

EPISÓDIOS TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES ACOMETIDOS POR COVID-19

THROMBOEMBOLIC EPISODES IN PATIENTS AFFECTED BY COVID-19

Liz Stéfanie Morais Viana¹, Laura Pimentel Medina¹, Selenna Gualberto de Araujo¹, João Marcelo Junio Gomes Falcão¹, Nikolle Poletto Vasconcelos Cordeiro¹, Marta Cristina da Cunha Rodrigues²

¹ Acadêmico(a) do Curso de Graduação em Medicina - Faculdade de Medicina de Campos

² Professora - Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Autor correspondente: Liz Stéfanie Morais Viana

Contato: liz_viana@outlook.com

RESUMO

A COVID-19 é definida por uma doença respiratória grave que cursa com uma alta transmissibilidade e alta virulência, possui como vírus causador o SARS-CoV-2. Os mecanismos de defesa do hospedeiro incluem citocinas pró-inflamatórias e proteínas do sistema complemento, responsáveis por realimentar o ciclo de inflamação e trombose, uma vez que ativam a cascata de coagulação. Compreender o percurso da Covid-19 e a interação da doença com a imunidade, o endotélio e a coagulação, assim como a possível progressão para o desdobramento de doenças tromboembólicas. A coleta de dados ocorreu nas plataformas SciELO, PubMed, ScienceDirect, a respeito dos episódios tromboembólicos em pacientes acometidos pela COVID-19, publicados a partir de 2014, usando critério de idade entre 40 e 80 anos e excluindo estudos repetidos. Dentre os eventos tromboembólicos mais comuns observados em pacientes com COVID-19 está o tromboembolismo venoso (TEV). As manifestações trombóticas podem surgir no decorrer ou após o término da infecção. A infecção inicialmente desenvolve uma inflamação e uma ativação da cascata de coagulação de forma localizada, no entanto, com a progressão da doença e um maior desenvolvimento dos mecanismos de defesa no organismo, uma possível coagulopatia intravascular disseminada pode acontecer. Os pacientes que apresentam uma maior severidade no quadro da doença possuem maiores chances de desenvolver uma coagulopatia associada a um mau prognóstico, sendo então, mais propensos a desenvolverem eventos trombóticos. Ademais, indivíduos que já apresentavam comorbidades inflamatórias crônicas, como diabetes, cardiopatias e pneumopatias, são mais suscetíveis a complicações.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-Cov-2. Trombose.

ABSTRACT

COVID-19 is defined as a severe respiratory disease with high transmissibility and virulence, with SARS-CoV-2 as the causative virus. The host's defense mechanisms include pro-inflammatory cytokines and complement system proteins, which are responsible for relaying the cycle of inflammation and thrombosis, since they activate the coagulation cascade. To understand the Covid-19 pathway and the interaction of the disease with immunity, endothelium, and coagulation, as well as the possible progression to the unfolding thromboembolic disease. Data collection in SciELO, PubMed, ScienceDirect platforms regarding thromboembolic episodes in patients affected by COVID-19, published from 2014, using age criteria between 40 and 80 years and excluding repeated studies. Among the most common thromboembolic events observed in patients with Covid-19 is venous thromboembolism (VTE). Thrombotic manifestations may arise during or after the course of infection. The infection initially develops inflammation and activation of the coagulation cascade in a localized manner, however, with disease progression and further development of defense mechanisms in the body, a possible disseminated intravascular coagulopathy (DIC) may occur. Patients with more severe disease have a greater chance of developing a coagulopathy associated with a poor prognosis, and are therefore more likely to develop thrombotic events. Moreover, individuals who already had chronic inflammatory comorbidities, such as diabetes, heart and lung diseases, are more susceptible to complications.

Keywords: COVID-19. SARS-Cov-2. Thrombosis.

INTRODUÇÃO

Em março de 2020, foi declarado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) o surgimento de uma nova pandemia causada pelo novo Coronavírus (Sars-CoV-2), agente causador da Covid-19¹. O Sars-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), cujo material genético é representado por uma única molécula de RNA positivo. Estudos acerca desse agente determinaram que há aproximadamente 29 proteínas virais distintas, até o momento identificadas; entre elas, ressalta-se a glicoproteína de pico, chamada de glicoproteína S, e a proteína N. A glicoproteína S é responsável por promover a entrada do vírus na célula hospedeira, através da ligação ao seu receptor celular e à fusão da membrana. Além disso, a entrada do vírus nas células é facilitada por uma enzima denominada serino protease transmembrana tipo II (TMPRSS2). Por outro lado, no que concerne à proteína N, estudos identificaram seu papel como reguladora do processo de replicação viral².

É conhecida uma considerável afinidade da glicoproteína S com o seu receptor celular proteico, a enzima conversora de angiotensina (ECA), a qual está presente principalmente nas células pulmonares, mas também é encontrada nas superfícies das células endoteliais, que revestem os vasos sanguíneos. Devido a isso, a infecção é responsável por ocasionar o aumento do risco de coagulopatia induzida por septicemia, causada por uma resposta inflamatória sistêmica que gera uma disfunção endotelial e microtromboses. Essas microtromboses, por sua vez, podem desenvolver um bloqueio do fluxo sanguíneo em diversas áreas específicas, levando a inúmeras complicações vasculares.³ Ademais, os vasos sanguíneos inflamados e lesados desencadeiam o recrutamento das células inflamatórias que auxiliam na defesa e possuem papel fundamental na imunidade, sendo assim, quanto mais hostil se mostrar a doença, maior será o recrutamento celular observado⁴.

É evidente que o SARS-Cov-2 é altamente

transmissível, dado que o contágio pode ocorrer diretamente, pelo contato com pessoas infectadas, ou indiretamente, pelo contato com superfícies ou objetos utilizados pela pessoa infectada. Além disso, ressalta-se que, apesar de o vírus atingir preferencialmente as vias respiratórias, os pacientes podem desenvolver distúrbios de coagulação e estarem suscetíveis a episódios relacionados a Trombose Venosa Profunda (TVP), sendo a segunda causa de óbitos (10%) em indivíduos com diagnóstico de covid-19⁵. A TVP se refere ao desenvolvimento de um coágulo sanguíneo em uma veia profunda, sendo sua manifestação clínica mais grave conhecida como embolia pulmonar, uma vez que um êmbolo formado foi capaz de migrar para os pulmões⁵. Sendo assim, as disfunções cardiovasculares estão diretamente relacionadas com as alterações no fluxo e na coagulação sanguínea, uma vez que a desregulação imunológica e o alto nível de citocinas pró-inflamatórias podem ser a principal causa de lesão tecidual⁶.

A partir das informações apresentadas, o objetivo desta revisão é apresentar a associação dos eventos trombóticos nos pacientes acometidos pelo vírus SARS-Cov-2. Adicionalmente, pretende-se elucidar o percurso da covid-19 e a interação da doença com a imunidade, o endotélio e a coagulação, assim como fatores de risco para o desenvolvimento de doenças tromboembólicas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica acerca das repercussões da infecção pelo SARS-Cov-2 sobre o sistema vascular (venoso e/ ou arterial). O levantamento da bibliografia foi feito entre os meses de novembro de 2021 e janeiro de 2022. Foram selecionados 23 artigos publicados a partir de 2014, usando critério de idade entre 40 e 80 anos e excluindo estudos repetidos, utilizando SciELO, PubMed e ScienceDirect como bases de dados. Os descritores usados foram “COVID-19”, “Trombose”, “SARS-Cov-2”(Figura 1).



Figura 1: Fluxograma sobre o processo de seleção dos artigos

REVISÃO

Coagulopatias na COVID-19

As manifestações trombóticas em pacientes com COVID-19 podem surgir no decorrer ou após o término da infecção. Os indivíduos que apresentam uma severidade maior no quadro da doença, sendo esses usualmente idosos com mais de 60 anos, pessoas obesas, cardiopatas e hipertensas, possuem maiores chances de desenvolver uma coagulopatia associada a um mau prognóstico, sendo então, mais propensos a manifestarem eventos trombóticos, incluindo embolismo pulmonar (EP), trombose venosa profunda (TVP), trombose arterial e trombose intracateter^{7,21}. Casos de coagulopatia intravascular disseminada (CID) também são descritos.

No entanto, o tromboembolismo venoso (TEV) apresenta-se como o evento trombótico mais comum, em função do quadro de hipercoagulabilidade instaurado pela doença. Vale ressaltar que, apesar de ser um fator preponderante, nem todos os enfermos com trombose manifestavam problemas circulatórios anteriores, o que ratifica a participação direta do SARS-CoV-2 no surgimento de complicações vasculares. Diante disso, atualmente usa-se também o termo coagulopatias associadas ao covid-19 (CAC)⁸.

Alterações hematológicas têm sido descritas em até um terço dos pacientes afetados pela covid-19, sendo sua observação um importante marcador de desfechos desfavoráveis. Estudos recentes investigaram a frequência de tromboembolismo venoso, identificando sua presença em até 40% dos pacientes. Se realizada uma busca ativa de TEV por meio de ultrassonografia de membros inferiores, essa taxa pode chegar a quase 70% dos pacientes em UTIs⁸.

FUNDAMENTAÇÃO E FISIOPATOLOGIA

A fim de explicar esse cenário, é importante salientar que a inflamação e a coagulação são mecanismos essenciais de defesa do hospedeiro, e suas respostas aumentam à medida que a gravidade da doença se estende, podendo potencialmente causar lesão no indivíduo⁹². Os mecanismos de defesa do hospedeiro incluem citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1 β , IL-6, fator de necrose tumoral- α (TNF α) e proteínas do sistema complemento, que podem induzir coagulopatia.¹⁰

Ademais, a expressão do fator tecidual em monócitos/macrófagos, ativação de neutrófilos e

armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) produzem ativação de trombose^{11,12} (Figura 2).

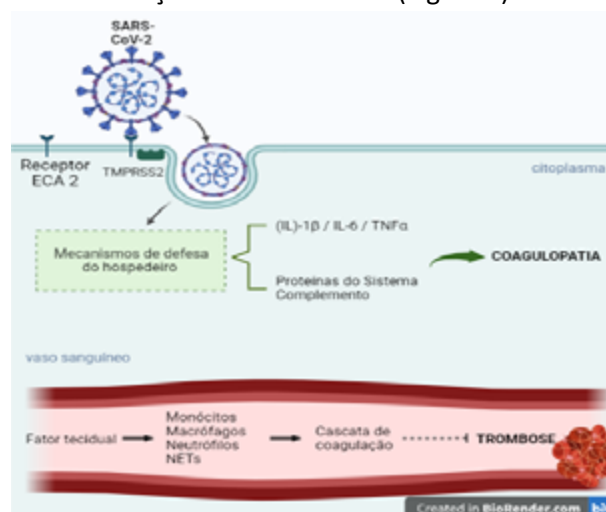


Figura 2. Ilustração esquemática dos mecanismos de defesa do hospedeiro

Tanto a inflamação quanto a coagulação estão localizadas no pulmão em estágios iniciais, mas com a evolução da doença e um maior desenvolvimento dos mecanismos de defesa no organismo, a hipercoagulabilidade torna-se sistêmica e prossegue para uma possível coagulopatia intravascular disseminada (CID).

Nessa situação, há a elevação do dímero D (produto da degradação da fibrina) que é explicada pelo aumento da regulação da fibrinólise local nos alvéolos, gerada pelo ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (uPA) liberado por macrófagos alveolares^{13,14}.

Quanto à investigação da fisiopatologia, sabe-se que os eventos trombóticos decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2 estão relacionados a um quadro inflamatório e pró-agregante, em que todos os componentes da tríade de Virchow parecem estar envolvidos, a saber lesão endotelial, estase e hipercoagulabilidade.

A injúria ao endotélio é causada justamente pela invasão direta das células endoteliais pelo vírus via receptores ECA-2, liberação de citocinas inflamatórias, ativação do complemento e lesão direta de cateteres intravasculares.

A lentificação do fluxo sanguíneo, por sua vez, ocorre devido à imobilização que acaba naturalmente acontecendo em pacientes hospitalizados. Por fim, o estado hipercoagulável se instala em razão de fatores pró-trombóticos circulantes elevados, como atividade elevada do fator de Von Willebrand, fator VIII, D-dímero, fibrinogênio, armadilhas extracelulares de neutrófilos, micropartículas pró-trombóticas e fosfolípidios aniônicos¹⁵.

BASES IMUNOLÓGICAS DOS EVENTOS TROMBÓTICOS

Basicamente, o que acontece é um fenômeno que passou a ser conhecido como imunotrombose, desencadeada por agentes infecciosos no sangue, incluindo os vírus, e que tem como objetivo identificar patógenos e restringir mecanicamente sua propagação. Nesse caso, há uma interação entre macrófagos, leucócitos polimorfonucleares, plaquetas, fatores de coagulação e proteínas imunoefetoras, formando trombos na microvasculatura. Vale lembrar que, em condições fisiológicas, o organismo dispõe de mecanismos inibidores de eventos trombóticos. No entanto, diante de um quadro infeccioso, há redução da expressão de anticoagulantes endógenos, como a trombomodulina, e, por outro lado, há liberação de citocinas inflamatórias e ativação plaquetária, culminando na formação de trombos¹⁶.

Em pacientes diagnosticados com a covid-19, especialmente aqueles com comorbidades, como diabetes, hipertensão arterial e cardiopatias, é relativamente comum que se observe uma resposta imunológica exacerbada, expressa pela popular “tempestade” de citocinas. Esses mediadores químicos, liberados por macrófagos alveolares, células epiteliais e polimorfonucleares, são responsáveis por realimentar o ciclo de inflamação e trombose, uma vez que ativam a cascata de coagulação pela via do fator tissular, inibem a fibrinólise, ao elevar o PAI-1, e inibem as vias anticoagulantes endógenas, como a antitrombina e as proteínas C e S^{16,21}.

Outrossim, os leucócitos polimorfonucleares, mobilizados pelo quadro infeccioso, além de permitirem a ativação do fator tissular (tromboplastina) via citocinas inflamatórias, parecem estar envolvidos também na formação de redes extracelulares de neutrófilos. Estes, por sua vez, são capazes de ativar o sistema de coagulação via fator XII e novamente inibir as proteínas anticoagulantes. A propósito, estudos recentes revelam que pacientes com níveis elevados de ativação de neutrófilos costumam apresentar complicações trombóticas¹⁶.

Dessarte, no microambiente, a marca patológica da covid-19 são os trombos de fibrina de plaquetas de pequenos vasos difusos e megacariócitos intravasculares nos principais órgãos, incluindo o coração, pulmões, rins, fígado e gordura mesentérica. Achados microscópicos em autópsias também demonstraram lesão capilar pró-inflamatória, congestão capilar com deposição de fibrina luminal e angiogênese¹⁷.

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Diante do cenário apresentado sobre a associação da covid-19 e eventos trombóticos, é importante o monitoramento de alterações na hemostasia durante o percurso da infecção viral. As alterações mais frequentemente relatadas são um aumento nos níveis de dímero D, uma trombocitopenia moderada e um leve prolongamento do tempo de protrombina¹⁸.

A elevação do D-dímero ao exame atua como um biomarcador que reflete a ativação da hemostasia e da fibrinólise. Na prática, sua dosagem acaba sendo um exame não muito específico, tendo mais utilidade na exclusão de trombose. Nesse sentido, é consenso na ciência de que não há precisamente um valor de D-dímero capaz de prever a morbimortalidade associada a covid-19¹⁹.

Vários mecanismos de trombocitopenia no covid-19 foram propostos²⁰. Entre eles, o SARS-CoV-2 pode reduzir a produção de plaquetas por infecção de células da medula óssea, hemofagocitose ou alteração do *pool* de megacariócitos presentes nos pulmões. Outra proposta inclui a “tempestade de citocinas” que parece estar associada, em alguns pacientes, com hemofagocitose²⁰. A infecção também pode causar trombocitopenia com autodestruição específica mediante autoanticorpos e complexos imunológicos de forma semelhante a outras infecções²¹. Finalmente, o vírus pode aumentar o consumo de plaquetas através da formação de trombos na microcirculação, como bastante sugerido por relatórios de autópsia que exibem a presença de microtrombos plaquetários em vasos pulmonares de pequeno calibre²².

Os níveis de fibrinogênio durante o curso do covid-19 são elevados, particularmente na SDRA, como esperado em qualquer síndrome inflamatória forte, mas em contraste com os altos níveis de dímero D, não são sinais de mau prognóstico. No entanto, fibrinogênio elevado pode contribuir para a hiperviscosidade do plasma observada em pacientes com covid-19, um fator conhecido por aumentar o dano ao endotélio e o risco de trombose²⁰.

CONCLUSÃO

É notório que o SARS-CoV-2, responsável pela covid-19, é um vírus altamente transmissível. Porém, a principal preocupação na pandemia se deu devido a sua alta virulência, sendo uma doença que cursa com graves alterações tromboembólicas devido uma exacerbada atuação do sistema imunológico.

co e, assim, causando mudanças na cascata de coagulação sanguínea devido ao desenvolvimento de um processo inflamatório sistêmico e recrutamento exacerbado de citocinas pró-inflamatórias e interleucina que resultam em uma disfunção endotelial e microtromboembolismos, que, por sua vez, podem desenvolver isquemia em diversas áreas do organismo.

Nesse âmbito, os desdobramentos da progressão da doença incluem danos intravasculares principalmente nos órgãos como coração, pulmões, rins, fígado e gordura mesentérica, uma vez que está relacionado a trombos de fibrina de plaquetas de pequenos vasos difusos e megacariócitos intravasculares.

Portanto, em relação à associação da covid-19 com os eventos trombóticos, é importante o monitoramento de alterações na hemostasia durante o percurso da doença, assim como o controle dos níveis de dímero D, que, se elevados, podem alertar para eventos trombóticos e um leve prolongamento do tempo de protrombina, uma vez que podem ser considerados marcadores de gravidade da doença respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

1. OMS. Organização Mundial de Saúde. Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. COVID-19.
2. Uzunian A. Coronavirus SARS-CoV-2 and COVID-19. J Bras Patol Med Lab. 2020; 56:1-4.
3. Cruz J et al. Stroke in COVID-19 in COVID-19 patients: a scoping review. Texto & Contexto - Enfermagem 2021; 30.
4. Sebuyan M et al. How to screen and diagnose deep venous thrombosis (DVT) in patients hospitalized for or suspected of COVID-19 infection, outside the intensive care units. JMV-Journal de Médecine Vasculaire 2020; 45: 334-343.
5. Farias CF, Alvarenga VM, Souza MCA. Trombose venosa profunda em pacientes com COVID-19. Revista de Saúde 2021; 12(3): 20-25.
6. Brandão S et al. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. Jornal Vascular Brasileiro online 2020; 19.
7. Klok F.A. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thromb. Res. 2020. doi: <http://doi:10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
8. Ramos RP, Ota-Arakaki JS. Trombose e anticoagulação na COVID-19. Jornal Brasileiro de Pneumologia 2020;46(4). doi: <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200317>.
9. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. J Thromb Haemost 2018;16(2):231–41.
10. Chang JC. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular micro-thrombotic disease. Thromb J 2019;17:10
11. Iba T, MIKI T, HASHIGUCHI N, et al. Is the neutrophil a 'prima donna' in the procoagulant process during sepsis? Crit Care 2014;18:230.
12. Liaw PC, Ito T, Iba T, et al. DAMP and DIC: the role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. Blood Re. 2016;30:257–61.
13. Gralinski LE, Bankhead A, Jeng S et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. MBio 2013;4(4):e00271–13.
14. Iba T et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. Critical care 2020;24:360. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>.
15. Singhanian, Namrata et al. Current overview on hypercoagulability in COVID-19. American Journal of Cardiovascular Drugs 04 August 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00431-z>.
16. Casella IB. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. Jornal Vascular Brasileiro set 2020; 19. doi: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200128>.
17. Fox S. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: na autopsy series from New Orleans. Lancet Respir 2020;8(7):681–6. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5).
18. Ribes, A. Thromboembolic events and Covid-19. Journal Pre-proof june 2020; 1-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100735>.

19. Düz ME, Balci A, Menekse E. D-dimer levels and COVID-19 severity. Systematic Review and Meta-Analysis. *Tuberk Toraks* 16 Nov. 2020;68(4):353-360. doi:<https://doi.org/10.5578/tt.70351>.
20. Mehta P et al. HLH Across Speciality Collaboration. *Lancet* 2020; 395:1033-1034. doi: [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Guia de vigilância epidemiológica. Emergência de Saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. Vigilância de síndromes respiratórias agudas COVID-19. Disponível em: https://Avwww.conasems.org.br/wp-content/uploads/2020/08/af_gvs_coronavirus_6ago20_ajustes-finais-2.pdf.
22. Zulfiqar A.A, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient. *N. Engl. J. Med* 2020;382:e43. doi:<https://doi.10.1056/NEJMc201->
23. Menter, T. et al. Post-mortem examination of Covid-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. doi:<https://doi:10.1111/his.14134>.