Trombose Arterial na COVID-19

Fernanda A. Orsi
Médica
Hematologista
Profa. Dep. Patologia Clínica - UNICAMP
14/05/2020

Faculdade de Ciências Médicas

UNICAMP

Caso Clínico

Características
Paciente 56 anos
AP: HAS e DM

Na internação:
Síndrome gripal há 6 dias, há 2 dias dispneia progressiva. Internado para com satO2 90%
TC de tórax: infiltrado e vidro fosco bilateralmente, periféricos, mais evidente à direita
PCR SARS-CoV2: positivo

1o DI

Enfermaria
Protocolo COVID + O2
Enoxa prof.

TTPa= 28”
TP= 12.5”
PCR=51 mg/dL
FB= 536 mg/dL
DD=596 ng/mL
Hb=15 g/dL
Le=6460
Plt=213x109/L

5o DI

Enfermaria
Protocolo COVID + O2
Enoxa prof.

Cólica mesogastrio

7o DI

Enfermaria
Protocolo COVID + **Enoxa prof.**

Cólica mesogastrio + Febre
Alteração das enzimas hepáticas
Hematúria macro

TC de Abdome com contraste:
Trombose em ramo da artéria renal esquerda com área de isquemia renal

10o DI

Enfermaria
Protocolo COVID
Trombose arterial renal

AngioCT: TEP bilateral
Lesões vidro fosco

PCR SARS-CoV2: positivo

Faculdade de Ciências Médicas
UNICAMP

Trombose arterial na COVID-19

- Frequência dos eventos arteriais
- Tipos de tromboses arteriais
- Possíveis causas dos eventos arteriais

Faculdade de Ciências Médicas

UNICAMP

Frequência e tipos de eventos arteriais Relatos e séries de casos

IAM

Bangalore et al. N Engl J Med
Abril 17, 2020

- Série de 8 casos de **IAM**
- Mediana 63 anos (54–73)
- 80% comorbidades (HAS)
- Predominância de doença não obstrutiva

AVCi

Zhang et al. N Engl J Med 382;17
Abril 23, 2020

- Relato 03 casos
- 65, 69, 70 anos
- Múltiplos **infartos cerebrais**
- 1 paciente: isquemia MI e 2 metacarpos
- PCR, DD aumentados

Beyrouti et al J Neurol N. Psychiatry
Abril 27, 2020

- Relato 06 casos
- 53 - 85 anos
- ⅚ comorbidades (HAS, neoplasia)
- **AVCi** de grande vaso como apresentação inicial
- DD aumentados

Oxley et al. N Engl J Med
Abril 28, 2020

- Relato 05 casos (em 2 semanas)
- Idades 33 - 49 anos
- **AVCi** de grande vaso como apresentação inicial
- DD ou FB aumentados em 50%

Frequência e tipos de eventos arteriais

OAA

Vulliamy et al. BJH
Abril 30, 2020

- Relato de 02 casos
- Homem, 60 anos: oclusão da **aorta** infra-renal com extensão até artérias ilíacas comuns
- Homem, 75 anos: trombo aorta torácica descendente com oclusão da artéria mesentérica superior
- Ambos com DD elevado

OAA

Bellosta et al. J Vascular Surgery
Abril 21, 2020

- Serie de 20 casos
- Homem (90%)
- Média de idade 75 anos (62-95)
- Maioria com comorbidades (50% HAS)
- 11 oclusão **infrainguinal**
- 03 oclusao **aorto-ilíaco**
- 01 oclusao MS
- Alta taxa de falha da revascularização cirúrgica (hipercoagulabilidade?)

Cutânea

Galván Casas, Català et al. BJD
Abril 29, 2020

- Série de 375 casos de manifestações dermatológicas em pacientes com COVID-19
- 21 casos (6%) de **livedo reticular ou necrose cutânea**
- Pacientes mais velhos (media 63 anos) e internados em UTI

Faculdade de Ciências Médicas
UNICAMP

Frequência e tipos de eventos arteriais - coortes

Klok et al. Thrombosis Research
Abril 10, 2020

- Coorte **184 pts** ITU
- Média de idade 64 anos
- 70% homens
- 31 eventos trombóticos
- **Incidência cumulativa** de eventos trombóticos **arteriais 3.7%** (95%CI 0-8.2%).
- **Todos (n= 3) AVCi**

Lodigiania et al. Thromb Research
Abril 20, 2020

- Coorte **388 pts** enfermaria e UTI
- Media 66 anos (55–75)
- 68% homens e 50% comorbidades (HAS)
- 29 pts (7,7%) tiveram eventos trombóticos
- **AVCi: n=9 (2,5%)**
- **IAM: n= 4 (1,1%)**
- Mais frequentes em pacientes na UTI

Helms et al. Intensive Care Med
May 4, 2020

- Coorte **150 pts** ITU (42,7% trombose)
- Mediana de idade 63 (53 - 71) anos
- 81% homens e 50% comorbidades (cardiovascular)
- **2 AVCi (1.3%)** - 25 investigados
- **1 isquemia mesentérica (0,7%)**
- **1 isquemia MI (0,7%)**
- Nenhum IAM
- Nenhum caso de isquemia de extremidades

Possíveis causas dos eventos arteriais

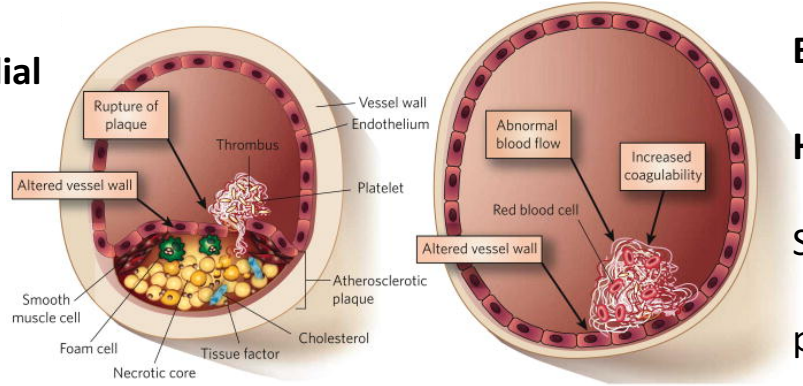
Trombose Arterial

Disfunção / Lesão endotelial

(placa aterosclerótica)

Expressão de FT / FVW

Ativação plaquetária



Trombose Venosa

Estase

Hipercoagulabilidade

Superficie endotelial

pró-coagulante

Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis.

Possíveis causas dos eventos arteriais

- Disfunção endotelial + hipercoagulabilidade
- Microangiopatia trombótica “like”
- Anticorpos antifosfolípides

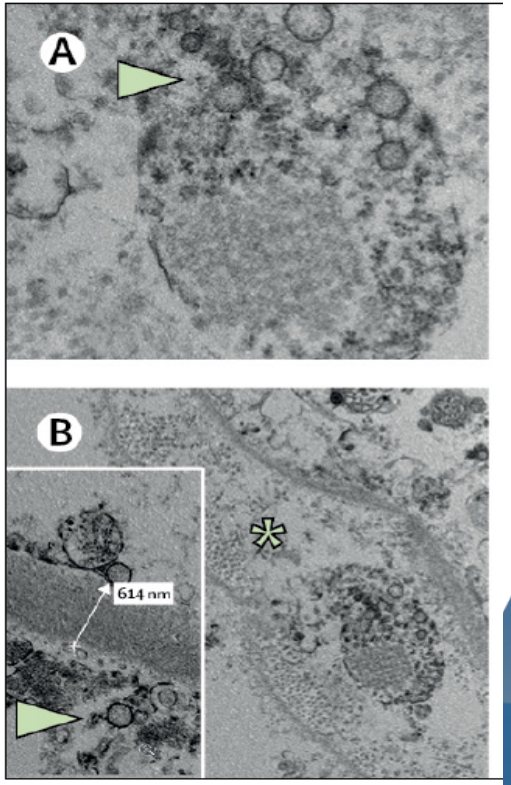
Faculdade de Ciências Médicas

UNICAMP

Possíveis causas de trombose arterial na COVID-19

Disfunção endotelial + hipercoagulabilidade

- Evidências da ligação entre SARS-CoV2 com receptor ACE2 expresso em células endoteliais (glomérulos)
- Replicação viral -> inflamação, apoptose célula endotelial (rins, coração, pulmão, fígado, intestino) -> efeitos protrombóticos microvasculares
- Elevação FVIII e FVW

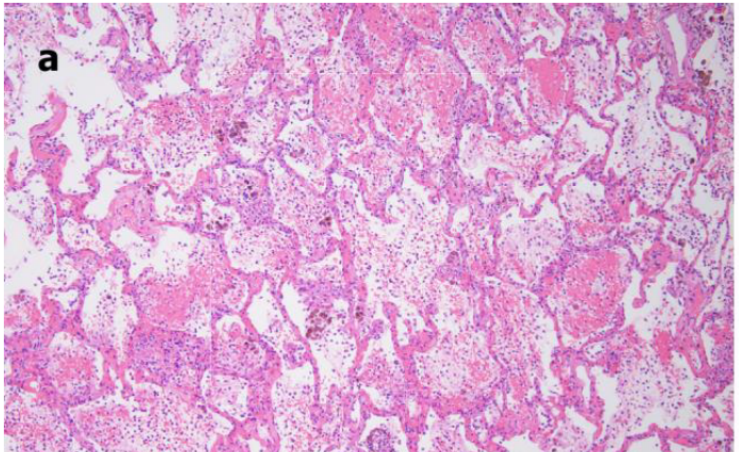


Varga et al The Lancet Vol 395 May 2, 2020 Helms et al. Intensive Care Med 2020

Possíveis causas de trombose arterial na COVID-19

Microangiopatia Trombótica “like”

- MAT => anemia hemolítica, plaquetopenia, lesões microvasculares de órgãos alvo
- Autópsias COVID-19: Múltiplas oclusões e microtrombos na vasculatura pulmonar



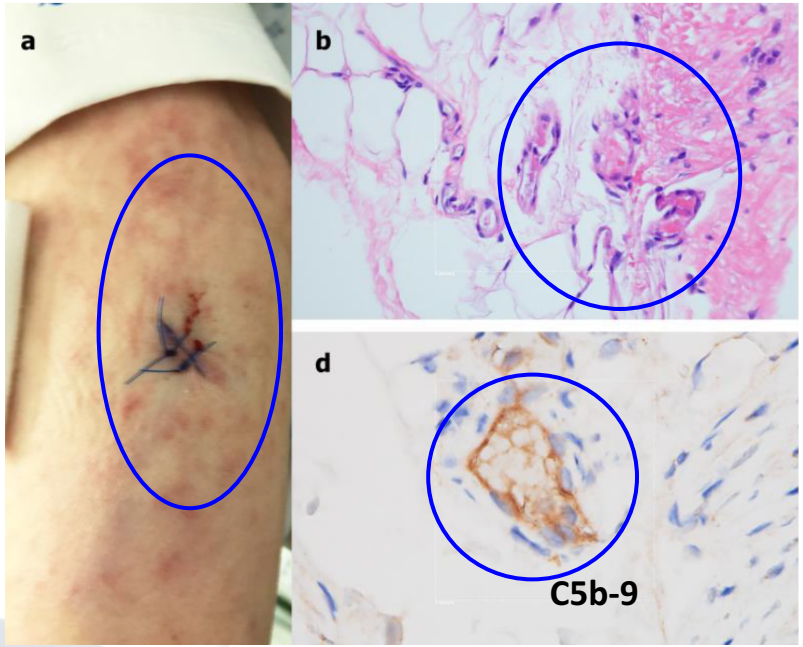
Depósito de fibrina nos espacos interalveolares

Wichmann et al. Annals of Internal Medicine. 2020

Possíveis causas de trombose arterial na COVID-19

Microangiopatia Trombótica “like”

- Estudos histológicos de 5 casos mostraram lesão microvascular mediada por complemento
- Depósito de C5b-9, C4d e MASP2 na microvasculatura do pulmão e da pele de indivíduos com COVID-19 grave



Wichmann et al. Annals of Internal Medicine. 2020
Magro et al. Translational Research 2020
Gavriilaki et al. BJH 2020

Possíveis causas de trombose arterial na COVID-19

Microangiopatia Trombótica “like”

PRO

- Microangiopatias trombóticas mediadas por complemento tem em comum a disfunção endotelial e a trombose microvascular
- Depósito vascular de C5b-9 => SAF catastrófica, síndrome hemolítica

CONTRA

- Em casos de COVID-19, apesar do depósito de complemento e plaquetopenia, não há sinais de anemia hemolítica
  - Lesão microangiopática renal?
  - Consumo de complemento?
  - ADAMTS13?

Wichmann et al. Annals of Internal Medicine. 2020
Magro et al. Translational Research 2020
Gavriilaki et al. BJH 2020

Possíveis causas de trombose arterial na COVID-19

Anticorpos antifosfolípides

Zhang et al. N Engl J Med 382;17
April 23, 2020

- Relato 03 casos
- 65, 69, 70 anos
- Infartos cerebrais múltiplos
- 1 paciente: isquemia MMI e 2 metacarpos
- **aCL IgA, Anti–β2GP1 IgA e IgG**
- **DD e PCR aumentados**

Beyrouti et al J N Neurosurg Psychiatry
Abril 27, 2020

- Relato 06 casos
- 53 - 85 anos
- **AVCi de grande vaso como apresentação inicial**
- **DD aumentados**
- **LAC (+) ⅚ pacientes**

Bowles et al. N Engl J Med
May 5, 2020

- Série de casos
- 216 pacientes
- 44 (20%) TTPa prolongado
- **35 investigados (57a, 24 masc.)**
- 2 tromboses venosas
- **31 (91%) LAC (+) - 50% TTPa+dRVVT**

Helms et al. Intensive Care Med
May 4, 2020

- **Coorte 150 pts ITU (42,7% trombose)**
- Plaquetopenia = 30 pacientes
- Alargamento TP = 42 pacientes
- Alargamento TTPa= 50 pts pacientes
- **50 pacientes (de 57 testados) = LAC positivo**

Faculdade de Ciências Médicas
UNICAMP

Possíveis causas de trombose arterial na COVID-19

Anticorpos antifosfolípides

DÚVIDAS

Maioria em uso de heparina

Indicação da pesquisa de aPL?

Repetição do LAC? Outros aPL?

Relação entre LAC e trombose ?

SAF? Aumento transitório em pacientes críticos ou com infecção aguda?

Faculdade de Ciências Médicas

UNICAMP

Crit Care Med 2002 Vol. 30, No. 4

Frequent development of lupus anticoagulants in critically ill patients treated under intensive care conditions

Catharina Wenzel, MD; Brigitte Stoiser, MD; Gottfried J. Locker, MD; Klaus Laczika, MD; Peter Quehenberger, MD; Stylianos Kapiotis, MD; Michael Frass, MD; Ingrid Pabinger, MD; Paul Knöbl, MD

- **51 pacientes críticos** (sem coagulopatia ou anticoagulação)
- 69% homens, 60 anos (22–85 anos)
- **27 patients (52.9%) LAC (+)**
- LAC positivo em média 13o DI (2–28)

Table 1. Demographic data and laboratory values

	Patients with Lupus Anticoagulants	Patients with Normal APTT	*p*
No.	27	24	
Age, yrs	58.0 (42.0/72.3)	61.5 (50.5/70.8)	NS
Sex (male/female)	18/9	15/9	NS
Serum chemistry			
Creatinine (mg/dL)	1.16 (0.7/2.3)	0.8 (0.7/2.0)	NS
Blood urea nitrogen (mg/dL)	31 (11/44)	23 (15/35)	NS
ASAT (U/l)	17 (10/28)	23 (9/36)	NS
ALAT (U/l)	15 (12/33)	28 (11/93)	NS
LDH (U/l)	263 (171/409)	292 (222/378)	NS
C-reactive protein (mg/dL)	14.7 (11.4/20.8)	6.0 (1.4/21.1)	.01
Blood cell counts			
Red blood cell count ($\times 10^{12}$/L)	3.11 (2.84/3.7)	3.4 (3.1/4.2)	NS
White blood cell count ($\times 10^{9}$/L)	11.1 (8.6/17.0)	9.9 (7.1/15.5)	NS
Platelet count ($\times 10^{9}$/L)	143 (72/300)	250 (152/360)	NS

Faculdade de Ciências Médicas

UNICAMP

Katrien M.J. Devreese*, Charlotte J. Verfaillie, Frank De Bisschop and Joris R. Delanghe

Interference of C-reactive protein with clotting times

Clin Chem Lab Med 2015; 53(5): e141–e145

Table 1 Results of the CTs of NPP spiked with increasing CRP concentrations.

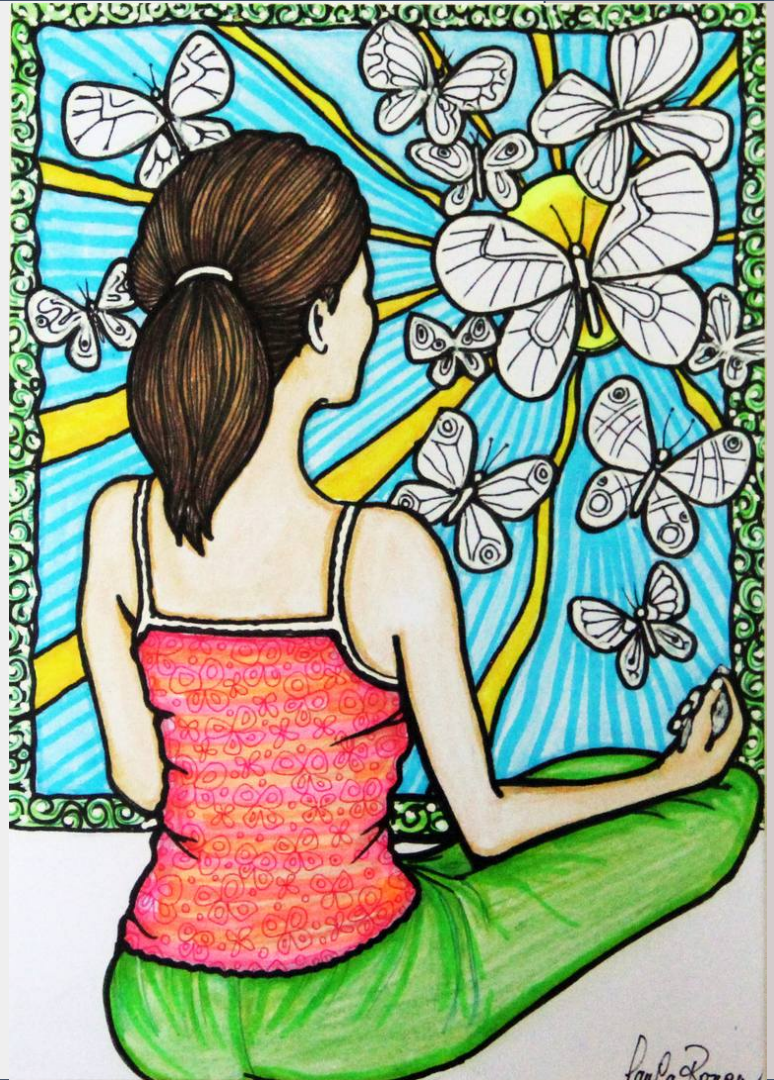
Reagent	CRP, mg/L						
	0.0[a] (1.0)[b]	25.0 (38.4)[b]	50.0 (78.7)[b]	100.0 (165.2)[b]	150.0 (251.7)[b]	175.0 (302.2)[b]	200.0 (323.2)[b]
APTT-SP	1.0	1.0	1.0	1.6	1.7	1.6	1.7
PTT-LA	1.0	1.1	1.2	1.4	1.5	1.5	1.6
Staclot LA (PTT-LS)							
With excess HPE[c]	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	1.1
With buffer	1.0	1.2	1.3	1.4	1.5	1.5	1.5

Faculdade de Ciências Médicas

UNICAMP

Em conclusão

- Relatos de frequência aumentada de eventos arteriais na COVID-19
  - AVCi (1,3 - 3,7% de individuos hospitalizados)
  - Isquemia de extremidades
  - Isquemias abdominais
  - IAM
  - Necrose cutânea
- Causa iminente mais provável-> disfunção endotelial pela ação do SARS-CoV2 associado a inflamação local e ativação da coagulação
  - É possível que haja lesão endotelial por complemento
  - Estímulo a produção de antifosfolípides?? (não demonstrado)



obrigada