ABHH
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Coagulação e COVID-19: o que sabemos em pediatria?

SickKids

Leonardo R. Brandão, MD, MSc

21 de Maio, 2020

UNIVERSITY of TORONTO

Conflitos de Interesse

Apoio de Pesquisa / Investigador Principal	Canadian Institute of Health Research, The Hospital for Sick Children
Vínculo Empregatíceo	Nada à declarar
Consultor	Canadian Paediatric Society, American Society of Hematology, PALISI Network
Ações na Bolsa	Nada à declarar
Palestrante	Nada à declarar
Honorários	Nada à declarar
Conselho Consultivo Científico	Nada à declarar

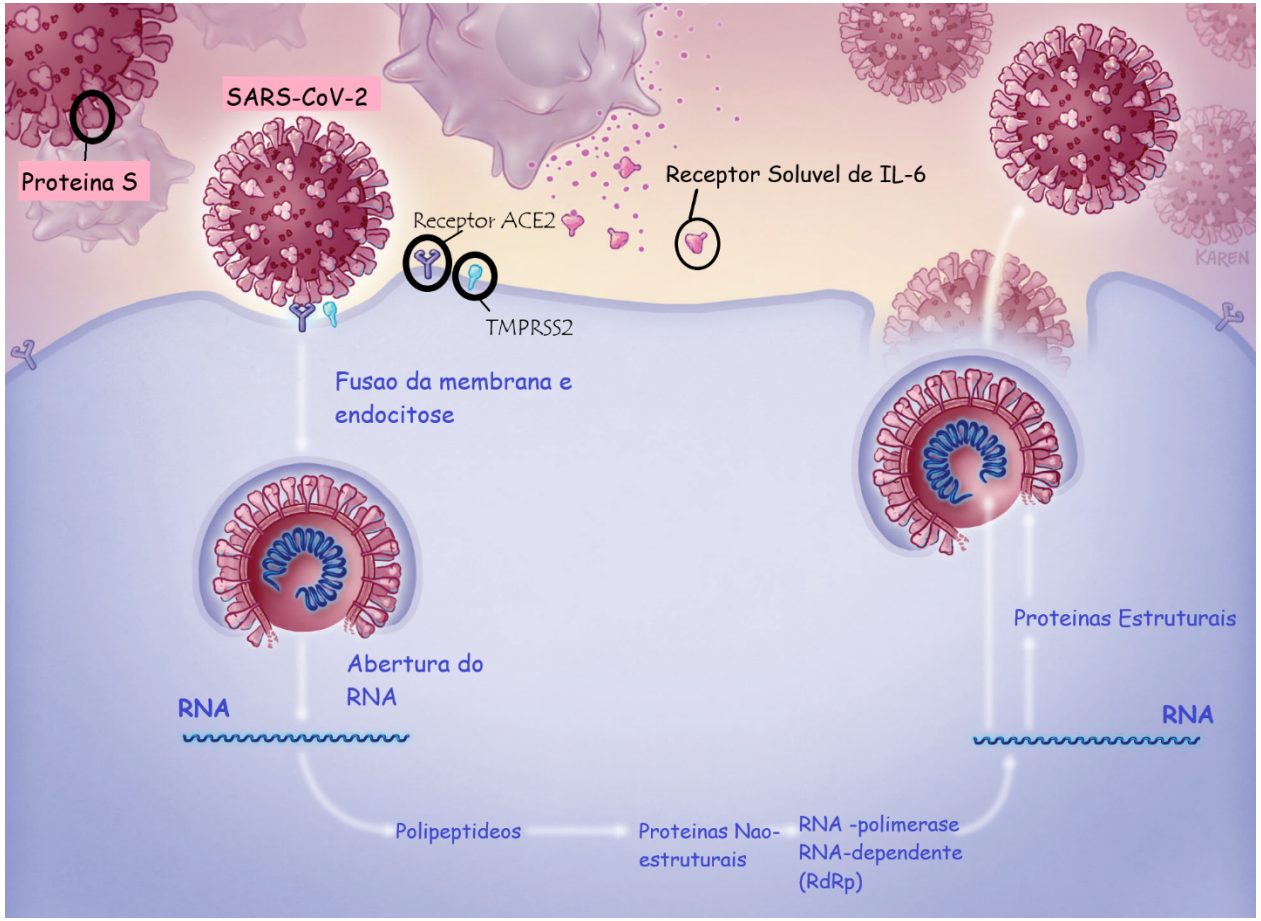
Objetivos

- Aspectos pediátricos da interação vírus-hospedeiro, e da coagulação
- Aspectos clínicos
- Coagulopatias e afins

Objetivos

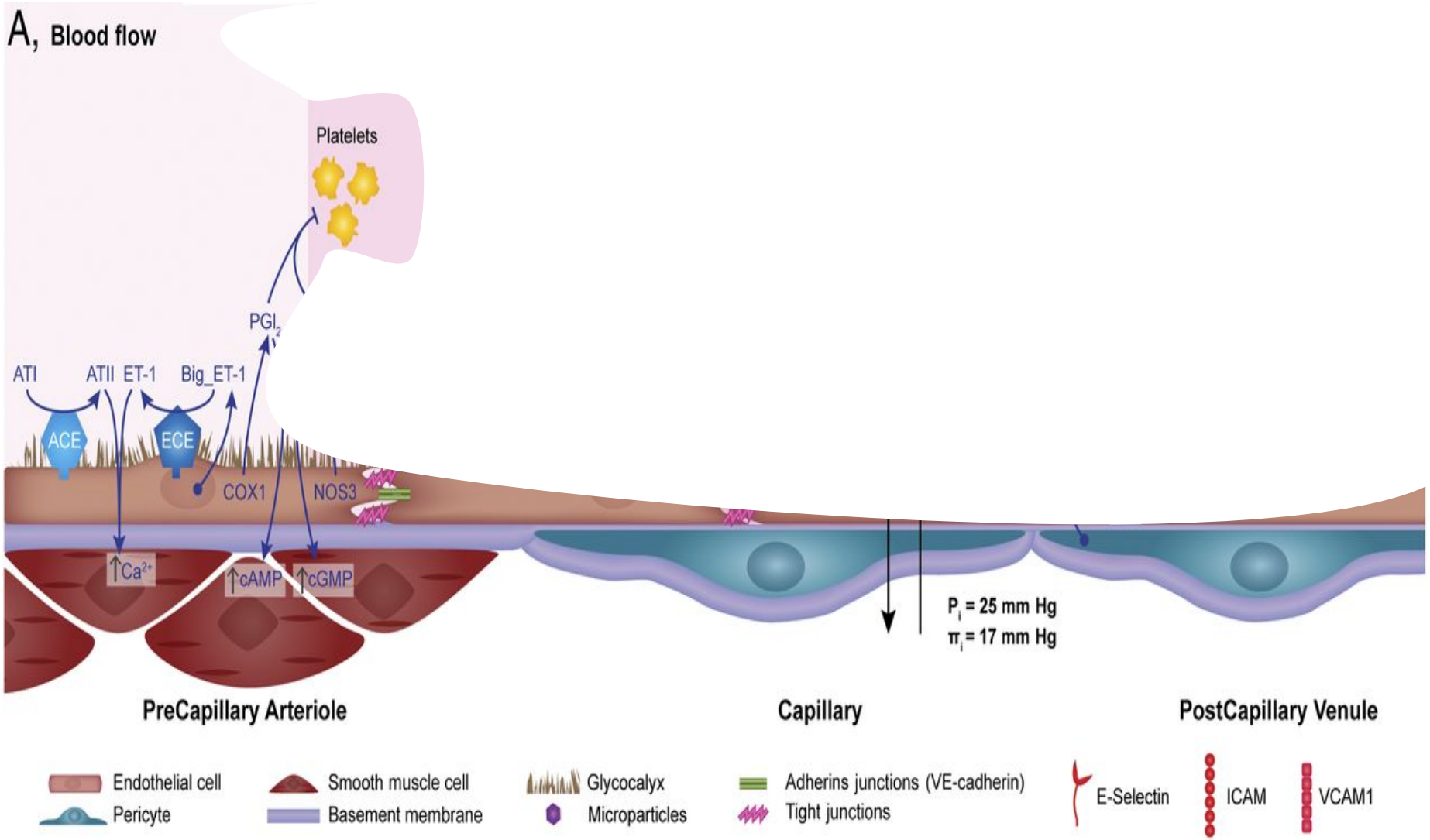
- Aspectos pediátricos da interação vírus-hospedeiro, e da coagulação

Ciclo Viral - Replicação



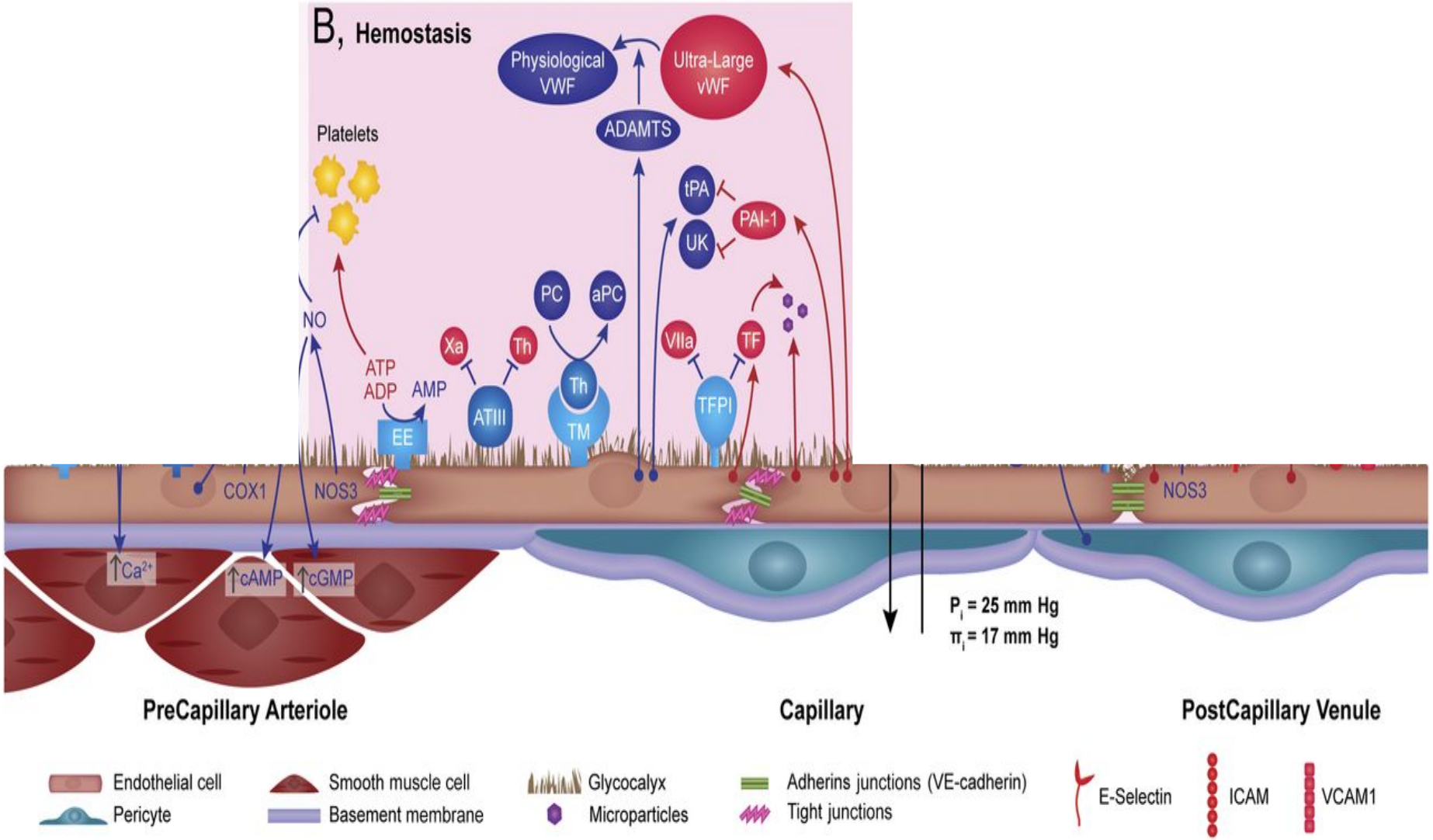
1. Adsorção/penetração [receptores ACE-2]
2. Resposta imunológica (IL-6)
3. Imunidade em desenvolvimento

Alterações Endoteliais



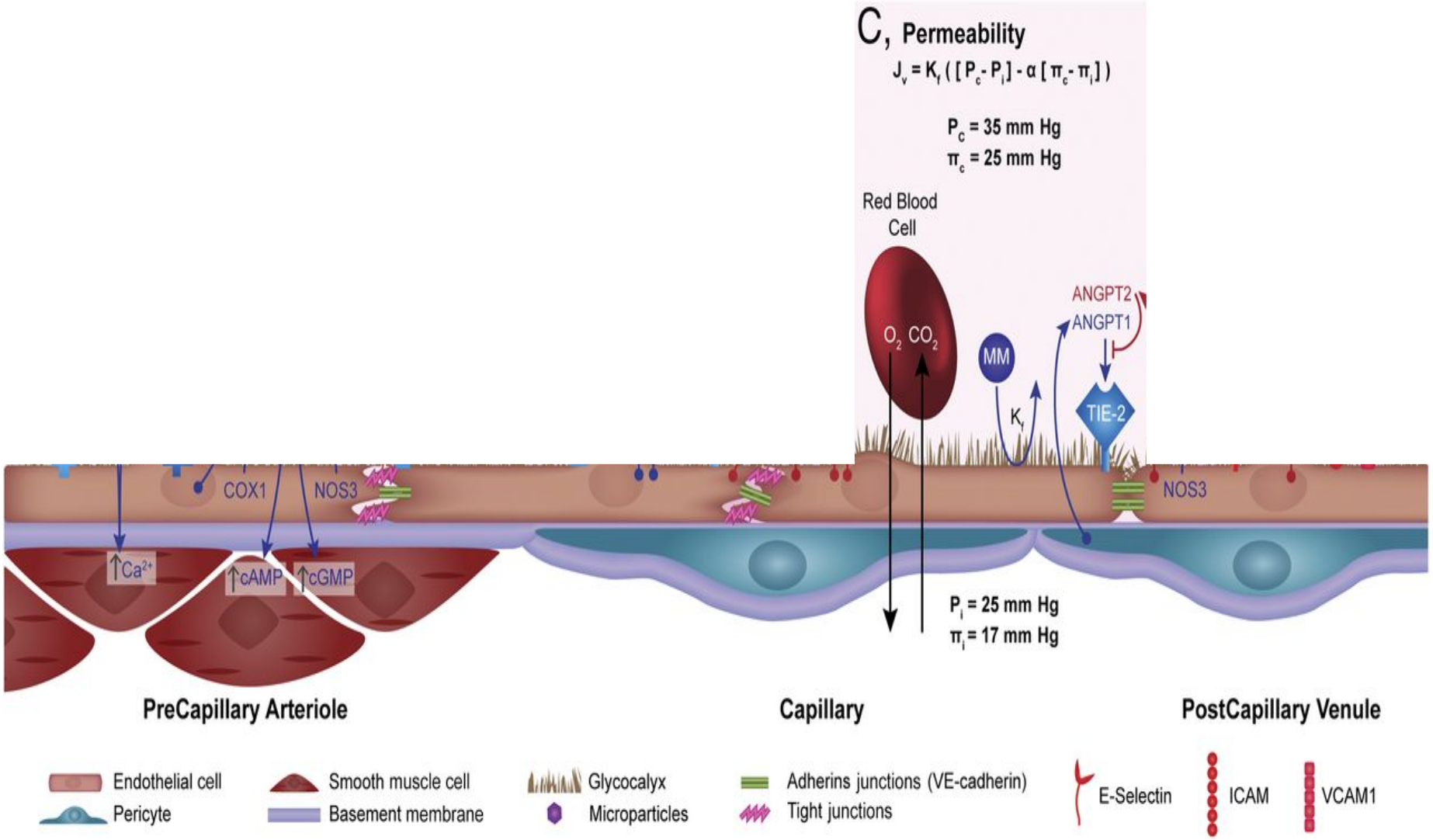
Richard W. Pierce et al. *Pediatrics* 2017;140:e20170355

Alterações Endoteliais



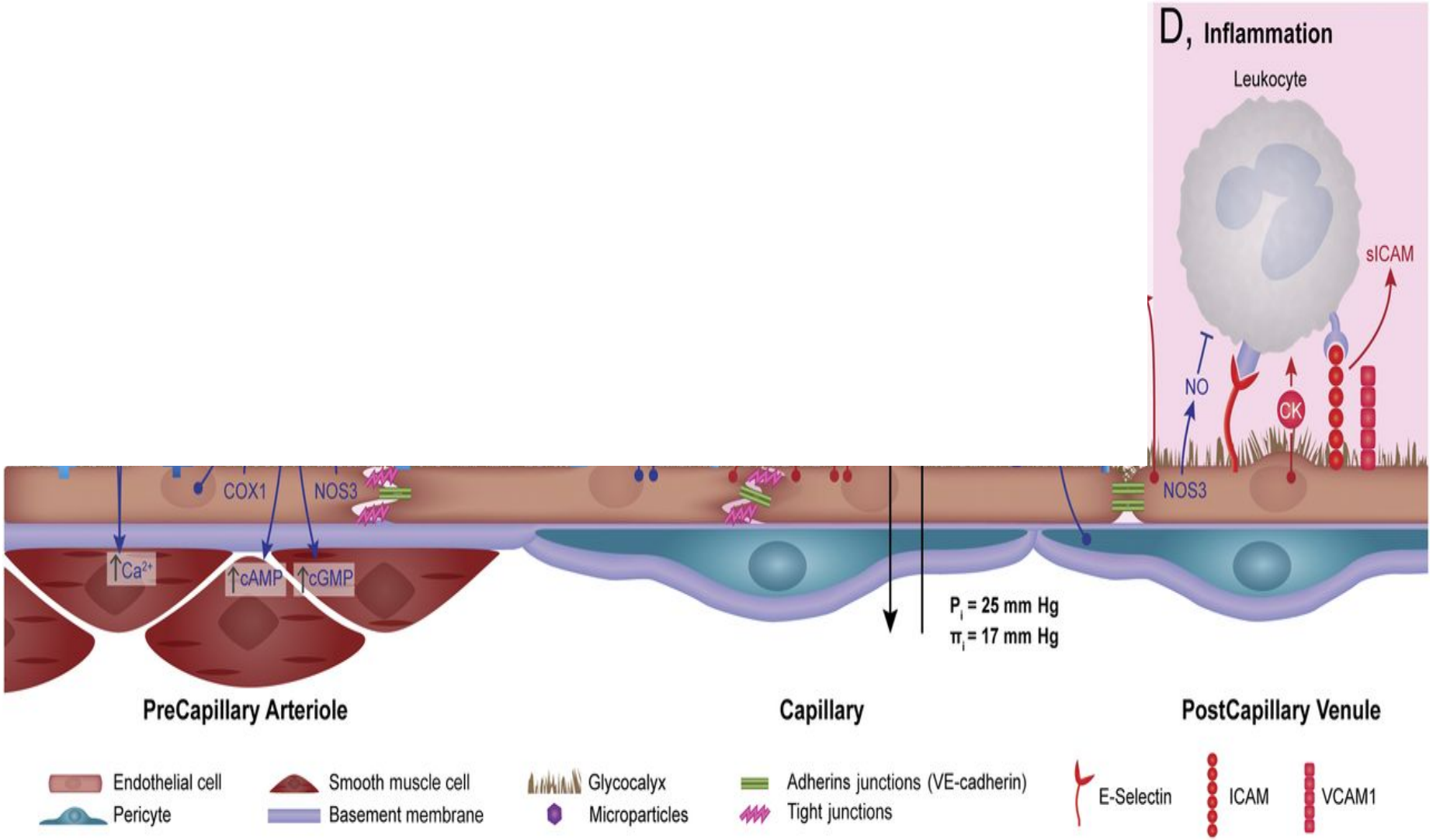
Richard W. Pierce et al. *Pediatrics* 2017;140:e20170355

Alterações Endoteliais



Richard W. Pierce et al. *Pediatrics* 2017;140:e20170355

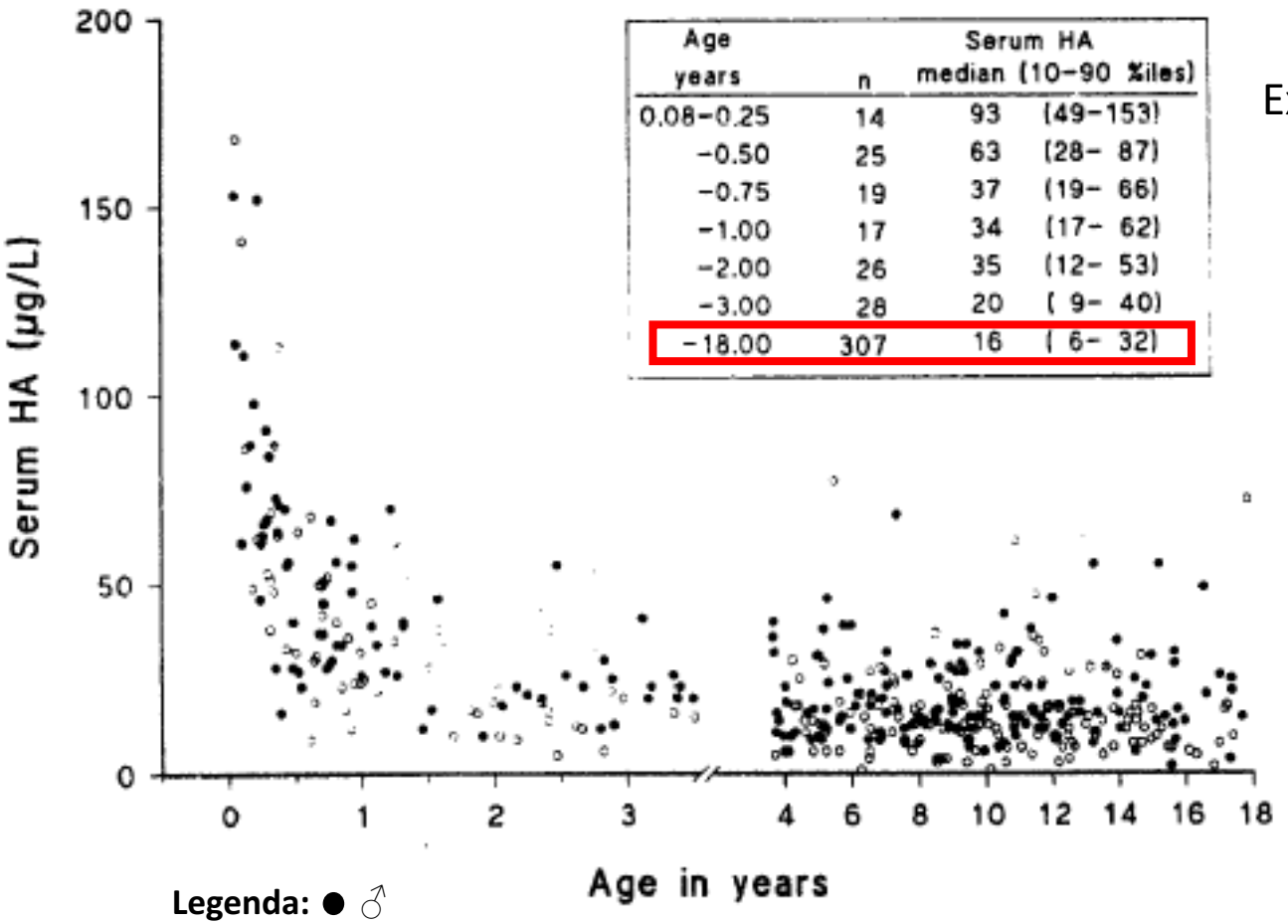
Alterações Endoteliais



Richard W. Pierce et al. *Pediatrics* 2017;140:e20170355

Alterações Endoteliais - 2

Concentração Plasmática do Ácido Hialurônico em Crianças



Age years	n	Serum HA median	(10–90 %iles)
0.08–0.25	14	93	(49–153)
–0.50	25	63	(28– 87)
–0.75	19	37	(19– 66)
–1.00	17	34	(17– 62)
–2.00	26	35	(12– 53)
–3.00	28	20	(9– 40)
–18.00	307	16	(6– 32)

Legenda: ● ♂
○ ♀

Expressão de Glicosaminoglicanos em Veia Cava de Coelhos (valor em ng/ml)

Group	Total GAG	CS	DS	HS
Adult	51 ± 19	0.15 ± 0.12	14 ± 5	16 ± 0.2
Pup	106 ± 14*	23 ± 19	4 ± 1	40 ± 4†

Legendas: GAG, glicosaminoglicano; CS, sulfato de condroitina, DS, sulfato de dermatano; HS, sulfato de heparano

Trivedi P et al. *Clin Chimica Acta* 1993;215:29-39

Nitshmann E et al. *Pediatr Res* 1998;43(1):62-67

Objetivos

- Aspectos clínicos

Epidemiologia

% Casos Pediátricos (País/Estado)

… … … 0.8%

… … … 0.9%

… … … 1.2%

… … … 2.0%

… … … 2.4%

… … … 2.8%*

… … … 3.2%*

* Até 20 anos de idade

Curso Clínico (Dados Iniciais)

Assintomáticos … … … 4%

Sintomas leves … … … 51%

Sintomas moderados .. 39%

Sintomas graves … … … 5%

Estado crítico … … … … <1%

Hospitalização

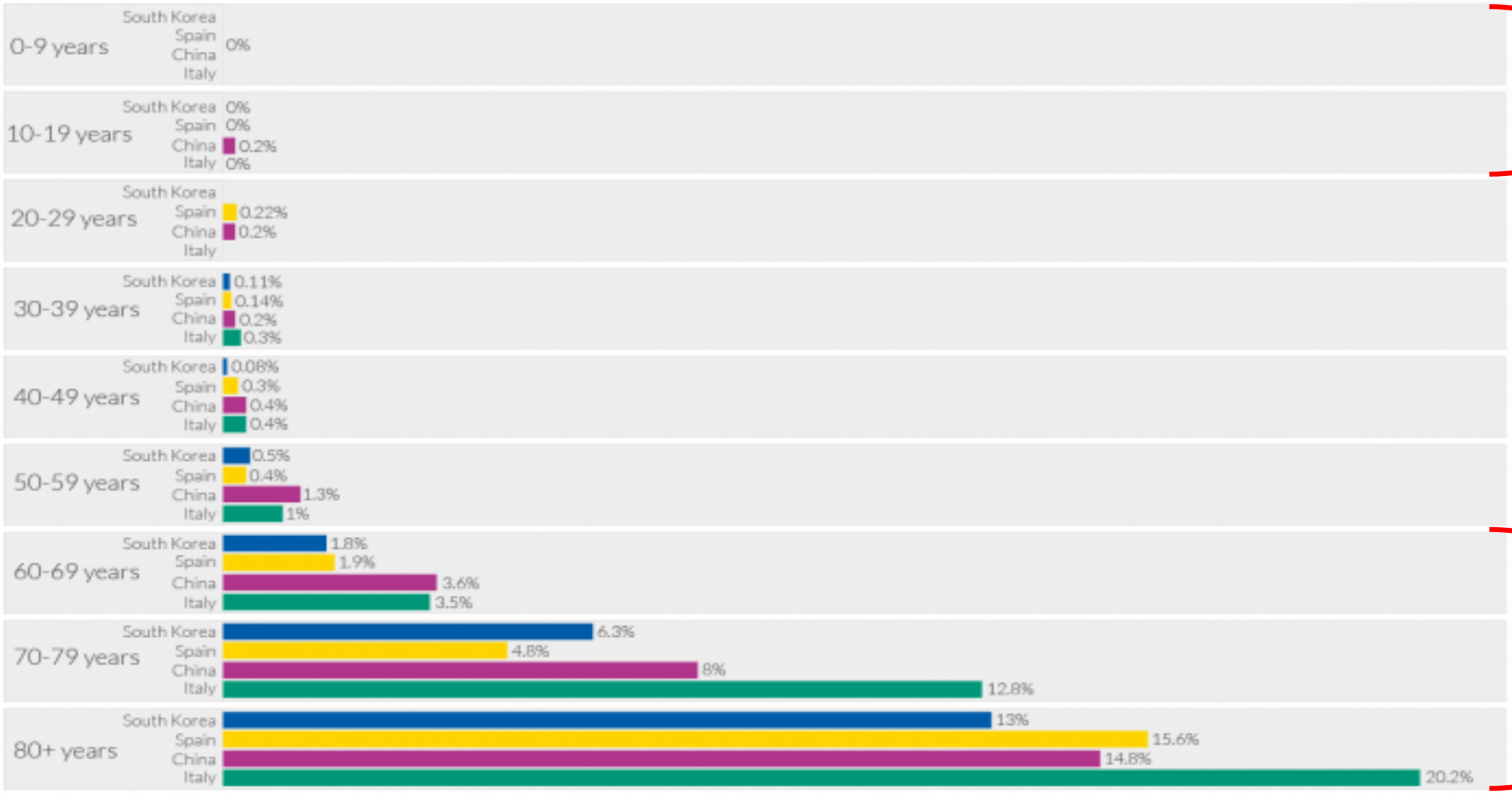
(enfermaria vs. UTI)

https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html#anchor_1589580133375

https://health-infobase.canada.ca/covid-19/epidemiological-summary-covid-19-cases.html#a3

Coronavírus: Taxa de Mortalidade Por Faixa Etária

Our World in Data



Note: Case fatality rates are based on confirmed cases and deaths from COVID-19 as of: 17th February (China); 24th March (Spain); 24th March (South Korea); 17th March (Italy).

Data sources: Chinese Center for Disease Control and Prevention (CDC); Spanish Ministry of Health; Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC).
Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA.

OurWorldinData.org – Research and data to make progress against the world's largest problems.

Licensed under CC-BY by the authors Hannah Ritchie and Max Roser.

↓ Mortalidade §
em < 19 anos

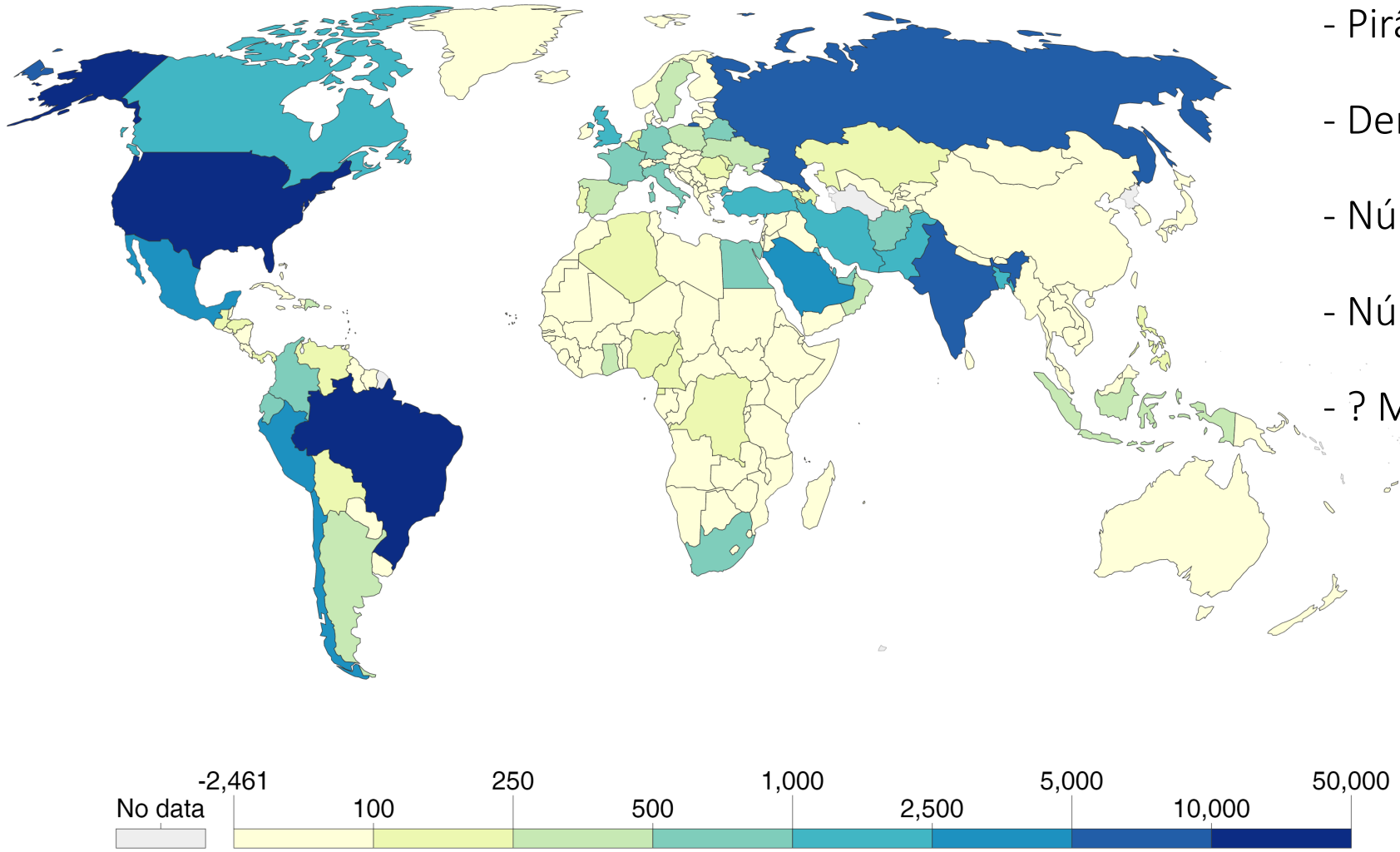
§Fatores de risco:
- IMC>40
- diabetes
- cardiopatia
- <1 ano de idade
- imunossupressão (câncer)
- doença respiratória /renal crônica

↑ Mortalidade em
> 60 anos, ♂

https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid

Taxa de Mortalidade Mundial pela COVID-19

Our World in Data



Source: European CDC – Situation Update Worldwide – Last updated 20th May, 16:30 (London time) OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

- Pirâmide etária
- Densidade demográfica X renda per capita
- Número de leitos por habitantes
- Número de médicos por habitants
- ? Mortalidade e trombose ?

https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid

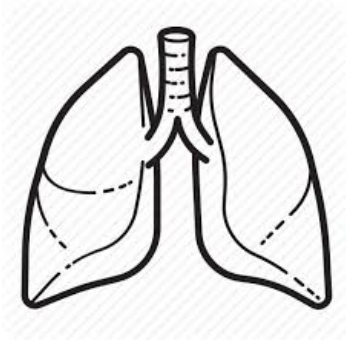
Trombose em Adultos

- Eventos trombóticos:
  - obstrução venosa (TEP>TVP) > AVCI (adultos jovens) > obstrução arterial periférica
  - distinção entre trombose “clássica” e imuno-trombose
  - apresentação temporal distinta (venosa [precoce?])
  - alto nível de suspeição para investigação por imagem (internados, severos/críticos)

- Mortalidade:
  - associada à biomarcardores indicativos de progressão de CIVD
  - uso de anticoagulação profilática e sobrevida
  - dúvida sobre intensidade, duração, agente ideal

Apresentação Clínica

(*Presente em COVID / Eventos Trombóticos / Inflamatórios)

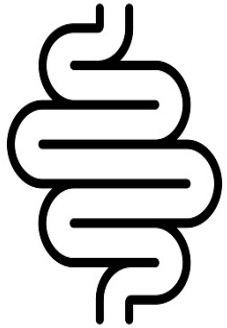


Febre*
Tosse*
Rinorréia
Falta de ar*
Dor de garganta
Congestão nasal

Rash*
Mialgia
Cansaço intenso*
Edema de membros*

(Achados incomuns)

Cefaléia
Confusão mental*
Perda súbita de força/consciência*



Náusea
Vômitos
Diarréia
Inapetência
Queda da ingesta alimentar
Dor abdominal/abdômen agudo

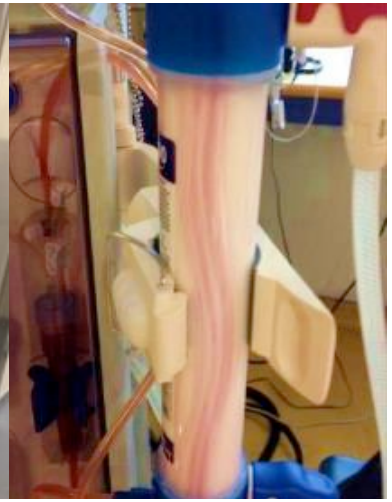
(Achados incomuns)

Choque*
Claudicação*
Dor no peito*
Alteração da cor dos dedos do pé

SickKids

ABHH
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Achados Específicos da COVID-19



Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Lesões Digitais Acro-isquêmicas

- COVID-19:
  - uma das manisfestações dermatológicas (vírus vs. anticorpos?)
- Distribuição palmo-plantar
- Duração típica:
  - 4 a 6 semanas, intermitente, migratória
- Patologia:
  - dermatite liquenóide com infiltrado mononuclear e micro-trombose local
- Tratamento:
  - heparina (tópica), aspirina

J Am Acad Dermatol 2020. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.036
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jdv.16387

Síndrome Hiper-inflamatória/ Kawasaki-simile (1)

- 8 pacientes (UK, idade media: ~9 anos)
  - previamente hígidos (8), obesos (7), afro-caribenhos (6), ♂ (5)
  - COVID confirmado (2), febre alta constante (38-40.^{0} C)
  - rash, conjuntivite, sintomas GI, ausência de sintomas respiratórios (8)
  - edema generalizado, ascite, derrame pleural / pericárdico
  - choque (8), ventilação mecânica (7)
  - aneurisma coronário (1), arritmia (1), ECMO e óbito por AVCI extenso (1)
  - IVIG (2g/kg), aspirina (50 mg/kg)

ALERTA: 27 de abril, 2020

Lancet, Published online May 6, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1

SickKids

ABHH® Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Síndrome Hiper-inflamatória/ Kawasaki-simile (2)

- 10 pacientes (Itália, idade média: 7.5 anos)
  - pacientes mais velhos em comparação aos da era pré-COVID
  - COVID (8), febre alta constante (38-40.^{0} C)
  - rash, sintomas GI, sintomas respiratórios
  - aneurisma coronário/miocardite (6), choque (5)
  - IVIG (2g/kg), escore de Kobayashi ≥5 (8), corticóides

SickKids

Lancet, Published online May 13, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X

ABHH® Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (PMIS) Temporarily Associated with COVID-19

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)

Síndrome Inflamatória Multissistêmica Em Crianças e Adolescentes Provavelmente Associada à COVID-19

https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf

https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html#anchor_1589580133375

https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/11_Nota_de_Alerta_-_conjunta_MS__RAS_.pdf

Critérios

Clínica

Cça ou adolescente com febre persistente (4 dias), c/ acometimento multi-sistêmico

Excluir causas infecciosas (Staph., Strept.), miocardites virais

PCR+ não é obrigatório!

Exames

Neutrofilia, linfopenia, plaquetopenia

Fase aguda: fibrinogênio, ferritina, PCR

Coagulação: fibrinogênio, dímero-D

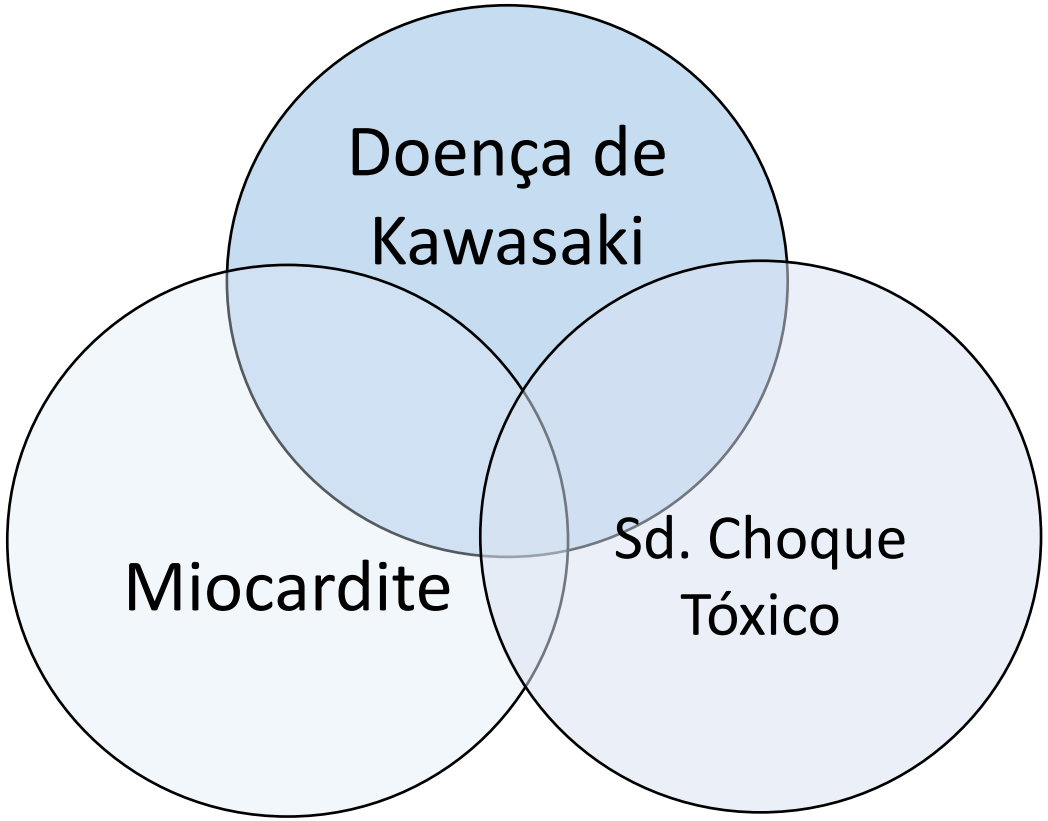
Sofrimento de orgãos: troponina, BNP, CK, HDL

Eco/ECG: miocardite, alteração coronária

RX-tórax/tomo: vidro fosco

US Abdômen: HSM, colite

PMIS / MIS-C



IVIG
Corticóide (KD, K-shocky)
Imuno-modulação (IL-1, IL-6)
Profilaxia (caso à caso)

SickKids

ABHH
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Objetivos

- Coagulopatias e afins

Revisão Sistemática (Quadros Respiratórios Severos)

- 815 artigos (China e Singapura)
  - 18 estudos
  - 1065 pacientes
    - 444: < 10 anos
    - 554: entre 10 – 19 anos
    - Nenhum caso de coagulopatia

Castagnoli R et al. *JAMA Pediatr*. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467

SickKids

ABHH Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Estudos de Corte

Idade (anos)	Desenho do Estudo	Número de pacientes (N)	Enfermaria	UTI	Fatores de Risco	Coagulação
0-21	Retrospectivo	(67)	33	13	Asma, obesidade, ↑PCR, ↑procalcitonina, ↑BNP	Normal (DD, plaquetas)
0-10	Retrospectivo	(100)	67	N/A	N/A	N/A
0-16	Retrospectivo	(36)	19	0	0	Normal (DD, plaquetas)
0-15	Retrospectivo	(8)	0	8	Leucemia, faringite	1/8
0-21	Retrospectivo	(48)	0	48	Obesidade, câncer, falciforme, cardiopatia,	N/A
0-16*	Retrospectivo	(10)	0	10	Obesidade, câncer	TVP + TEP (1)
0-18	Retrospectivo	(47)	32	4	Masculino, câncer, linfopenia, ↑ferritina	TVP (2), profilaxia (10%)

Chao JY et al. *J Pediatr* https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006
Parri N et al. NEJM 2020
Sun D et al. *World J Pediatr* https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4
Shekerdemian LS et al. *JAMA Pediatr*. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1948

SickKids

ABHH® Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Profilaxia

- Considerar HBPM para adolescentes, apenas, com, pelo menos, 2 fatores de risco, e sem contra indicação
- Regimes: (< 60 kg: 1 mg/kg/dia; ≥ 60 kg: 40 mg SC, x1dia)
- Uso de DOACs: não há literatura
- Profilaxia mecânica: > 40 kg
- Taxas de sangramento: 2 – 4.3%

O'Brien S et al. *Thrombosis Research* 2010;125: 370–372
Raffini et al. *Pediatrics* (2011) 127:e1326–32
Hanson et al. *Trauma Acute Care Surg* (2012) 72:1292–7

SickKids

ABHH Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Conclusões

- COVID-1 pediátrico parece ser mais brando do que em adultos.
- A prevalência, e severidade de coagulopatia ainda necessita investigação.
- O uso de profilaxia tem de ser analisado, caso à caso. No momento, HBPM tem preferência.

SickKids

ABHH
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

SickKids

ABHH
Associação Brasileira
de Hematologia, Hemoterapia
e Terapia Celular