

COVID-19 E ALTERAÇÕES DOS EXAMES LABORATORIAIS II

PARÂMETROS DA COAGULAÇÃO

Informações importantes antes de iniciar a leitura deste documento:

1. Os parâmetros da coagulação em casos de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) são relevantes, pois podem ter valores prognósticos e serem importantes alvos terapêuticos, como vários estudos já vêm demonstrando. Desse modo, neste documento, são apresentados os pontos principais em relação às alterações nos parâmetros da coagulação de pacientes com COVID-19 e o que esses resultados podem indicar, de acordo com os pesquisadores responsáveis pelo estudo.
2. Variados artigos estudam, além dos parâmetros da coagulação, outras alterações laboratoriais. Contudo, neste compilado, optamos por artigos que apresentassem, especificamente, os parâmetros da coagulação como objetivo principal da pesquisa.
3. Como grupo de comparação, ou grupo controle, os autores utilizaram pacientes com COVID-19 em estágios menos graves da doença ou pacientes saudáveis. Assim, os resultados apresentados serão sempre significativos em relação ao grupo controle, definido pelos autores. Isso, muitas vezes, não refletirá um determinado dado laboratorial fora da faixa normal, mas, sim, qual foi o aumento ou a redução frente ao grupo de comparação.
4. Neste compilado, estão descritos apenas os resultados de exames clínicos mais importantes (destacados pelos próprios autores) e encontrados em cada um dos artigos científicos. Sendo que, todos os artigos, aqui selecionados, apresentam, em sua versão completa, tabelas com os resultados dos exames clínicos, discussão dos resultados e limitações do estudo (para saber mais, acesse os links correspondentes).

❖ **Artigo 1:** TANG, Ning *et al.* **Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia.** Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073213/>

Grupo de pacientes estudado: 183 pacientes confirmados (85 mulheres e 98 homens) com pneumonia causada pelo novo coronavírus (*NCP - novel coronavirus pneumonia*),

admitidos em Tongji Hospital de Huazhong University of Science and Technology em Wuhan.

Parâmetros da Coagulação avaliados: As amostras, para o teste de coagulação, foram coletadas na admissão e durante a estadia hospitalar: tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), atividade antitrombina (AT), fibrinogênio, produto de degradação de fibrina (PDF) e dímero D.

Resultados:

- Até o período analisado, 78 pacientes (42,6%) foram liberados, 21 pacientes (11,5%) foram a óbito e 84 pacientes (45,9) permaneceram hospitalizados em condições estáveis.

Em relação aos pacientes que foram a óbito (21):

- 15 (71,4%) apresentaram coagulação intravascular disseminada (CIVD) em estágios avançados de pneumonia pelo coronavírus.
- Avaliação na admissão hospitalar: níveis significativamente maiores de **dímero D**, **PDF** e **TP**, quando comparados aos pacientes que sobreviveram.
- Durante a estadia hospitalar, os níveis de **AT** foram, significativamente, menores.
- Em estágios avançados de pneumonia pelo novo coronavírus, **dímero D** e **PDF** aumentaram moderadamente ou marcadamente.

Conclusões: O estudo mostrou que a existência de **CIVD** é comum em pacientes que vieram a óbito por pneumonia, esta provocada pelo novo coronavírus. Resultados de coagulação anormal, especialmente, o **elevado dímero D** e **PDF**, podem ter potencial para guiar a terapia e avaliar o prognóstico.

- ❖ **Artigo 2:** HAN, Huan et al. **Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection.** Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2020. <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/ahead-of-print/article-10.1515-cclm-2020-0188/article-10.1515-cclm-2020-0188.xml>

Grupo de pacientes estudado: 94 pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2, no hospital Renmin da Universidade de Wuhan, China, e 40 pessoas saudáveis (grupo controle) foram incluídas no estudo.

O grupo SARS-CoV-2 foi dividido em 3 subgrupos → leve (49 pacientes), severo (35 pacientes) e crítico (10 pacientes) – critérios da 5ª edição do diagnóstico de pneumonia e tratamento da COVID-19.

Parâmetros da Coagulação avaliados: Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), antitrombina (AT), produto de degradação de fibrina/fibrinogênio (PDF), dímero D, fibrinogênio (FIB), tempo de protrombina (TP), razão normalizada internacional (TP-RNI), tempo de atividade da protrombina (TAP) e tempo de trombina (TT).

Resultados:

Resultados comparativos entre pacientes com SARS-CoV-2 e saudáveis:

- **TAP** baixo.
- **Dímero D, PDF e FIB** alto.
- Nenhuma diferença foi observada nos valores de **TTPa, TP, TP-RNI e TT**.

Resultados comparativos entre os subgrupos (leve, severo e crítico):

- **AT** baixo, mas sem diferença entre os três subgrupos.
- **Dímero D** marcadamente alto, em pacientes graves, com aparência linear, de acordo com a gravidade.
- **TT** baixo em pacientes críticos.
- **PDF** alto, no subgrupo leve e severo. Sendo maiores os valores apresentados nos pacientes severos.

- Nenhuma diferença significativa foi observada para **TTPa**, **TP**, **TP-RNI** e o grupo controle.

Conclusões: A coagulação sanguínea em pacientes com COVID-19 aparenta estar claramente desarranjada, em comparação com uma população controle saudável. Mais especificamente, verificou-se que os valores do **dímero D**, **PDF** e **FIB** aumentaram significativamente, enquanto o valor do **AT** foi significativamente menor. Ainda mais importante, verificou-se que o **dímero D** e o **PDF** são, especialmente, preditivos da progressão da doença; portanto, seu monitoramento de rotina pareceria aconselhável em pacientes com COVID-19.

- ❖ **Artigo 3: SPIEZIA, Luca et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. Thrombosis and Haemostasis, 2020. doi: 10.1055/s-0040-1710018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316063/>**

Grupo de pacientes estudado: 22 pacientes, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), do Hospital Universitário de Pádua, com insuficiência respiratória aguda, devido à COVID-19. Foi usado como controle, um grupo de 44 pessoas saudáveis.

Parâmetros da Coagulação avaliados: hemoglobina, contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), razão normalizada internacional (TP-RNI), fibrinogênio (FIB), antitrombina (AT), dímero D e perfis de tromboelastometria.

Resultados dos pacientes com COVID-19 em relação ao controle saudável:

- **FIB** e **dímero D** alto.
- Perfis de **tromboelastometria** marcadamente hipercoaguláveis.

Conclusões: Pacientes com insuficiência respiratória aguda, em decorrência da COVID-19, apresentam quadro grave de hipercoagulabilidade, devido à hiperfibrinogenemia,

resultando em aumento da formação de fibrina e polimerização, que podem predispor a trombose.

- ❖ **Artigo 4:** FOGARTY, Helen et al. **COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients.** British Journal of Haematology, 2020. doi: 10.1111/bjh.16749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330308/>

Grupo de pacientes estudado: 83 pacientes adultos (18 anos ou mais) com a COVID-19, do Hospital St James.

Parâmetros da Coagulação avaliados: Amostras foram coletadas na admissão e durante a hospitalização (dia + 4 da admissão). Tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio (FIB), proteína C reativa (PCR) e dímero D.

Resultados:

- **TP e TTPa** normais.
- **Dímero D** alto.
- **FIB** alto na admissão e durante a hospitalização.

Para avaliar se a coagulopatia da COVID-19, no tempo de admissão, foi indicativa de um futuro curso clínico, os pacientes foram divididos em 2 subgrupos: admissão em UTI para suporte ventilatório ou morte devido à COVID-19 *versus* pacientes que foram liberados sem necessidade de suporte em UTI.

Resultados comparativos entre pacientes em UTI ou óbito por COVID-19 e pacientes liberados sem necessidade de UTI:

- **Dímero D** alto.
- **FIB e proteína C reativa (PCR)** alto.
- No dia +4 da admissão, o **TP** alto.

Conclusões: A infecção grave por COVID-19 está associada a uma coagulopatia significativa que se correlaciona com a gravidade da doença. O aumento acentuado nos níveis de **dímero D** são consistentes com a ativação progressiva da coagulação, juntamente com a ativação simultânea de fibrinólise dentro dos pulmões.

CONCLUSÕES FINAIS:

- Os principais parâmetros da coagulação avaliados são tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio (FIB), atividade antitrombina (AT), fibrinogênio (FIB) e dímero D.
- **A coagulação sanguínea em pacientes com Covid-19 está alterada em comparação com uma população controle saudável.**
- **Os parâmetros: dímero D, fibrinogênio e produto de degradação de fibrina se elevam em pacientes graves ou que foram a óbito por Covid-19.**
- Estes mesmos parâmetros podem ser preditivos da progressão da doença e utilizados para monitoramento de pacientes com Covid-19 e possibilidades terapêuticas.

Os autores informam que devido às crescentes atualizações sobre o tema COVID-19, este texto poderá ser atualizado e substituído no site.

Maringá, 03.05.2020