoluíram à óbito. Apenas de 258 pacientes tinham informações no prontuário a respeito do uso ou não de anticoagulantes como parte da terapêutica estabelecida, portanto 258 pacientes foram analisados na tabela 1.

Tabela 1. Características dos fatores de coagulação em pacientes com COVID-19 internados em um hospital de ensino

Parâmetros	Uso de anticoagulante			Valor-p
	VR*	SIM	NÃO	
Plaquetas	150.000 a 450.000 /mm ³	222106 ± 82881	198589 ± 108189	0,082
TAP (INR)	1,000 a 1,200	1,22 ± 0,861	1,11 ± 0,143	0,807
KPTT	31,0 a 40,0 segundos	29,8 ± 6,34	29,4 ± 3,68	0,700
Dímero-D	Inferior a 500 ng/mL	3840 ± 10235	1580 ± 2414	0,123

Parâmetros	Óbito			Valor-p
	VR*	SIM	NÃO	
Plaquetas	150.000 a 450.000 /mm ³	207091 ± 87627	227203 ± 80878	0,028
TAP (INR)	1,000 a 1,200	1,34 ± 1,28	1,13 ± 0,245	0,068
KPTT	31,0 a 40,0 segundos	31,4 ± 9,71	29,2 ± 5,06	0,197
Dímero-D	Inferior a 500 ng/mL	7175 ± 14947	2314 ± 5364	< 0,001

VR: Valor de referência*

Podemos observar nos dados descritos na tabela 1, valores elevados nos níveis de dímero-D nos pacientes com COVID-19 independentemente do grupo com uso ou não de anticoagulante. Embora o uso de anticoagulantes tenha feito parte da terapêutica estabelecida em pacientes com valores de dímero-D mais elevados (média em torno de 3840 ng/ml), não foi verificada diferença estatística entre os valores dos dois grupos. Também não houve diferença estatística entre os valores de plaquetas, TAP e KPTT dos pacientes que fizeram ou não uso de anticoagulantes. Entretanto, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa em relação aos pacientes que foram a óbito ou tiveram alta hospitalar. Nos pacientes que foram a óbito observou-se uma elevação significativa dos valores de dímero-D (média de valores em torno de 7175 ng/ml) quando comparados aos valores de pacientes que tiveram alta hospitalar ($p < 0,05$). A elevação do D-dímero merece destaque dentre os marcadores que apontam para distúrbios da coagulação em pacientes com COVID-19 (NEVES, et al 2022). Os valores do número de plaquetas, também mostraram diferença estatística entre estes dois grupos, diferentemente dos valores de TAP e KPTT que não mostraram diferenças

estatisticamente significantes entre os pacientes que foram a óbito e àqueles que tiveram alta hospitalar. Estudos mostram a presença de distúrbios de coagulação entre os pacientes diagnosticados com COVID-19 e isso tem sido uma condição cada vez mais associada ao prognóstico da doença.

Conclusões

Os dados obtidos no presente estudo nos permitem concluir que, a dosagem de dímero-D e dos demais fatores de coagulação como TAP e KPTT além da contagem de plaquetas são de grande importância para melhorar o acompanhamento de pacientes internados com COVID-19 e ainda que estes marcadores, principalmente o dímero-D, podem auxiliar a prever o prognóstico e morbimortalidade dos pacientes hospitalizados com COVID-19.

Agradecimentos

À Fundação Araucária pelo apoio ao desenvolvimento científico.

Referências

MACHHI, J. et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020, p. 359–386, 8 jul. 2020. DOI <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>.

NEVES, R. A. et al. Estado de coagulação em pacientes infectados pelo Sars-CoV-2: uma revisão sistemática. **Pontifícia Universidade Católica de Goiás**, Goiânia, v. 48, p. 1-8, Janeiro 2022. DOI 10.18224/evs.v48i1.9047. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/1726>. Acesso em: 18 ago. 2022.

ORTEGA, M. A. et al. An integrative look at SARS-CoV-2 (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, Preventive Medicine and Public Health Area, Department of Surgery, Medical and Social Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Alcalá, ed. 47, p. 415-434, 4 dez. 2020. DOI 10.3892/ijmm.2020.4828.