



## ACESSO ABERTO

## ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM GESTANTES COM COVID-19

**Data de Recebimento:**

17/04/2022

**Data de Aceite:**

21/09/2022

**Data de Publicação:**

28/09/2022

**Revisor Por:**Aline Furini;  
David Nascimento Braga**\*Autor correspondente:**Tatiana Paschoalette Rodrigues  
Bachur, tatiana.bachur@  
unichristur.edu.br**Citação:**MEDEIROS, P. D. P. et al.  
Alterações hematológicas em  
gestantes com covid-19. **Revista  
Multidisciplinar em Saúde**,  
v. 3, n. 3, 2022. [https://doi  
org/10.51161/rem/3377](https://doi.org/10.51161/rem/3377)

Pedro Diógenes Peixoto de Medeiros<sup>1</sup>, Vinícia de Holanda Cabral<sup>1</sup>, Laiany Oliveira de Jesus<sup>2</sup>, Sara Diógenes Peixoto de Medeiros<sup>3</sup>, Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup> Curso de Medicina, Centro de Ciências da Saúde - UECE. Av. Dr. Silas Munguba, 1700, Itaperi, Fortaleza, Ceará. CEP 60714-903.

<sup>2</sup> Curso de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - UFERSA. Rua Francisco Mota, 1161-1369, Alto de São Manoel, Mossoró, Rio Grande do Norte, CEP 59625-000

<sup>3</sup> Curso de Medicina, Centro Universitário FACISA - UNIFACISA. Av. Sen. Argemiro de Figueiredo, 1901, Itararé, Campina Grande, Paraíba. CEP 58411-020.

<sup>4</sup> Curso de Medicina, Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS. Rua João Adolfo Gurgel, 133, Cocó, Fortaleza, Ceará. CEP 60.192-345.

## RESUMO

**Introdução:** A gravidez é um estado inerentemente pró-trombótico, o qual é estabelecido em preparação para prevenção de hemorragia pós-parto e restauração da hemostasia após o nascimento. No entanto, alterações hematológicas em gestantes podem ocorrer em decorrência da infecção pelo SARS-CoV-2. **Objetivo:** Este estudo objetivou descrever as alterações hematológicas presentes em gestantes com COVID-19 descritas na literatura. **Material e Métodos:** Foram realizadas buscas nas bases de dados SCOPUS, MEDLINE, LILACS e EMBASE. Foram selecionados quinze artigos, que atenderam aos critérios de inclusão. A amostra foi composta por uma maioria de relatos de casos (53,3%) e apenas um estudo prospectivo (6%). **Resultados:** Entre as alterações evidenciadas nos estudos, destacou-se a elevação do D-dímero, trombocitopenia, PCR elevada, além de hiperfibrinogenemia ou hipofibrinogenemia. Verificou-se, ainda, aumento importante nos níveis de TTPA nas mulheres infectadas. Em alguns estudos, não foram notadas alterações significativas entre gestantes com e sem a doença, observando-se, em especial, gestantes com quadros leves ou moderados da infecção. As complicações relacionadas às alterações hematológicas descritas foram o tromboembolismo pulmonar, trombose da artéria esplênica e sangramento intraoperatório anormal. Destacou-se a possibilidade de ajuste na anticoagulação profilática, além da necessidade de vigilância rigorosa a essas mulheres. **Conclusão:** Por fim, ressaltou-se a importância da realização de outros estudos mais aprofundados, que permitam estudar melhor a associação dessas alterações com a infecção pelo SARS-CoV-2.

**Palavras-chave:** Alterações hematológicas. Gravidez. COVID-19. Epidemiologia; Vigilância.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pregnancy is an inherently prothrombotic state, which is established in preparation for preventing postpartum hemorrhage and restoring hemostasis after birth. However, hematological changes in pregnant women can occur as a result of SARS-CoV-2 infection. **Objective:** This study aimed to describe the hematological changes present in pregnant women with COVID-19 described in the literature. **Materials and Methods:** Searches were performed in the SCOPUS, MEDLINE, LILACS and EMBASE databases. Fifteen articles were selected, which met the inclusion criteria. The sample consisted of a majority of case reports (53.3%) and only one prospective study (6%). **Results:** Among the changes evidenced in the studies, the highlight was the elevation of D-dimer, thrombocytopenia, high CRP, in addition to hyperfibrinogenemia or hypofibrinogenemia. There was also a significant increase in APTT levels in infected women. In some studies, no significant changes were observed between pregnant women with and without the disease, especially in pregnant women with mild or moderate infection. Complications related to the hematological changes described were pulmonary thromboembolism, splenic artery thrombosis and abnormal intraoperative bleeding. The possibility of adjusting prophylactic anticoagulation was highlighted, in addition to the need for strict surveillance of these women. **Conclusion:** Finally, the importance of carrying out other more in-depth studies was emphasized, which allows a better study of the association of these alterations with the infection by SARS-CoV-2.

**Keywords:** Hematological changes. Pregnancy. COVID-19.

## 1 INTRODUÇÃO

A gravidez é um estado inerentemente pró-trombótico estabelecido em preparação para prevenção de hemorragia pós-parto e restauração da hemostasia materna após o nascimento (KADIR *et al.*, 2020). A título de ilustração, gestantes possuem um risco de tromboembolismo venoso cerca de quatro vezes maior em comparação com controles pareados por idade (MARIK; PLANTE, 2008).

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2, a COVID-19, descrita no final do ano de 2019, tornou-se inicialmente conhecida pelo seu acometimento das vias aéreas inferiores, causando, com frequência, insuficiência respiratória grave. Após mais de dois anos de presença da COVID-19 entre a população mundial, são reconhecidas alterações hematológicas significativas que podem determinar a gravidade da doença (JEVTIC *et al.*, 2021).

Dentre as complicações hematológicas relacionadas ao coronavírus está a coagulopatia associada ao COVID-19 (CAC) (JEVTIC *et al.*, 2021). A CAC engloba alterações laboratoriais de coagulação, trombose e sangramento (IBA *et al.*, 2021). Tem sido proposto que a CAC pode estar relacionada a superestimulação da cascata inflamatória, levando à ativação endotelial e plaquetária semelhante à observada na coagulação intravascular disseminada (GOSHUA *et al.*, 2020; IBA *et al.*, 2021; NAZY *et al.*, 2021; ALTHAUS *et al.*, 2020).

A partir deste conhecimento, foi levantada a hipótese de que a predisposição e a ocorrência de coagulopatia durante a gravidez poderia ser agravada pela infecção por SARS-CoV-2. Essa temática tem uma grande relevância devido à gravidade do prognóstico da COVID-19 em mulheres grávidas, como elevado índice de mortalidade, e as possíveis consequências para o feto, incluindo aborto. Assim, o presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento na literatura mundial acerca da ocorrência de CAC em mulheres grávidas, considerando as alterações hematológicas laboratoriais, o contexto da paciente e os riscos associados.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura realizada mediante pesquisa qualitativa descritiva em bases de dados. Inicialmente, o tema estabelecido foi “Alterações Hematológicas em Gestantes com COVID-19”, com o delineamento da seguinte pergunta norteadora: “Quais as alterações hematológicas observadas em gestantes com COVID-19?”.

A busca foi conduzida em quatro importantes bases de dados, sendo três da área biomédica e uma multidisciplinar, a partir do uso de descritores correspondentes de cada base: *Medical Subject Headings* (MeSH) para a Medline; Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) para a Lilacs e Emtree para a Embase; palavras-chave foram utilizadas para a Scopus. O operador booleano “AND” foi empregado para associar os descritores. As estratégias de busca realizadas em cada base de dados estão apresentadas na Tabela 1.

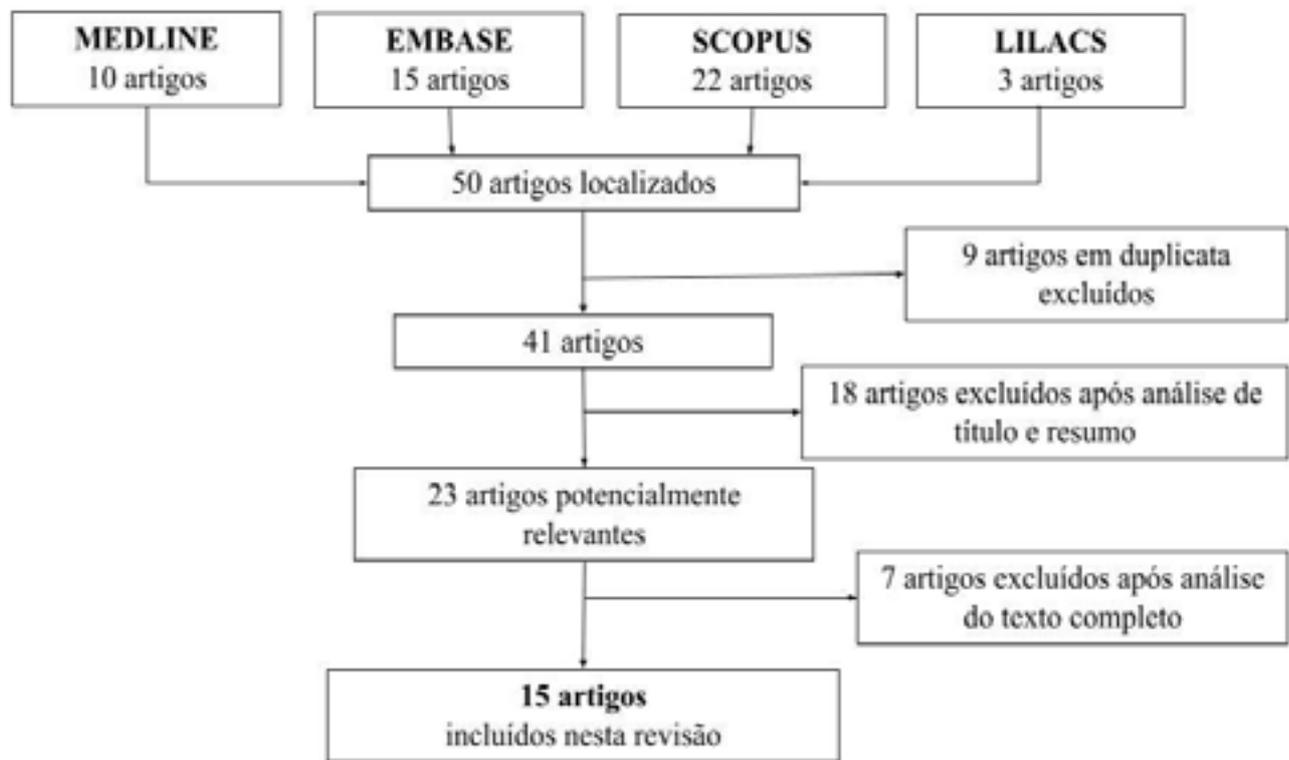
**Tabela 1:** Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade de estudos encontrados
<b>MEDLINE</b>	“Blood Coagulation” AND “Pregnancy Complications” AND COVID-19	<b>10</b>
<b>EMBASE</b>	“COVID-19-associated coagulopathy” AND pregnancy	<b>15</b>
<b>SCOPUS</b>	pregnancy AND coagulopathy AND COVID-19	<b>22</b>
<b>LILACS</b>	coagulation AND (women OR pregnancy) AND COVID-19	<b>3</b>

**Fonte:** Autoria própria.

Os critérios de inclusão para a seleção de artigos foram: relatos de caso e artigos originais, publicados entre os anos de 2019 e 2022, em português, inglês e espanhol, referentes à temática de estudo. Em paralelo, foram excluídos: cartas ao editor, metanálises, dissertações e teses, editoriais e artigos de revisão.

As etapas do processo de seleção que resultaram na obtenção dos 15 artigos incluídos nesta revisão estão apresentadas na Figura 1.

**Figura 1.** Diagrama de fluxo do processo de seleção dos artigos para compor a revisão.

Fonte: Autoria própria.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 15 estudos selecionados para compor esta revisão, oito estudos eram relatos de caso, quatro eram estudos retrospectivos, um tratava-se de estudo de caso-controle, um estudo prospectivo e um estudo transversal.

O Quadro 1 apresenta o conjunto de dados extraídos dos 15 estudos analisados.

Durante a gravidez, a atividade de coagulação altera-se drasticamente, chegando ao dobro quando comparado com mulheres não grávidas. O estado hipercoagulável na COVID-19 grave, por sua vez, leva à disfunção de múltiplos órgãos e alta mortalidade (TAKAYAMA *et al.*, 2020). Nesse sentido, algumas alterações hematológicas podem ocorrer na grávida infectada pelo SARS-CoV-2, em especial no terceiro trimestre, como a redução dos níveis dos fatores VIII e XIII, associando-se provavelmente ao aumento da ativação e do consumo da coagulação (ORBÁN-KÁLMÁNDI *et al.*, 2021).

Outro marcador importante, que se apresenta alterado nos casos mais complicados de grávidas com COVID-19 é o D-dímero, produto da degradação da fibrina, que pode sinalizar tanto um processo de coagulação ativado quanto de fibrinólise (KINSEY *et al.*, 2020; JEVTIC *et al.*, 2021). Também foram verificadas, entre as gestantes, trombocitopenia, proteína C reativa (PCR) elevada, além de hiperfibrinogenemia ou hipofibrinogenemia (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021; JEVTIC *et al.*, 2021).

Essas alterações, entretanto, parecem não ocorrer sempre. Orbán-Cálmándi e colaboradores (2021) ao compararem exames de gestantes com e sem COVID-19 verificaram aumento significativo nos níveis de Tromboplastina Parcial ativado (TTPa) nas mulheres infectadas, mas tempo de protrombina (TP), tempo de

trombina (TT), fibrinogênio e D-dímero não apresentavam diferenças significativas. Zhong e colaboradores (2021), por sua vez, ao estudarem 36 mulheres grávidas com COVID-19 e 36 grávidas saudáveis como controle, não observaram diferença significativa na contagem de glóbulos brancos, linfócitos, neutrófilos, marcadores imunológicos ou marcadores de coagulação e fibrinólise entre os dois grupos, demarcando-se, entretanto, que não havia nenhum caso grave de COVID-19 presente neste estudo, assim, o grupo com a infecção apresentava quadro leve ou moderado.

**Quadro 1.** Estudos selecionados para esta revisão.

<b>Autor, ano</b>	<b>País</b>	<b>Amostra</b>	<b>Alterações hematológicas relatadas</b>
ALBUQUERQUE <i>et al.</i> , 2021	Brasil	43	Não especificada
CROSSETTE-THAMBIAH <i>et al.</i> , 2021	Reino Unido	36	Baixo número de hemoglobina e alta contagem de linfócitos
DEHGHAN <i>et al.</i> , 2021	Irã	02	Tromboembolismo pulmonar
GOUDARZI <i>et al.</i> , 2021	Irã	01	Altos níveis de fibrinogênio
JEVTIC <i>et al.</i> , 2021	Canadá	118	Eventos trombóticos e sangramentos
KINSEY <i>et al.</i> , 2020	Estados Unidos	01	Não especificada.
KOUMOUTSEA <i>et al.</i> , 2020	Canadá	02	Trombocitopenia progressiva, diminuição do fibrinogênio e aumento do Tempo de Tromboplastina Parcial ativado (TTPa)
MONGULA <i>et al.</i> , 2020	Países Baixos	01	Trombocitopenia
ORBÁN-KÁLMÁNDI <i>et al.</i> , 2021	Hungria	39	Redução dos níveis dos fatores VIII e XIII de coagulação
PACHECO <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	34	Não especificada.
PATBERG <i>et al.</i> , 2019	Estados Unidos	77	Má perfusão fetal (presença de vilosidades avasculares e deposição de fibrina mural e bilite de etiologia desconhecida)
RONNJE <i>et al.</i> , 2020	Suécia	01	Comprometimento de coagulação
TAKAYAMA <i>et al.</i> , 2020	Japão	01	Hipofibrinogenemia e hiperfibrinólise
TRANCĂ <i>et al.</i> , 2021	Romênia	01	Trombose da artéria esplênica com infarto esplênico
ZHONG <i>et al.</i> , 2021	China	72	Variação dos indicadores de coagulação e fibrinólise .

**Fonte:** Autoria própria

Em um estudo observacional retrospectivo realizado em um centro de saúde no Reino Unido, os autores observaram que as mulheres grávidas com COVID-19 apresentavam hemoglobina mais baixa e contagem de linfócitos mais altas. Não foram observadas outras diferenças nos parâmetros hematológicos na admissão de mulheres grávidas com COVID-19 em comparação às não grávidas também infectadas por esse vírus (CROSSETTE-THAMBIAH *et al.*, 2021).

Goudarzi *et al.* (2021) e Dehghan *et al.* (2021) relataram casos de tromboembolismo pulmonar (TEP) em gestantes infectadas por COVID-19, inclusive com ocorrência de aborto e morte materna em um dos casos descritos. Outra complicação descrita, foi observada em uma gestante de 26 anos, no último trimestre da gestação: a ocorrência de exsudação intraoperatória anormal, com níveis de D-dímero muito maiores que o esperado para uma paciente em pós-operatório de cesariana, a despeito dos níveis normais de fatores de coagulação (TP, INR, fibrinogênio) e plaquetas (KINSEY *et al.*, 2020).

A coagulopatia durante o parto na gestante com COVID-19, apesar do padrão de normalidade nos testes de coagulação solicitados na rotina pré-operatória, é alarmante, sendo necessário avaliar os resultados laboratoriais relacionados à COVID-19, que apontam para maior risco de sangramento intraparto na paciente grávida conforme sejam mais anormais (KINSEY *et al.*, 2020).

Outra preocupação diz respeito ao fato de que, a despeito do uso de anticoagulação profilática padrão, algumas gestantes com COVID-19 apresentaram episódios trombóticos (JEVTIC *et al.*, 2021). no relato de Trancă *et al.* (2021), uma gestante com 26 semanas de gestação, saudável e sem antecedentes médicos, diagnosticada com quadro grave de COVID-19, desenvolveu trombose da artéria esplênica, resultando na morte intrauterina do feto.

É importante destacar que, felizmente, os casos de coagulopatia associada à COVID-19 nas gestantes não são comuns, no entanto, quando ocorrem, geralmente implicam a necessidade de hospitalização, tendo os eventos trombóticos, sangramento ou ambos com as principais complicações (JEVTIC *et al.*, 2021). No contexto terapêutico, além da anticoagulação preventiva, deve-se considerar o aumento fisiológico de fibrinogênio na gravidez e a associação de hipofibrinogenemia com hemorragia pós-parto grave, realizando-se a reposição de fibrinogênio nos casos de em que seus níveis estiverem reduzidos (JEVTIC *et al.*, 2021).

Gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 e que desenvolveram quadros graves receberam, diagnósticos de síndrome HELLP, caracterizada por hemólise, enzimas hepáticas elevadas, e baixa contagem de plaquetas, confundindo a associação das alterações com a presença do vírus (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021; ORBÁN-KÁLMÁNDI *et al.*, 2021).

Em outro cenário, ao compararem gestantes com COVID-19 leve ou moderado e não gestantes com COVID-19 grave, Zhong *et al.* (2021) encontraram forte variação dos indicadores de coagulação e fibrinólise, onde os níveis de fibrinogênio e D-dímero foram significativamente maiores, com menor TP e TTPA em mulheres grávidas infectadas pelo vírus, considerando, então, que os sistemas de coagulação e fibrinólise próprios do período gestacional poderiam reduzir o risco de mulheres grávidas com COVID-19, sem comorbidades, desenvolverem doenças graves. Dessa forma, atentou-se não só para o fato de a mulher estar gestante, mas também com a gravidade da doença, assim como para a presença de outras afecções prévias que podem predispor a um maior risco de complicações.

Outras complicações hematológicas em gestantes com COVID-19 são descritas na literatura, como má perfusão vascular, deterioração materna rápida e trombocitopenia, porém com poucos estudos a respeito (PATBERT *et al.*, 2019; KOUMOUTSE *et al.*, 2020; MONGULA *et al.*, 2020).

Diante do exposto, a comunidade médica e científica alerta para a maior atenção que deve ser dada ao grupo das gestantes, no contexto da infecção por COVID-19. O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas considera que as mulheres grávidas com COVID-19 apresentam maior risco de desenvolverem sintomas graves e de serem internadas em Unidade de Terapia Intensiva, quando comparadas a mulheres não grávidas com COVID-19, necessitando de monitoramento intensivo (TAKAYAMA *et al.*, 2020).

## 4 CONCLUSÃO

O estudo expôs as principais alterações hematológicas presentes em gestantes com COVID-19 descritas na literatura. Verificou-se que existe um consenso relativo entre os profissionais no cuidado com essa população no desenvolvimento de complicações, visto às alterações próprias desse período, aliadas às alterações inflamatórias e de coagulação que podem estar presentes na infecção pelo SARS-CoV-2.

Alterações em diversos marcadores sanguíneos em gestantes têm sido verificadas, mas essas alterações podem estar relacionadas a condições patológicas preexistentes ou serem confundidas com outros diagnósticos, como a síndrome HELLP, fazendo-se necessário estudos mais aprofundados sobre o tema.

Ademais, ressaltou-se a importância de protocolos para manejo dos casos, visto a profilaxia com anticoagulantes ser ineficaz em algumas situações, necessitando de monitoramento rigoroso e possivelmente de reposição de fibrinogênio, em certas situações.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, J. S. A. *et al.* Vaccination in pregnant, puerperal and lactating women. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, n. 2, p. 148-154, 2021.

ALTHAUS, K. *et al.* Severe COVID-19 infection is associated with increased antibody-mediated platelet apoptosis. **MedRxiv**, 2020.

CROSSETTE-THAMBIAH, C. *et al.* The clinical course of COVID-19 in pregnant versus non-pregnant women requiring hospitalisation: results from the multicentre uk ca :covid : 19 study. **British Journal Of Haematology**, v. 195, n. 1, p. 85-89, 2021.

DEGHAN, M. *et al.* Bleeding Diathesis or Prothrombotic State, Which One Predict the COVID-19 Prognosis in Pregnancy? **Journal Of Obstetrics, Gynecology And Cancer Research**, v. 6, n. 4, p. 228-232, 2021.

GOSHUA, G. *et al.* Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 8, p. e575-e582, 2020.

GOUDARZI, S. *et al.* Pulmonary embolism in pregnancy with COVID-19 infection: A case report. **Clinical Case Reports**, v. 9, n. 4, p. 1882–1886, 2021.

IBA, T. *et al.* Proposal of the definition for COVID-19-associated coagulopathy. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 2, p. 191, 2021.

JEVTIC, S. D. *et al.* Physician experiences in management of COVID-19-associated coagulopathy in pregnancy: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v.19, n10, p. 2539– 2545, 2021.

KADIR, R. A. *et al.* COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry—Communication from the ISTH SSC for Women's Health. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 11, p. 3086-3098, 2020.

KINSEY, K. E. *et al.* Intraoperative coagulopathy during cesarean section as an unsuspected initial presentation of COVID-19: a case report. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 20, n. 481, 2020.

KOUMOUTSEA, E. V. *et al.* COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 7, p. 1648-1652, 2020

MARIK, P. E.; PLANTE, L. A. Venous thromboembolic disease and pregnancy. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 19, p. 2025-2033, 2008.

MONGULA, J. E. *et al.* COVID-19 during pregnancy: non-reassuring fetal heart rate, placental pathology and coagulopathy. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 56, n. 5, p.773-776, 2020.

NAZY, I. *et al.* Platelet Activating Immune Complexes Identified in COVID-19 Associated Coagulopathy. **medRxiv**, 2020.

ORBÁN-KÁLMÁNDI, R. *et al.* COVID-19-associated coagulopathy in pregnancy: A prospective, casecontrol study. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 59, n. 9, p. eA53-eA97, 2021.

PACHECO, L. D. *et al.* Coagulation assessment with viscoelastic testing in asymptomatic postpartum patients with SARS-CoV-2 infection: a pilot study. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, v. 225, n. 5, p. 575-577, 2021.

PATBERG, E. L. *et al.* Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 224, n. 4, p. 382.e1–382.e18, 2019.

RONNJE, L. *et al.* Complicated COVID-19 in pregnancy: a case report with severe liver and coagulation dysfunction promptly improved by delivery. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 20, n.1, p. 1-8, 2020.

TAKAYAMA, W. *et al.* Severe COVID-19 Pneumonia in a 30-Year-Old Woman in the 36th Week of Pregnancy Treated with Postpartum Extracorporeal Membrane Oxygenation. **American Journal of Case Reports**, v. 21, p. e927521-1 - e927521-7, 2020.

TRANCÃ, S. D. *et al.* Case Report: acute splenic artery thrombosis in a covid 19, postpartum patient. **Frontiers In Medicine**, v. 8, p. 1-5, 2021.

ZHONG, Y. *et al.* Immunity and coagulation and fibrinolytic processes may reduce the risk of severe illness in pregnant women with coronavirus disease 2019. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.224, n.4, p.393.e1-393.e25, 2021.