

COVID-19 E TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

COVID-19 AND PULMONARY EMBOLISM

Bruno Alexandre L. Rodrigues¹; Carlos P. Nunes²

¹Aluno da graduação de Medicina, do décimo primeiro período da UNIFESO

²Professor Titular da Faculdade de Medicina da UNIFESO

RESUMO

Introdução: Em dezembro de 2019, foi constatada uma elevação do número de casos de pneumonia causada por um novo coronavírus identificado como B-coronavírus, que teria o potencial de causar complicações como tromboembolismo pulmonar. **Objetivo:** O presente relatório tem como finalidade, por meio de uma revisão literária, relatar um pouco mais acerca do tromboembolismo pulmonar em pacientes infectados pelo COVID-19. **Métodos:** Foram utilizados 16 artigos para realização deste trabalho, e todos relatam sobre tromboembolismo pulmonar e COVID-19, trazendo informações através de relatos de caso, revisão literária e estudos prospectivos. **Conclusões:** Após leitura dos artigos foi possível relacionar o evento tromboembolismo pulmonar e COVID-19 pela coagulopatia causada pelo vírus quando este adentra o organismo havendo liberação de citocinas inflamatórias que atuam na cascata de coagulação destes pacientes.

Descritores: Infecções por Coronavirus, embolismo pulmonar, tromboembolismo

ABSTRACT

Introduction: In December 2019, a number of cases of pneumonia caused by a new coronavirus identified as B-coronavirus were found, which would potentially cause complications such as pulmonary thromboembolism. **Objective:** This research aims, through a literary review, to report more about COVID-19 and pulmonary embolism. **Methods:** Sixteen studies were used to carry out this work, and all of them report about COVID-19 and pulmonary embolism, bringing accurate and reliable information through case reports, literary reviews and prospective studies. **Conclusion:** After reading the articles, it was possible to relate the event of pulmonary thromboembolism and COVID-19 due to coagulopathy caused by the virus when it infects an organism that releases inflammatory cytokines that act in the coagulation cascade of patients.

Keywords: *Coronavirus Infection, pulmonary embolism, thromboembolism*

INTRODUÇÃO

Recentemente, casos de pneumonia tiveram uma elevação expressiva na Ásia. O responsável por esse aumento foi identificado como um novo coronavírus, B-coronavírus, em dezembro de 2019. Estes casos estavam interligados com o mercado local de peixes e alimentos marinhos, sendo o primeiro descrito em Wuhan, na China. Em fevereiro, cientistas da Organização Mundial de Saúde decidiram nomear a doença como doença do coronavírus 2019 enquanto o grupo de estudos decidiu nomeá-la como SARS-CoV-2.¹

Estudos genéticos revelaram que o vírus poderia ter sua origem a partir da transmissão através de morcegos. Além disso, foi evidenciado que animais comercializados no mercado local de peixes, como pangolins e tartarugas,

possuíam material genético semelhante aos morcegos, o que levou a acreditar que o consumo destes animais possa ter sido o gatilho inicial para a infecção em humanos. Esta ocorreria humano-humano após o contato com indivíduos infectados pelo vírus, sintomáticos ou assintomáticos, o que provocou a disseminação para profissionais de saúde e trabalhadores comuns.¹

Os coronavírus são responsáveis por causar sintomas respiratórios, comoresfriados comuns, e possuem baixa patogenicidade. Estes são classificados em quatro gêneros, sendo eles: alfa, beta, gama e delta. Os gêneros alfa e beta infectam mamíferos, enquanto os tipos gama e delta, pássaros. Existem ainda outros tipos, como SARS-CoV e MERS-CoV, já conhecidos por produzirem infecções potencialmente fatais e graves do trato respiratório.¹

O SARS-CoV-2 é um B-coronavírus de RNA positivo, envelopado, capaz de utilizar a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para infectar humanos. A ECA2 é uma enzima encontrada no trato respiratório inferior, responsável pela infecção humano-humano. Após utilizar os receptores celulares da ECA2, o vírus se funde às células, assim o RNA é inserido e se replica dentro do organismo.¹

Como uma doença respiratória, COVID-19 é primariamente transmitido através de secreções respiratórias e do contato direto. Porém, estudos com swab fecal e sanguíneo evidenciaram a presença do vírus, o que sugere outras formas de transmissão, já que a ECA2 está presente nos enterócitos intestinais.¹

Os sintomas mais comuns da doença são relativamente parecidos com os da síndrome gripal como tosse, febre e fadiga, mas outros sintomas podem ser encontrados com menos frequência como diarreia e vômitos. Em exames laboratoriais pode encontrar-se leucopenia e linfopenia e, em estados mais graves, aumento da ureia, creatinina, D-dímero e até mesmo elevação de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-10 e IL-11.^{1,2}

Um dos achados em pacientes com COVID-19 é a trombose, visto que é uma doença que libera diversas citocinas inflamatórias, portanto propicia a formação de trombos que impactam especialmente em locais como o pulmão, levando à piora clínica e hipóxia.²

O método diagnóstico padrão-ouro é a detecção do ácido nucléico por swab nasal e de orofaringe; ou por amostras do trato respiratório através de reação de cadeia da polimerase (PCR) que posteriormente é confirmada por sequenciamento.¹

O prognóstico é favorável na maior parte dos casos, entretanto, muitos pacientes evoluem para condições críticas, principalmente idosos e aqueles que possuem comorbidades. Esta doença tende a progredir rapidamente nestes pacientes, principalmente naqueles com 65 anos ou mais. As complicações descritas são a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), arritmia, choque, injúria renal aguda (IRA), lesão cardíaca aguda, disfunção hepática e infecções secundárias. Estudos demonstraram que idosos do sexo masculino com comorbidades e SARA têm elevada taxa de mortalidade.¹

OBJETIVO

Primário: Discutir a relação do tromboembolismo pulmonar e COVID-19

Secundário: Discutir o uso da terapia anticoagulante em pacientes COVID-19

MÉTODOS

Foram pesquisados os descritores “*Coronavirus infections*” e “*Pulmonary embolism*” no PubMed, com 45 resultados obtidos. Destes, foram escolhidos 7, com base na leitura e análise do conteúdo. Também foram utilizados descritores “*Coronavirus infections*” e “*Pulmonary embolism*” em diversos bancos de dados, como Cochrane, BioMedCentral, EBSCOhost e Lillacs, obtendo-se diversos artigos relacionados com o tema em questão, mas que não foram selecionados para o trabalho após leitura e análise do conteúdo dos artigos. Assim, foi avaliado o grau de classificação das revistas em que houve a publicação escolhendo as mais bem colocadas, a data de publicação buscando sempre os mais recentes, além disso, foi observado se atendiam ao tema proposto.

Foi acrescentado manualmente a essa busca, os relatórios “*the origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status*”, “*Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment*”, “*Pulmonary embolism: an update*”, “*Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy*”, “*Pulmonary embolism in cases of COVID-19*”, “*Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia*”, “*Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography*”, “*Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19*” e “*Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy*” devidamente listado nas referências bibliográficas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Virchow descreveu o primeiro embolismo pulmonar nos anos de 1800 e esta era uma doença raramente diagnosticada antes da morte. O

embolismo pulmonar é causa importante de instabilidade hemodinâmica e de morbimortalidade. É uma complicação da trombose venosa profunda (TVP) sendo prevenção, diagnóstico e tratamento uma maneira importante de se evitá-la.^{3,4}

A fisiopatologia e as manifestações clínicas da doença dependem de 4 fatores principais como tamanho do trombo e extensão da oclusão da árvore vascular; condição cardiopulmonar pré-existente; vasoconstrição química causada pela liberação de serotonina e tromboxano; e vasoconstrição reflexa pela provável dilatação reflexa da artéria pulmonar. Quando o trombo impacta na circulação pulmonar há obstrução mecânica e liberação de hormônios causando vasoespasmo gerando aumento da pós-carga e consequentemente aumento no consumo de oxigênio pelo ventrículo direito. A parede cardíaca dilata e afina, com isso há aumento do estresse da parede e redução da perfusão coronariana. Ao mesmo tempo, isto diminui o débito cardíaco, piorando a hipoxemia.³

O tromboembolismo pulmonar (TEP) pode ser assintomático, porém quando há sintomas estes são inespecíficos, como dispneia, dor pleurítica, dor retroesternal, tosse, hemoptise e síncope. Há diversos diagnósticos diferenciais como pneumonia, asma e pneumotórax. Exames de imagem como radiografia de tórax, cintilografia pulmonar e angiotomografia podem ajudar a elucidar o diagnóstico por ser uma doença com sinais e sintomas inespecíficos.³

O tratamento é feito através da prevenção de novos episódios de TEP com a utilização de anticoagulantes e/ou filtro de veia cava. Quando o paciente apresenta um quadro de TEP mais grave pode se recorrer aos trombolíticos ou técnicas invasivas como embolectomia.³

Em muitos pacientes o COVID-19 tem curso prolongado com febre alta, redução do estado geral e envolvimento pulmonar, os quais contribuem para a imobilização. A terapia intensiva é um fator de risco para ocorrência de eventos trombóticos. A compreensão da fisiopatologia para a ocorrência de trombose em pacientes com COVID-19 ainda é bastante limitada. Tanto a resposta imune quanto a atuação viral levam à ativação do sistema de coagulação como resultado da lesão endotelial, liberação de citocinas inflamatórias e ativação plaquetária. O tromboembolismo pulmonar no COVID-19 seria resultado da combinação da inflamação do

tecido pulmonar e estado de hipercoagulabilidade sistêmica.²

No estudo de *Klok et al.*, observou-se que COVID-19 é fator predisponente para trombose tanto venosa quanto arterial devido à inflamação, hipóxia, imobilização e CIVD. Desta maneira, tornou-se necessário utilizar-se profilaxia antitrombótica, especialmente em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI), que são de certa maneira mais propensos a desenvolver um evento trombótico.⁵

Marietta et al. observaram a existência de um estado de hipercoagulabilidade durante a infecção pelo COVID-19. O aumento do D-dímero, bem como das citocinas pró-inflamatórias, como IL-2 e IL-6, estão correlacionados com o prognóstico do paciente, sendo o aumento destas um fator para gravidade do caso. Os achados encontrados mostraram uma relação entre trombose e inflamação.²

Os fatores de coagulação e as plaquetas estão diretamente ligadas à modulação da imunidade do indivíduo, que mostrou que suas funções são independentes do efeito homeostático. Todos esses fatores levam a relacionar o COVID-19 e a síndrome chamada Coagulação intravascular disseminada (CIVD). Desta maneira, sugeriu-se que drogas que possuem efeito anticoagulante seriam benéficas para estes pacientes juntamente com antivirais e antioxidantes.²

Cui et al. realizaram um estudo no período de 30 de janeiro a 22 de março, com 81 pacientes internados em unidade intensiva diagnosticados com COVID-19. Desta forma, analisaram que pacientes infectados pela doença eram propensos a sepse, o que levava a liberação de citocinas inflamatórias. Diversas citocinas inflamatórias causam ativação do sistema de coagulação resultando no tromboembolismo venoso. A sepse é uma importante causa de CIVD e que nestes pacientes é um fator prognóstico importante pois 71% das mortes observadas neste hospital advinham deste evento trombótico.⁶

A elevação do D-dímero é um sinal importante da ativação da coagulação e da hiperfibrinólise e quando os pacientes recebiam a terapia antitrombótica estes níveis de D-dímero diminuíram gradualmente o que mostra que esta substância pode prever o evento trombose e avaliar a terapia de coagulação.⁶

Os fatores de coagulação como produto da degradação da fibrina e tempo longo de protrombina quando elevados foram correlacionados com maior chance de morte dos pacientes por CIVD, que é um dos fatores relacionados à sepse causada pelo SARS-CoV-2. Fatores de coagulação livres no sangue juntamente com a ativação de plaquetas estimulam a fibrinólise.⁷

Estudos recentes com heparina de baixo peso molecular e heparina não fracionada em doses profiláticas estão associados a menor mortalidade em pacientes graves infectados por COVID-19 que exibem um score de coagulopatia ou níveis de D-dímero aumentados. O uso de anticoagulantes de forma agressiva deve ser pensada pelo risco de causar eventos indesejados aos pacientes sendo necessário adotar um tempo apropriado para iniciar o tratamento, o tipo e a dose da droga e o impacto de outras medicações de uso concomitante.²

Klok et al. também analisaram 184 pacientes com pneumonia causada por COVID-19 que foram admitidos na UTI entre os dias 7 de março e 5 de abril de 2020. Todos os pacientes receberam terapia antitrombótica e foram observados por 7 dias. Constatou-se que 31% dos pacientes apresentaram evento trombotico confirmado por ultrassonografia ou angiotomografia computadorizada de pulmão sendo o tromboembolismo pulmonar a complicação mais comum encontrada. Desta maneira, a profilaxia antitrombótica é recomendada e deve ser empregada de maneira que diminua os eventos tromboticos dos pacientes com COVID-19.⁵

Em estudo de *Lodigiane et al.* com pacientes infectados por COVID-19, foram analisados 388 casos confirmados da doença e a ocorrência de trombose nestes pacientes internados. Os resultados mostraram que a formação de trombos é um importante evento a se levar em consideração em pacientes com COVID-19, especialmente os internados em UTI.⁸

Dos pacientes analisados, um total de 28 sofreram evento trombotico, em sua maioria venoso, sendo pulmão o local mais frequente. Desta forma, a profilaxia com antitrombóticos em altas doses mostrou possível obter resultados positivos em pacientes com COVID-19. Foi postulado que pacientes que utilizavam heparina de baixo peso molecular em fases precoces da infecção apresentaram diminuição da inflamação sistêmica, pulmonar e redução da replicação viral além do efeito anti-trombotico.⁸

Tveita et al. relataram casos de COVID-19 que tiveram desfecho de tromboembolismo pulmonar. Demonstrou-se que o embolismo pulmonar contribui para a hipoxemia em diferentes estágios da doença. Tratando-se os pacientes com heparina de baixo peso molecular durante a internação hospitalar, não se havia suspeita de embolia pulmonar.⁹

Um estudo na Holanda com 184 pacientes em tratamento intensivo com SARS-CoV-2, dos quais 27% apresentaram tromboembolismo venoso confirmado por exames de imagem, 81% destes tiveram tromboembolismo pulmonar, ainda que tivessem recebido tratamento com heparina de baixo peso molecular durante a internação.⁹

Grillet et al. realizaram estudo retrospectivo no qual analisaram tromboembolismo em pacientes com COVID-19. O estudo tinha amostra de 100 pacientes que não possuíam contraindicações para uso de contraste iodado para exames de tomografia computadorizada. Após observação do estudo, 23 dos 100 pacientes apresentaram tromboembolismo pulmonar, principalmente aqueles que apresentavam doença crítica e internados em unidade de terapia intensiva. A TEP estava mais relacionada a pacientes em ventilação mecânica e do sexo masculino.¹⁰

Artifoni et al. observaram pacientes internados com COVID-19 com objetivo de determinar a incidência de tromboembolismo venoso nos pacientes que receberam profilaxia antitrombótica. Exames de imagem, como ultrassonografia de membro inferiores e angiotomografia, foram utilizados para rastrear a trombose venosa. Dos 71 pacientes analisados, 16 desenvolveram TVP e 7 apresentaram TEP apesar da utilização de medicamentos profiláticos; a incidência deste evento ainda se tornou bastante significativa.¹¹

Hékimian et al. revisaram 51 pacientes com diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 que foram tratados em unidade de terapia intensiva, dos quais 8 destes vieram a desenvolver embolia pulmonar grave. Destes 8 pacientes 5 apresentaram níveis elevados de fibrinogênio e D-dímero, sendo uma consequência da indução séptica causada pelo vírus que induz a CIVD. A elevação do D-dímero esta ligada à mortalidade intra-hospitalar.¹²

Desta maneira, foi observado que o uso de anticoagulantes em altas doses deveria ser considerado em pacientes com formas severas da

doença. Além disso o uso de Ecocardiografia com Doppler deve ser empregada de maneira a detectar sinais de cor pulmonale e por último a piora da hipoxemia e hipercapnia deve ser considerado diagnóstico de TEP em pacientes COVID-19 em ventilação mecânica.¹²

Middeldorp et al. realizaram estudo para investigar a incidência de trombose venosa em 198 pacientes internados com diagnóstico confirmado de COVID-19. Destes, 39 pacientes tiveram diagnóstico de trombose venosa profunda, dos quais 25 eram sintomáticos mesmo com a profilaxia de trombose. Em pacientes internados em UTI a incidência de trombose foi ainda maior provavelmente devido à disponibilidade de exames de rastreio. Portanto, foi constatado que o risco de trombose venosa em pacientes internados por COVID-19 é elevado, especialmente em pacientes em UTI. Dessa forma, deve-se lançar mão de exames de imagem para TVP e TEP nestes casos.¹³

Tang et al. testaram a terapia anticoagulante em pacientes infectados por COVID-19 comparando pacientes que utilizaram heparina e aqueles que não a utilizaram. Realizaram esta comparação com 449 pacientes com COVID-19, dos quais 99 receberam heparina. Ao final desta comparação pode-se observar que não houve redução da mortalidade em 28 dias entre os pacientes em uso de heparina com os que não estavam usando-a. Entretanto, pacientes que apresentavam coagulopatia por sepse mostraram menor mortalidade em 28 dias com uso da terapia anticoagulante quando comparado com aqueles que não a utilizaram.¹⁴

Zhai et al observaram que pacientes com doença grave e risco de sangramento elevado beneficiam-se da utilização de compressão pneumática intermitente. Em pacientes com risco reduzido de sangramento recomenda-se heparina de baixo peso molecular; se houver acometimento renal deve-se utilizar heparina não fracionada; e aqueles com doença leve e moderada, a profilaxia antitrombótica.¹⁵

Aryal et al observaram que o alto risco de formação de trombos em pacientes COVID-19, principalmente naqueles com maior gravidade, era um evento de extrema importância. Portanto, pacientes que recebiam heparina estavam associados à menor taxa de mortalidade. A extensão do tratamento após alta com anticoagulantes para profilaxia por 4-6 semanas deve ser

considerada pelo risco de pacientes ainda desenvolver trombos pela coagulopatia causada pelo COVID-19. Os anticoagulantes indicados para a profilaxia são da classe dos novos anticoagulantes como rivaroxabana e deve-se dosar o risco de sangramento e benefício para a não formação de trombos.¹⁶

CONCLUSÃO

Após a leitura de diversos artigos, é possível concluir que o tromboembolismo pulmonar é importante consequência do COVID-19. O SARS-CoV-2 tem como principal característica a ativação imunológica com liberação de diversas citocinas inflamatórias, impulsionando o sistema de coagulação à formação de trombos que podem impactar na circulação pulmonar e, como consequência, causam TEP. Os pacientes mais acometidos pela doença são aqueles com piora clínica causada pela sepse induzida pelo vírus, que conduz à coagulopatia levando na maioria dos casos à necessidade de unidades de tratamento intensivo devido à deterioração da hipoxemia e instabilidade hemodinâmica. Os exames de imagem como angiotomografia são cruciais para confirmação do diagnóstico da doença já que os sintomas apresentados podem ser confundidos com os do COVID-19. A profilaxia antitrombótica deve ser empregada de maneira a evitar a ocorrência de casos e quando for necessário utilizar anticoagulantes para tratamento em pacientes acometidos pelo TEP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status [Internet]. Vol. 7, Military Medical Research. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
2. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus.* 2020 May;18(3):167–9.
3. Kostadima E, Zakyntinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2007 Mar;48(2):94–107.

4. The Royal Australian College of General Practitioners. RACGP - Pulmonary embolism: An update. [cited 2020 Jun 22]; Available from: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/november/pulmonary-embolism/>
5. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Julho;191:145–7.
6. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1421–4.
7. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844–7.
8. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:9–14.
9. Tveita A, Hestenes S, Sporastøyl ER, Pettersen SA, Neple BL, Myrstad M, et al. Pulmonary embolism in cases of COVID-19. *Tidsskr Nor Laegeforen* [Internet]. 2020 May 26;140(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.4045/tidsskr.20.0366>
10. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology.* 2020 Apr 23;201544.
11. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jul;50(1):211–6.
12. Hékimian G, Lebreton G, Bréchet N, Luyt C-E, Schmidt M, Combes A. Severe pulmonary embolism in COVID-19 patients: a call for increased awareness. *Crit Care.* 2020 Jun 2;24(1):274.
13. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 May 5; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14888>
14. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1094–9.
15. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziakas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* 2020 Jun;120(6):937–48.
16. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Pathak R, Bhatt VR, Katel A, et al. Venous Thromboembolism in COVID-19: Towards an Ideal Approach to Thromboprophylaxis, Screening, and Treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Jun 11;22(7):52.