

EM RCM E RECOMENDADO PELAS GUIDELINES:
8 SEMANAS EM DOENTES *naïve*^{1-3*†}



8 SEMANAS:

O CAMINHO MAIS RÁPIDO PARA A CURA[Ⓢ]

MAVIRET permite tratamento pangenotípico de 8 semanas para doentes *naïve*^{1†} sempre sem ribavirina



DURAÇÃO ÚNICA
DE 8 SEMANAS

Doentes *naïve*,
GT1-6^{1,†}

99,3%

RVS12

N=1.218/1.226, mITT²

Doentes *naïve*,
GT1-6^{1,†}



ÚNICO PANGT
DE 8 SEMANAS
LIVRE DE RBV

Recomendado
pela EASL para
doentes *naïve*^{3†Ⓢ}

Foram incluídos no estudo EXPEDITION-8 doentes com biópsia hepática com um score METAVIR 4 (ou equivalente), FibroScan 14,6 kPa ou FibroTest 0,75 e APRI >2. Foram excluídos doentes com Child-Pugh >6 no screening e doentes com evidência passada ou presente de cirrose hepática descompensada, ou com Child-Pugh B ou C. *As guidelines EASL recomendam que o tratamento de doentes GT3 *naïve* com cirrose compensada pode ser encurtado para 8 semanas, sendo necessários mais dados para consolidar esta recomendação. †Doentes GT1-6 *naïve* sem cirrose ou com cirrose compensada. MAVIRET é contraindicado em doentes com cirrose descompensada. Em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose, é recomendado um tratamento de 12 semanas.¹ Maviret está indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) crônica em adultos e em adolescentes com 12 a <18 anos de idade. *Cura = Resposta virológica sustentada (RVS12), definida como sendo o ARN VHC não quantificável ou indetetável 12 semanas após o fim do tratamento, que foi o critério de avaliação primário para determinar a taxa de cura do VHC nos estudos de Fase 3. A dose recomendada de Maviret é 300 mg/120 mg (três comprimidos de 100 mg/40 mg), tomados por via oral, uma vez por dia, na mesma altura, com alimentos.

1. RCM MAVIRET, AbbVie, Lda.; 2. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology 71(2), 2020; 3. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of Hepatology 2020; 4. Zuckerman E et al. Eight Weeks Treatment With Glecaprevir/Pibrentasvir Is Safe and Efficacious in an Integrated Analysis of Treatment-Naïve Patients With Hepatitis C Virus Infection, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOME DO MEDICAMENTO E FORMA FARMACÊUTICA: Maviret 100 mg/40 mg comprimidos revestidos por película. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de glecaprevir e 40 mg de pibrentasvir. **INDICAÇÕES TERAPEÚTICAS:** Maviret está indicado para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos e crianças com idade igual ou superior a 3 anos. **POSOLÓGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Adultos, adolescentes ou crianças com pelo menos 45 kg de peso – A dose recomendada de Maviret é 300 mg/120 mg (três comprimidos de 100 mg/40 mg), tomados por via oral, uma vez por dia, na mesma altura com alimentos.

Genótipo	Duração recomendada do tratamento com Maviret para doentes sem exposição anterior ao tratamento para infecção por VHC	
	Sem cirrose	Cirrose
GT1-6	8 semanas	8 semanas

Genótipo	Duração recomendada do tratamento com Maviret para doentes que falharam terapia prévia com peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir, ou sofosbuvir + ribavirina	
	Sem cirrose	Cirrose
GT1, 2, 4-6	8 semanas	12 semanas
GT3	16 semanas	16 semanas

Consultar o RCM para mais informações sobre Omissão de doses. Populações especiais: Idosos – Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes idosos. Compromisso renal – Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes com qualquer grau de compromisso renal incluindo doentes a fazer diálise. Compromisso hepático – Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). Maviret não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) e é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C). Doentes submetidos a transplante hepático ou renal – Um tratamento de 12 semanas foi avaliado, e é recomendado, em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose. Um tratamento de 16 semanas deverá ser considerado em doentes infetados com o genótipo 3 que tenham experiência de tratamento com peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir, ou sofosbuvir + ribavirina. Consultar o RCM para mais informações sobre doentes com infeção por VIH-1. População pediátrica – Não é necessário ajuste posológico de Maviret em adolescentes com 12 a <18 anos de idade. A segurança e eficácia de Maviret em crianças e adolescentes com idade inferior a 12 anos não foram ainda estabelecidas. Modo de administração: Via oral. Os doentes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros com alimentos e a não mastigar, esmagar ou partir os comprimidos uma vez que pode alterar a biodisponibilidade dos medicamentos. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes de Maviret. Utilização concomitante com medicamentos contendo alazánvir, atorvastatina, sinvastatina, dabigatran etexilato, medicamentos contendo etinilestradiol, indutores potentes de gp-P e CYP3A (por exemplo rifamicina, carbamazepina, hiperico (Hypericum perforatum), fenobarbital, fenitoína e primidona). **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Reativação do vírus da Hepatite B: Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfetados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais. Doentes que falharam um regime prévio contendo um inibidor NS5A e/ou um NS3/4A: Os doentes infetados com genótipo 1 (e um número muito limitado de infetados com genótipo 4) com falência prévia em regimes que podem conferir resistência a glecaprevir/pibrentasvir foram estudados no estudo MAGELLAN-1. O risco de falência foi, como esperado, maior para aqueles expostos a ambas as classes. O algoritmo de resistência preditivo do risco de falência baseado na resistência basal ainda não foi estabelecido. A acumulação de resistência de dupla classe foi um achado geral para doentes que falharam em retratamento com glecaprevir/pibrentasvir no MAGELLAN-1. Não há dados de retratamento disponíveis para doentes infetados com genótipos 2, 3, 5 ou 6. Maviret não é recomendado para o retratamento de doentes com exposição prévia a inibidores NS3/4A e/ou NS5A. Utilização em doentes com diabetes: Após o início do tratamento com antiviro de ação direta, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glicose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glicose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com antiviro de ação direta devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, a sua medicação para a diabetes deve ser alterada. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com antiviro de ação direta. Lactose: Maviret contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento. Sódio: Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio". **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:** Glecaprevir e pibrentasvir são inibidores da glicoproteína-P (gp-P), da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e polipeptídeo transportador do anião orgânico (OATP) 1B1/3. Consultar o RCM para informações sobre: Potencial de Maviret para afetar outros medicamentos; Doentes Tratados com antagonistas da Vitamina K; Potencial de outros medicamentos para afetar Maviret; Interações medicamentosas estabelecidas e outras potenciais interações. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas (incidência ≥ 10%) foram cefaleia e fadiga. Menos de 0,1% dos indivíduos tratados com Maviret tiveram reações adversas graves (acidente isquémico transitório). A proporção de indivíduos tratados com Maviret que descontinuaram permanentemente o tratamento devido a reações adversas foi de 0,1%. O tipo e gravidade das reações adversas em indivíduos com cirrose foram no geral comparáveis às observadas em indivíduos sem cirrose. Consultar o RCM para mais informações relativamente a efeitos indesejáveis. Data de aprovação do texto de IECRCM: maio 2022 (PASS). Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Maviret encontra-se comparticipado ao abrigo do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015 pela Portaria n.º 158/2014, alterada pelas Portarias nos 114-A/2015, 216-A/2015, 146-B/2016, 181-A/2016, 28/2017, 111/2017 e 35/2018. A indicação em adolescentes com 12 a <18 anos de idade não está comparticipada. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado. Consultar o RCM antes de prescrever e sempre que necessite de informações complementares. Representante local do titular da AIM: AbbVie, Lda., Estrada de Alfragide, 67 - Alfragapark - Edifício D. 2610-008 Amadora. Portugal. Tel.: 211908400. Fax: 211908403. CRC Amadora NIF 510 229 050 - Capital Social €4.000 000. Data de preparação: 06/22 | PT-MAVI-200033

abbvie

MAVIRET
glecaprevir/pibrentasvir

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Hemorragia retroperitoneal espontânea em doentes hipocoagulados com infeção por SARS-CoV-2

Spontaneous retroperitoneal hemorrhage in hypocoagulated patients with SARS-CoV-2 infection

/ C. Carreira Costa¹ / R. J. Gonçalves²
/ J. Cabo² / S. Betkova² / M. Pinto³
/ B. Mendes³ / M. Torres² / E. Leal²
/ A. Dias² / I. Duarte³ / S. Lino²
/ M. J. Manata² / F. Maltez²

¹ Serviço de Medicina 2, CHUA

² Serviço de Doenças Infeciosas, CHULC

³ Serviço de Pneumologia, CHULC

Correspondência:

Catarina Carreira da Costa

E-mail: catarinaiccosta@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

06/04/2022

Artigo aceite para publicação em

08/06/2022

/ Resumo

A hemorragia retroperitoneal está habitualmente associada a trauma ou a manipulação local. Apesar de rara, a hemorragia pode ocorrer de forma espontânea. É conhecido que a infeção por “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2) está associada a distúrbios da coagulação. Embora os fenómenos trombóticos sejam mais prevalentes, a existência de fenómenos hemorrágicos está descrita, principalmente associada a doentes críticos.

Apresentamos uma série de quatro doentes internados com infeção por SARS-CoV-2 num serviço de Doenças Infeciosas, entre março de 2020 e agosto de 2021, que desenvolveram hemorragia retroperitoneal espontânea. Todos os doentes se encontravam hipocoagulados com enoxaparina em doses terapêuticas, estando um deles também sob antiagregação plaquetária. Os casos clínicos apresentados diferem entre si em vários fatores, nomeadamente na apresentação clínica, na gravidade da “coronavirus disease 2019” (COVID-19) e no tempo de surgimento da hemorragia após o início da infeção.

Apesar de os doentes apresentarem fatores de risco para hemorragia retroperitoneal espontânea, como a hipocoagulação, transversal a várias patologias, não se pode excluir que a infeção vírica possa ter contribuído para os quadros clínicos, para o seu surgimento e para a sua gravidade.

Palavras-chave: hemorragia retroperitoneal espontânea, SARS-CoV-2, COVID-19

/ Abstract

Retroperitoneal hemorrhage is usually associated with trauma or local interventions. Although rare, it can also occur spontaneously. It is known that SARS-CoV-2 infection is related with coagulation disturbances. Despite the higher prevalence of thrombotic phenomena, it is described in the literature the existence of hemorrhagic phenomena, mainly in critical patients.

We present a series of 4 patients admitted with SARS-CoV-2 infection in an Infectious disease department, between March 2020 and August 2021, that have developed spontaneous retroperitoneal hemorrhage during their hospital stay. All patients were treated with enoxaparin in therapeutic dose, being one of them also under platelet antiaggregation. The cases presented differ in several factor, as hemorrhage presenting symptoms, COVID-19 severity, and the timing between the hemorrhage and the beginning of the infection.

Despite all patients having risk factors for spontaneous retroperitoneal hemorrhage, as for anticoagulation, we cannot exclude the possible contribution for the clinical scenario, neither as a causative agent, nor for its severity.

Keywords: *spontaneous retroperitoneal hemorrhage, SARS-CoV-2, COVID-19*

/ Introdução

Desde março de 2020 que foi declarado o estado pandémico causado por SARS-CoV-2. A doença associada, COVID-19, engloba desde sintomas ligeiros, como tosse ou febre, até sintomas mais graves ou críticos como a falência respiratória.⁽¹⁾ No entanto, associado ao aumento da nossa experiência com este vírus e da investigação realizada, os sintomas extrapulmonares e as suas complicações têm sido cada vez mais reportados e estudados.⁽²⁾

Decorrente dessa investigação, hoje sabemos que a infeção por SARS-CoV-2 se associa a coagulopatia, com maior tendência tromboembólica.⁽²⁾ No entanto, vários estudos mostraram um risco aumentado de hemorragia.⁽¹⁻³⁾ Um desses estudos mostrava uma prevalência de 4,8%, numa coorte de 400 doentes, sendo a maioria hemorragias ligeiras, associadas a estados inflamatórios importantes e, portanto, mais prevalente em fases precoces da doença e em doentes graves ou críticos; a hemorragia major estava presente em 2,3%, aumentando para 5,6% em doentes críticos.⁽²⁾

Na literatura, têm sido reportados casos crescentes de doentes com COVID-19 e hemorragia retroperitoneal espontânea.⁽⁴⁻¹⁰⁾ Pela capacidade de se acumular grande volume de sangue no espaço retroperitoneal até que se suspeite do diagnóstico, esta é uma entidade potencialmente fatal, com elevada taxa de mortalidade, calculada em 10,1% aos 30 dias.⁽¹¹⁾ Existem fatores de risco conhecidos para o seu desenvolvimento, como trauma, intervenções retroperitoneais, neoplasias locais, diálise, malformações vasculares, hipocoagulação (equivalente a

enoxaparina 1 mg/kg) e idade avançada.^(4,11,12) Alguns autores consideram ainda os fatores de risco cardiovasculares, como a hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e diabetes *mellitus*.⁽¹²⁾ De notar que estes fatores de risco cardiovasculares, em especial a obesidade e a diabetes *mellitus*, são também predisponentes de doença grave por COVID-19.^(13,14) Por outro lado, os doentes com COVID-19 grave ou críticos, e, portanto, com necessidade de internamento, são frequentemente submetidos a terapêutica hipocoagulante, tanto de forma profilática para prevenção da trombose venosa profunda associada à imobilização no leito, como de forma terapêutica, para tratamento dos fenómenos tromboembólicos, frequentes nesta patologia.⁽¹⁵⁾ É portanto difícil, do ponto de vista clínico, fazer uma associação de causalidade direta.

/ Material e métodos

Entre março de 2020 e agosto de 2021, foram identificados quatro doentes internados por COVID-19 no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, que no decorrer do seu acompanhamento desenvolveram hemorragia retroperitoneal espontânea. Estes doentes foram identificados através de notificação pelo seu médico assistente, não tendo sido realizada uma revisão sistematizada de todos os casos registados no serviço ou no centro hospitalar. Os dados recolhidos constavam do seu processo clínico eletrónico. Todos tinham um teste de *polymerase chain reaction* (PCR) positivo para SARS-CoV-2 a partir de amostra

de esfregaço nasofaríngeo. A gravidade da doença foi classificada de acordo com o anexo 2 da norma número 04/2020 da Direção-Geral da Saúde. O diagnóstico da hemorragia retroperitoneal foi realizado por tomografia computadorizada com contraste endovenoso em fase arterial (angio-TC), relatada por radiologista.

/ Descrição dos casos

Caso clínico 1

Homem de 45 anos, com antecedentes pessoais de obesidade (IMC 33 kg/m²), asma grave e síndrome de apneia obstrutiva do sono. Foi infetado com o vírus SARS-CoV-2 no início da pandemia, em março de 2020, apresentando COVID-19 grave à admissão. A doença evoluiu para falência respiratória e necessidade de ventilação mecânica. A sua clínica foi complicada por um tromboembolismo pulmonar extenso, motivo pelo qual foi hipocoagulado com enoxaparina 1 mg/kg q12h. Após período de melhoria clínica, ao 29.º dia após infeção, foi detetada uma descida dos níveis de hemoglobina em seis gramas, associada a taquicardia ligeira, mantendo estabilidade hemodinâmica. O doente referia dor lombar direita desde há dois dias, em moinha, de intensidade de 10/10, com alívio parcial com a terapêutica analgésica e com irradiação para a região inguinal ipsilateral. Pela suspeita de hematoma retroperitoneal, foi realizada tomografia computadorizada abdominopélvica (TC AP) que mostrou "volumoso hematoma no psoas direito, com 83 x 104 x 164 mm (T x AP x CC), visualizando-se dois focos de hemorragia ativa (...) estende-se para a cavidade pélvica em topografia adjacente ao tendão do psoas-iliaco". A hipocoagulação foi suspensa, o doente foi submetido a embolização arterial dos vasos sangrantes, com sucesso, não tendo apresentado necessidade de transfusão sanguínea ou de plasma fresco. De notar a referência a um hematoma deltoide espontâneo com cerca de dois centímetros de diâmetro, cerca de cinco dias antes. Este doente evoluiu favoravelmente com melhoria da clínica respiratória, redução do tamanho do hematoma em exames subsequentes e resolução das queixas álgicas, tendo tido alta referenciado a consulta de pneumologia, após 42 dias de internamento.

Caso clínico 2

Homem de 83 anos, com história pessoal de tabagismo (55 UMA) e de doença arterial periférica. Estava internado por isquemia aguda do membro inferior direito, com necessidade de terapêutica de revascularização e amputação do *halux* ipsilateral, tendo sido hipocoagulado com enoxaparina 1 mg/kg q12h e duplamente antiagregado. O doente foi infetado com vírus SARS-CoV-2 em contexto de surto intra-hospitalar em janeiro de 2021 e transferido para enfermaria própria, apresentando doença ligeira ao diagnóstico. Ao quarto dia de doença, de forma súbita, sem história de trauma associado, desenvolveu choque com acidose láctica com acidemia e sinais francos de má perfusão periférica. O doente apresentava dor ligeira à palpação abdominal na fossa ilíaca

esquerda, e polipneia marcada, como resposta compensatória presumida ao quadro sistémico, sem outros sintomas focalizadores. Após ressuscitação volémica e terapêutica sintomática com bicarbonato endovenoso, dada a suspeita de etiologia abdominal, foi realizada TC AP que mostrou volumoso hematoma retroperitoneal à esquerda, com extensão de 230 x 110 x 100 mm, a envolver o compartimento do músculo psoas-iliaco, com sinais sugestivos de hemorragia ativa. A hipocoagulação e a antiagregação foram suspensas, e iniciou transfusão de concentrado eritrocitário por hemoglobina de 5,3 g/dL na gasimetria arterial. Foi realizada tentativa de embolização arterial por via endovascular, no entanto, sem sucesso por não ter sido encontrado o local de hemorragia ativa. O doente manteve-se sob monitorização e com controlo analítico regular, tendo sido realizado um total de sete unidades de concentrado eritrocitário ao longo de três dias, e sem indicação para transfusão de concentrados de complexo protrombínico ou plasma fresco congelado, após discussão multidisciplinar. Apesar das medidas instituídas, evoluiu com disfunção respiratória e progressiva falência multiorgânica, tendo vindo a falecer ao sexto dia de internamento no nosso serviço.

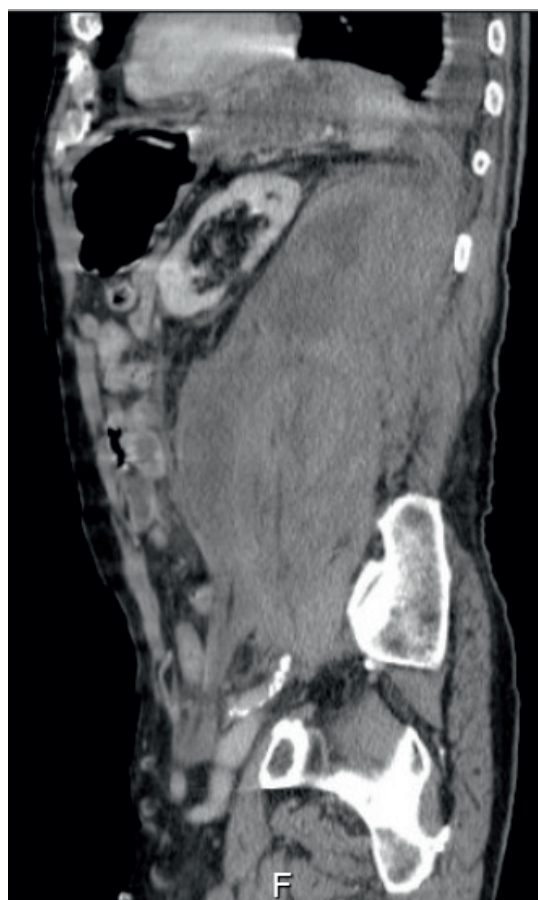


Figura 1 – TC AP referente ao doente 2 em corte parassagital com volumoso hematoma retroperitoneal

Caso clínico 3

Mulher de 74 anos, com história pessoal de hipotireoidismo e múltiplos fatores de risco cardiovasculares incluindo hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade (IMC > 35 kg/m²) e diabetes *mellitus* tipo 2 não insulinotratada. Foi internada no fim de janeiro de 2021 por infeção grave por vírus SARS-CoV-2, com uma semana de evolução de sintomas. À admissão, a doente apresentava disfunção respiratória grave com rápida progressão para dependência total de ventilação não invasiva (VNI), não tendo sido submetida a ventilação mecânica pelos critérios de admissão em unidade de cuidados intensivos, à data. A doença evoluiu com fibrose pulmonar extensa e estagnação clínica, dependente de oxigénio e VNI, mesmo após cura virológica. Embora não confirmada pela incapacidade de transporte à TC, a doente foi hipocoagulada com enoxaparina 1 mg/kg q12h pela suspeita de tromboembolismo pulmonar, tendo sido mais tarde transferida para o serviço de Pneumologia por pneumonia organizativa fibrosante pós-pneumonia por SARS-CoV-2. No decorrer desse internamento, após tratamento dirigido à pneumonia com alguma melhoria respiratória, ao 43.º dia de infeção, iniciou quadro clínico de vômitos e dor abdominal, de predomínio direito, estando em choque com disfunção neurológica à observação médica. A TC AP revelou "volumosos hematomas do músculo iliaco direito e do espaço para-renal posterior direito" com 120 x 80 x 40 mm e 130 x 130 x 80 mm, respetivamente, e sinais de hemorragia ativa. Analiticamente apresentava 6,3 g/dL de hemoglobina. A hipocoagulação foi suspensa e iniciada fluidoterapia, transfusão de concentrado eritrocitário e de plasma fresco. O caso clínico foi discutido com a equipa de Cirurgia Vascular e a de Medicina Intensiva, tendo-se procedido à transferência para este último serviço. Após falência de medidas conservadoras, foi realizada tentativa de embolização arterial, com recidiva da hemorragia *a posteriori*, levando a novo procedimento de embolização. Durante o internamento em unidade de cuidados intensivos, sob suporte aminérgico e suporte ventilatório com ventilação mecânica, evoluiu desfavoravelmente com necessidade de transfusão de múltiplas unidades de derivados do sangue (concentrado eritrocitário, plasma fresco congelado, *pool* de plaquetas, fibrinogénio), sem o controlo hemorrágico esperado, com necessidade de aumento da dose de amins e com evolução para falência renal. A doente veio a falecer em disfunção multiorgânica ao 42.º dia de internamento hospitalar.

Caso clínico 4

Mulher de 76 anos, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, fibrilhação auricular, cardiopatia isquémica, doença pulmonar obstrutiva crónica, gastrite crónica, e status pós-hemiartróplastia da anca por fratura cerca de nove meses antes, sendo uma doente com história de má adesão terapêutica e subtratada para as suas múltiplas patologias por esse motivo. Esta doente foi internada em agosto de 2021 por

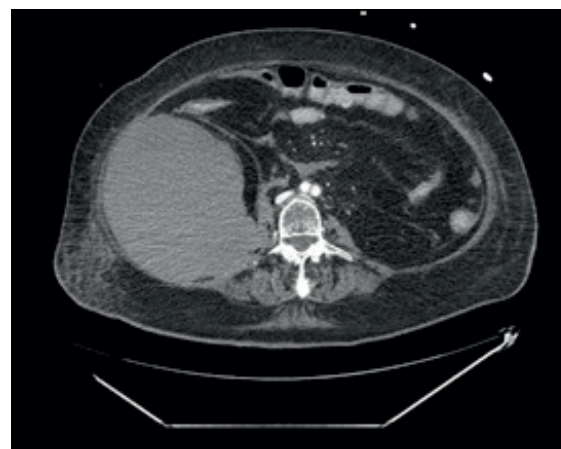


Figura 2 — TC AP referente à doente 3, em corte transversal, com volumoso hematoma do espaço para-renal posterior direito

tromboembolismo pulmonar agudo, multissegmentar, de baixo risco, tendo sido detetada infeção por SARS-CoV-2 15 dias antes da admissão em doente não vacinada, apresentando apenas sintomatologia ligeira ao diagnóstico. No entanto, para além do tromboembolismo pulmonar, a TC mostrava pneumonia vírica grave, apresentando uma hipoxemia importante já à admissão. A doente foi hipocoagulada com enoxaparina 1 mg/kg q12h, com aumento ligeiro da dose posteriormente, de acordo com doseamento do fator anti-Xa. Evoluiu com agravamento da disfunção respiratória, tendo recusado ventilação mecânica invasiva. Em período já de melhoria ventilatória, em redução progressiva do aporte de oxigénio, ao 28.º dia de infeção por SARS-CoV-2, referiu queixas álgicas à mobilização ativa e passiva do membro inferior esquerdo que persistiu no tempo e em agravamento progressivo apesar da terapêutica analgésica. Ao 32.º dia de infeção, por extensão da dor à parede abdominal, com hematoma visível, foi pedida angio-TC AP que mostrou extenso hematoma (200 x 12 x 100 mm) desde o bordo inferior do baço até à fossa ilíaca esquerda, externamente ao músculo psoas, com sinais de hemorragia ativa. Mostrava ainda hematoma intra-parenquimatoso no baço correspondente à área de laceração. A doente apresentou-se clinicamente com taquicardia ligeira e hipotensão ortostática, com hemoglobina de 7,9 mg/dL. A hipocoagulação foi suspensa, e foi submetida a transfusão com duas unidades de concentrado eritrocitário e a embolização arterial seletiva das artérias sangrantes com sucesso. Repetiu a TC dois dias depois com estabilidade do hematoma retroperitoneal mas com múltiplos focos de enfartes, localizados no fígado, rim, intestino delgado, para além de revelar aumento das dimensões da lesão esplénica. A hipocoagulação foi reintroduzida, com vigilância do valor de hemoglobina, sem necessidade de nova transfusão. Ao longo do internamento sofreu múltiplas intercorrências infecciosas, com múltiplos ciclos de antibioterapia, incluindo sobreinfeção do hematoma retroperitoneal. A doente teve alta ao 99.º dia de internamento, com estabilidade clínica e redução do volume do hematoma.

QUADRO 1 – CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DOS DOENTES APRESENTADOS

N.	Sexo	Idade	Antecedentes pessoais relevantes	Gravidade de COVID-19	Fatores de risco para HRE	Dia de infecção à data de hemorragia	Clínica à apresentação de hemorragia	Motivo de hipocoagulação	Desfecho
1	M	45	Excesso de peso Asma grave SAOS ligeiro	Grave – VMI	Hipocoagulação	29	Descida progressiva de ~6 g de hemoglobina Manutenção de estabilidade hemodinâmica	TEP panlobar extenso com hipertensão pulmonar	Melhoria clínica com resolução do TEP e redução do hematoma Alta
2	M	83	Tabagismo Doença arterial periférica	Ligeiro	Hipocoagulação Idade avançada Doença vascular*	4	Choque hemorrágico com acidose láctica	Isquemia aguda crítica do membro inferior submetida a intervenção endovascular recente	Óbito
3	F	74	Hipertensão arterial Diabetes Mellitus tipo 2 Obesidade	Grave	Hipocoagulação Idade avançada Doença vascular*	43	Choque hemorrágico	TEP provável (não confirmado por angio-TC)	Óbito
4	F	76	Hipertensão arterial Diabetes Mellitus tipo 2 Cardiopatia isquémica Doença pulmonar obstrutiva crónica	Grave	Hipocoagulação Idade avançada Doença vascular*	28	Hipotensão ortostática Descida progressiva da hemoglobina	TEP multissegmentar confirmado	Múltiplas intercorrências infecciosas mas com melhoria das dimensões do hematoma Alta

Siglas e acrónimos – COVID-19 : Coronavirus disease 2019; HRE: hemorragia retroperitoneal espontânea; SAOS: síndrome de apneia obstrutiva do sono; VMI: ventilação mecânica invasiva; TEP: tromboembolismo pulmonar; M: masculino; F: feminino

* Alguns autores assumem a doença vascular como fator de risco para hemorragia retroperitoneal espontânea, mesmo que subclínica como a hipertensão arterial, dislipidemia ou diabetes mellitus.⁽¹²⁾

/ Discussão

Analisando os casos clínicos apresentados, podemos verificar que os doentes diferem bastante entre si, nomeadamente na idade, nas comorbilidades, na fase da doença por SARS-CoV-2 em que se encontravam e na sua gravidade.

O primeiro doente é um doente jovem, com doença crítica por SARS-CoV-2, encontrando-se mais próximo do descrito como causado pela infecção, embora o risco hemorrágico seja habitualmente mais precoce na evolução da doença.^(2,7) O diagnóstico precoce da hemorragia retroperitoneal, o sucesso na terapêutica embólica e a reserva fisiológica do doente terão contribuído certamente para o desfecho favorável.

Os três doentes seguintes têm mais fatores confundidores, não sendo a ligação de COVID-19 à hemorragia retroperitoneal espontânea tão direta. São idosos, hipocoagulados e com patologia vascular, embora com gravidade diferente.

Os dois primeiros têm ainda outras características em comum que muito provavelmente terão contribuído para o seu falecimento. Ambos se apresentaram clinicamente com choque hemorrágico causado pela hemorragia retroperitoneal, com tentativas de embolização sem sucesso e com infecção em janeiro de 2021, data de maior pressão assistencial e menor capacidade para cuidados em unidade de cuidados intensivos. No entanto, a fase da doença em que ocorreu a hemorragia retroperitoneal é bastante diferente, sendo no segundo doente ao quarto dia, em fase de replicação vírica, embora com doença

ligeira, e na terceira doente ao 43.º, já em fase de convalescença.

A terceira doente apresentou um quadro clínico mais atípico, com fenómenos tromboembólicos intercalados com o fenómeno hemorrágico. O primeiro fenómeno trombótico detetado, o de tromboembolismo pulmonar, ocorreu já na fase hiperinflamatória, ao 15.º dia de infeção. Apesar disso, perante o agravamento respiratório e com pneumonia por SARS-CoV-2 documentada radiologicamente, foi sujeita a corticoterapia com melhoria. Ao diagnóstico de hemorragia retroperitoneal, ao 32.º dia, era já visível o enfarte esplénico, sendo os restantes só visíveis posteriormente. Pelos registos, não foi realizado nenhum estudo da coagulação dinâmico, como a tromboelastografia, o que poderia ser interessante nesta doente.(16) Tal como o primeiro doente, foi submetida a embolização arterial com sucesso e com regressão do hematoma, mantendo a estabilidade hemodinâmica desde o início do quadro clínico, apesar de ser sintomática (hipotensão ortostática). Neste caso, não nos parece que o atraso no diagnóstico tenha contribuído de forma significativa para o resultado, tendo sido causado por uma hemorragia de baixo débito, uma vez que continuava ativa após quatro dias desde o início dos sintomas. Todavia, o volume do hematoma e possivelmente as complicações subsequentes poderiam ter sido minorados com o diagnóstico precoce. Esta doente teve alta após um internamento bastante prolongado, orientada para consulta, tendo iniciado hipocoagulação em internamento. Mesmo após mudança para hipocoagulação oral com apixabano 5 mg duas vezes por dia, a doente manteve o hematoma em regressão, sem evidência de hemorragia e com níveis de hemoglobina estáveis. No entanto, sofreu reinternamento por intercorrência infecciosa,

tendo-se observado um aumento de novo do tamanho do hematoma retroperitoneal.

/ Conclusão

A hemorragia retroperitoneal espontânea é uma entidade rara, não sendo do nosso conhecimento qualquer estudo para avaliação da sua prevalência associada à COVID-19. Apesar disso, existe um crescente número de casos relatados, incluindo várias séries (4–10,12), algo que não se verificou com outras patologias em que é frequente a hipocoagulação e que têm fatores de risco semelhantes. Num estudo de junho de 2020, e, portanto, ainda numa fase precoce na pandemia, considera-se que o risco hemorrágico na COVID-19 será provavelmente influenciado em grande parte por fatores concomitantes mais do que apenas pela doença em si.(3) No entanto, a descrição de fenómenos hemorrágicos em doentes apenas com hipocoagulação profilática vem reforçar o possível papel da infeção por SARS-CoV-2. (8–10,12) Assim, sendo verdade que todos os doentes apresentados possuem um ou mais fatores de risco já descritos para hemorragia retroperitoneal espontânea, atualmente não é possível excluir a contribuição da infeção para o quadro clínico, para o surgimento da hemorragia e para a sua gravidade.

Trabalho realizado no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

/ Bibliografia

- Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Martin AJM. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(100742).
- Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489–500.
- Dorgalaleh A. Bleeding and bleeding risk in COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):815–8.
- Oh TH, Jung H, Lee Y. Enoxaparin related spontaneous fatal retroperitoneal hemorrhage in a patient with atrial fibrillation. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(3):469–71.
- Erdinc B, Raina JS. Spontaneous retroperitoneal bleed coincided with massive acute deep vein thrombosis as initial presentation of COVID-19. *Cureus.* 2020;12(8).
- Rogani S, Calsolaro V, Franchi R, Calabrese AM, Okoye C, Monzani F. Spontaneous

- hematoma in older patients with COVID-19: two case reports and literature review. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):1–6.
- Vergori A, Pianura E, Lorenzini P, D'Abramo A, Di Stefano F, Grisetti S, et al. Spontaneous ilio-psoas haematomas (IPHs): a warning for COVID-19 inpatients. *Ann Med.* 2021;53(1):295–301.
- Mahboubi-fooladi Z, Arabi KP, Khazaei M. Parenteral anticoagulation and retroperitoneal hemorrhage in COVID-19: Case report of five patients. *SN Compr Clin Med.* 2021;1–6.
- Yeoh WC, Lee KT, Zainul NH, Baizura S, Alwi S, Low LL. Spontaneous retroperitoneal hematoma: a rare bleeding occurrence in COVID-19. *Oxford Med Case Reports.* 2021;9:345–8.
- Sposato B, Croci L, Tomassi M Di, Puttini C, Alessandri M, Ronchi MC, et al. Spontaneous abdominal bleeding associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Acta Biomed.* 2021;92(2):1–6.
- Sunga KL, Belloio MF, Gilmore RM, Cabrera D. Spontaneous retroperitoneal hematoma: Etiology,

- characteristics, management, and outcome. *J Emerg Med.* 2012;43(2):e157–61.
- Han R-D, Yan X-X. A case report on spontaneous retroperitoneal hemorrhage. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(14):1750–2.
- Yek C, Warner S, Wiltz JL, Sun J, Adjei S, Mancera A. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes among persons aged ≥ 18 years who completed a primary COVID-19 vaccination series — 465 health care facilities, United States, December 2020–October 2021. *US Dep Heal Hum Serv Dis Control Prev.* 2022;71(1):19–25.
- Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ.* 2020;368(March):1–2.
- Kreidieh F, Temraz S. Anticoagulation for COVID-19 patients: A bird's-eye view. *Clin Appl Thromb.* 2021;27:1–9.
- Wang J, Hajizadeh N, Shore-Lesserson L. The value of thromboelastography (TEG) in COVID-19 critical illness as illustrated by a case series. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;000:1–8.