

Hipercoagulabilidade e eventos trombóticos nas infecções por SARS-CoV-2 grave

Hypercoagulability and thrombotic events in severe SARS-CoV-2 infections

Hipercoagulabilidad y eventos trombóticos en infecciones por SARS-CoV-2 grave

Recebido: 18/10/2023 | Revisado: 29/10/2023 | Aceitado: 30/10/2023 | Publicado: 02/11/2023

Túlio Takeo Prado Sato

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2760-1598>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: tulio_sato@hotmail.com

Kaynan Marques de Camargo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1584-0876>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: kaynanbraw@hotmail.com

Luis Gustavo Peron Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9199-6434>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: luiz.martins@docente.fundec.edu.br

Paulo Fenelon Marinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-1785>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: paulofenelonmarinho@hotmail.com

Resumo

A patologia COVID-19 causada pela infecção do vírus SARS-CoV-2 se manifesta principalmente com sintomas do trato respiratório. Entretanto, vários estudos demonstram características de uma enfermidade sistêmica com repercussões nos sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, neurológico, hematopoiético e imunológico. No processo de homeostasia, a coagulação representa um mecanismo de defesa do organismo, porém em alguns indivíduos ocorre exacerbação deste processo dando origem a complicações correlatas a hipercoagulabilidade e eventos tromboembólicos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura através da extração dos dados, análises, sínteses dos resultados e conclusão de artigos já publicados entre os anos de 2020 a 2023. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: Lilacs, PubMed, IBECs e MedLine por meio da biblioteca virtual de saúde. O objetivo do trabalho é realizar uma análise através de revisões de artigos científicos sobre a relação do estado de hipercoagulabilidade em pacientes com SARS-CoV-2 grave, visto que existe uma incidência relativamente alta de evento trombótico e tromboembólico como complicação da doença. Entende-se que a infecção pelo vírus causador da COVID-19 pode levar a um estado de hipercoagulabilidade, em que ocorre um aumento dos níveis séricos de fibrinogênio, dímero D e alguns fatores da coagulação, favorecendo à eventos tromboembólicos, o que ressalta a necessidade de investigação, prevenção e tratamento destes, por apresentarem elevada morbidade e mortalidade.

Palavras-chave: COVID-19; Hipercoagulabilidade; SARS-CoV-2; Trombose.

Abstract

COVID-19 pathology caused by SARS-CoV-2 virus infection manifests mainly with respiratory tract symptoms. However, several studies demonstrate characteristics of a systemic disease with repercussions on the cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, neurological, hematopoietic and immunological systems. In the homeostasis process, coagulation represents a defense mechanism of the body, however in some individuals there is an exacerbation of this process, giving rise to complications correlated with hypercoagulability and thromboembolic events. This is an integrative review of the literature through data extraction, analysis, synthesis of results and conclusion of articles already published between the years 2020 and 2023. The following databases were used: Lilacs, PubMed, IBECs and MedLine by through the virtual health library. The objective of the work is to carry out an analysis through reviews of scientific articles on the relationship between the hypercoagulable state in patients with severe SARS-CoV-2, given that there is a relatively high incidence of thrombotic and thromboembolic events as a complication of the disease. It is understood that infection with the virus that causes COVID-19 can lead to a state of hypercoagulability, in which there is an increase in serum levels of fibrinogen, D-dimer and some coagulation factors, favoring thromboembolic events, which highlights the need research, prevention and treatment of these, as they present high morbidity and mortality.

Keywords: COVID-19; Hypercoagulability; SARS-CoV-2; Thrombosis.

Resumen

La patología COVID-19 causada por la infección por el virus SARS-CoV-2 se manifiesta principalmente con síntomas del tracto respiratorio. Sin embargo, varios estudios demuestran características de una enfermedad sistémica con repercusiones en los sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético e inmunológico. En el proceso de homeostasis, la coagulación representa un mecanismo de defensa del organismo, sin embargo en algunos individuos hay una exacerbación de este proceso, dando lugar a complicaciones correlacionado con hipercoagulabilidad y eventos tromboembólicos. Se trata de una revisión integradora de la literatura mediante extracción de datos, análisis, síntesis de resultados y conclusión de artículos ya publicados entre los años 2020 y 2023. Se utilizaron las siguientes bases de datos: Lilacs, PubMed, IBECs y MedLine a través de la biblioteca virtual en salud. El objetivo del trabajo es realizar un análisis a través de revisiones de artículos científicos sobre la relación entre el estado de hipercoagulabilidad en pacientes con SARS-CoV-2 grave, dado que existe una incidencia relativamente alta de eventos trombóticos y tromboembólicos como complicación de la enfermedad. Se entiende que la infección por el virus que causa la COVID-19 puede conducir a un estado de hipercoagulabilidad, en el que hay un aumento de los niveles séricos de fibrinógeno, dímero D y algunos factores de coagulación, favoreciendo eventos tromboembólicos, lo que resalta la necesidad de investigaciones, prevención y tratamiento de estos, ya que presentan alta morbimortalidad.

Palabras clave: COVID-19; Hipercoagulabilidad; SARS-CoV-2; Trombosis.

1. Introdução

No final de dezembro de 2019, um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 de acordo com a semelhança com a epidemia viral anterior da SARS, foi descrito pela primeira vez na China e, em março de 2020, foi declarado uma pandemia global pela Organização Mundial da Saúde (OMS) devido à alta morbidade e mortalidade. A Itália foi um dos países mais afetados no início da propagação desta infecção. A doença causada por este vírus foi denominada Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), que ainda representa um desafio crítico para a comunidade de saúde mundial, apesar da redução da mortalidade após a campanha global de vacinação (Ragnoli et al., 2023).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo, ou seja, seu material genético funciona tanto como genoma quanto como RNA mensageiro que direciona os ribossomos do hospedeiro. O vírus entra nas células humanas por meio de sua proteína spike de superfície, que se liga ao receptor hospedeiro da enzima conversora de angiotensina 2 (IECA 2), altamente expressa nas células endoteliais humanas, entre outras células como os pneumócitos, hepatócitos, cardiomiócitos e enterócitos. O direcionamento do endotélio vascular provavelmente desempenha um papel importante na diátese pró-trombótica do COVID-19, através da endotelialite, ou seja, invasão viral das células endoteliais e resultante acúmulo de células inflamatórias devido resposta inflamatória do hospedeiro (Warkentin et al., 2020).

Desde o início da pandemia, tem havido um esforço contínuo para estudar as características únicas do vírus SARS-Cov-2. À medida que aumentava o número de pacientes críticos hospitalizados devido à COVID-19, começou a surgir uma imagem mais clara das complicações correlatas às vias de coagulação e trombose (Manzur et al., 2022).

Vários mecanismos de trombose subjacentes contribuem ao agravamento do quadro de pacientes com COVID-19, como idade avançada, repouso prolongado no leito, comorbidades, inflamação e tempestades de citocinas, além de lesões endoteliais vasculares, trombose pulmonar primária, hipoventilação, estado de hipercoagulabilidade (incluindo ativação da via do fator tecidual), armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), hipofibrinólise e ativação plaquetária, foram propostas (Wada et al., 2023).

Embora o COVID-19 cause principalmente infecção respiratória, estudos recentes mudaram a atenção para complicações vasculares, incluindo o tromboembolismo. Estudos demonstraram alterações na via de coagulação, como níveis elevados de dímero D, degradação da fibrina, níveis reduzidos de antitrombina e redução do tempo de protrombina e trombina (Acharya et al., 2022).

Um dos padrões mais marcantes observados foi o das anormalidades da coagulação; especificamente, o desenvolvimento de estado de hipercoagulabilidade grave. Admite-se que o mecanismo do estado de hipercoagulabilidade

esteja relacionado a uma invasão de células endoteliais que causa danos e disfunções significativas, além de neutrófilos, hiperativação plaquetária e uma resposta inflamatória sistêmica desencadeada pela infecção viral (Manzur et al., 2022).

Na doença grave da COVID-19, o dano alveolar difuso rompe a barreira alvéolo-capilar, com acúmulo de plasma rico em albumina e fibrinogênio, depósitos de fibrina e detritos celulares, e infiltração intersticial com células inflamatórias. A resposta imune inata é a primeira linha de defesa para qualquer infecção viral. Geralmente é rápida e coordenada, mas uma resposta imune desregulada e excessiva, ou seja, a tempestade de citocinas ou a síndrome de liberação de citocinas podem contribuir para danos adicionais aos tecidos. A síndrome de liberação de citocinas se caracteriza por níveis aumentados das citocinas e quiomicitocinas pró-inflamatórias, tornando o paciente sujeito à formação de trombose (Chowdary, 2022).

A tromboinflamação é central para a fisiopatologia da coagulopatia associada a COVID-19 (CAC), que é impulsionada por uma combinação de efeitos diretos da infecção viral no endotélio vascular pulmonar, uma resposta inflamatória local e sistêmica e conversa cruzada entre as vias inflamatórias e de coagulação (Gloria et al., 2021).

O termo CAC foi elaborado para chamar a atenção para as várias anormalidades de coagulação observadas neste distúrbio, particularmente dímeros D elevados. Em sua essência, é uma coagulopatia inflamatória com tempo de protrombina prolongado normal a limítrofe, tempo de tromboplastina parcial ativo (TTPa) normal ou encurtado, dímeros D elevados, fibrinogênio aumentado e contagem de plaquetas normal junto com trombos microvasculares. Os dímeros D elevados na COVID-19 têm múltiplas fontes, incluindo disfunção endotelial, renovação de coágulos de novo trombos microvasculares pulmonares e trombose venosa profunda (TVP) com e sem embolia (Chowdary, 2022).

Desta forma, o presente trabalho visa promover através da revisão narrativa dos artigos científicos que colaboram com a inter-relação da infecção por SARS-CoV-2 grave e o quadro de hipercoagulabilidade, simultaneamente aos eventos trombóticos que os pacientes apresentam, sendo uma das principais complicações que resultam no aumento significativo de morbidades e mortalidades.

2. Metodologia

Referem-se a uma revisão narrativa da literatura segundo Pereira (2018), através da extração dos dados, análises, síntese dos resultados e conclusão de cada artigo selecionado para a elaboração desta revisão. Realizou-se uma análise da literatura, onde foram utilizadas as seguintes bases de dados: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciência da Saúde (IBECS), Serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos para acesso gratuito ao Medline (PubMed) e Fiocruz Preprints por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As palavras chaves selecionadas por meio dos descritores em Ciência da Saúde (DECS) e Medical Subject Headings (MESH) foram: COVID-19; Hipercoagulabilidade e Trombose, combinadas pelo carácter booleano AND na pesquisa. As buscas foram realizadas no período do mês de janeiro até setembro de 2023.

Os critérios de inclusão foram pesquisas científicas completas e gratuitas, publicados no idioma português, inglês e espanhol, com o recorte temporal do ano de 2020 até o mês de setembro de 2023 e que atendiam ao tema proposto pela pesquisa. Os critérios de exclusão foram trabalhos científicos com apenas resumos disponíveis, artigos de relato de experiência, comentários e cartas ao editor. Desta forma, foram excluídos todos os outros textos que não se enquadravam nestas condições.

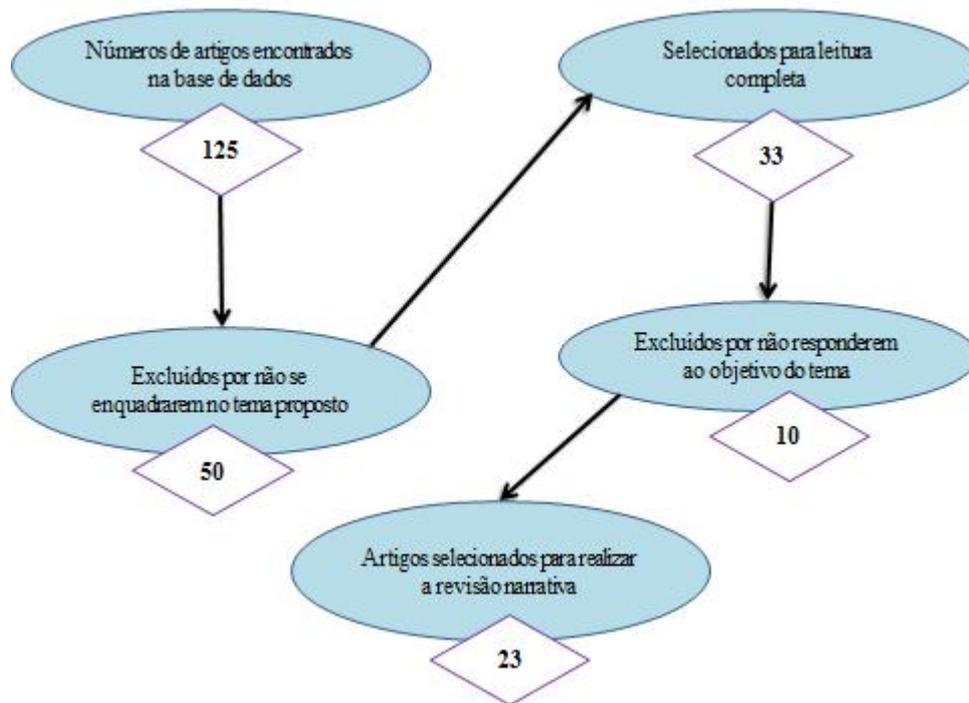
A partir do problema de pesquisa foram selecionados artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais escolhidos a partir de levantamento realizado por meios dos descritores na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), conseqüentemente, os artigos foram selecionados para leitura e foram incluídos na análise quantitativa para a construção deste artigo.

3. Resultados

Os resultados deste trabalho foram obtidos através da coleta de dados das publicações com informações vinculadas à hipercoagulabilidade e eventos trombóticos em pacientes com infecção SARS-CoV-2 grave encontrado na Biblioteca Virtual em saúde. Obteve-se o resultado de 125 artigos no total da pesquisa, dos quais foram selecionados para a leitura de títulos e resumos de 83 artigos. Destes 83 foram excluídos 50 artigos por não enquadrarem ao tema proposto. Desta maneira, foi realizada a leitura completa de 33 artigos, onde 10 não responderam ao objetivo da pesquisa e foram excluídos. Ao final, realizou a construção desta análise narrativa através da seleção de um total de 23 artigos.

A Figura 1 foi elaborada para ilustrar os resultados da revisão feita através da análise de publicações sobre hipercoagulabilidade e eventos trombóticos em pacientes com infecção SARS-CoV-2 grave nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Figura 1 - Fluxograma para o processo da seleção de dados sobre hipercoagulabilidade e eventos trombóticos em pacientes com SARS-CoV-2 grave.



Fonte: Autores.

De acordo com a pesquisa realizada nas bases de dados, foi possível listar os principais títulos, objetivos e conclusões dos estudos publicados na literatura e que foram utilizados para construção deste artigo conforme o Quadro 1.

Quadro 1 - Principais títulos, objetivos e conclusões dos artigos utilizados na pesquisa.

ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Manzur <i>et al.</i> , 2022	Experiência de complicações trombóticas relacionadas a COVID-19 antes e durante a onda delta.	Compara as taxas de eventos trombóticos em pacientes com COVID-19 antes e durante o pico Delta e a associação das complicações trombóticas.	Conclui-se que a infecção por COVID-19 está associada a taxas elevadas de complicações trombóticas e a um risco especialmente maior em pacientes infectados durante o pico da variante Delta. Destacando a importância da vacinação e do desenvolvimento de novas estratégias de anticoagulação para pacientes com COVID-19.
Ragnoli <i>et al.</i> , 2023	Inter-relação entre COVID-19 e Coagulopatia: Evidências Fisiopatológicas e Clínicas.	O objetivo desta revisão narrativa é fornecer uma visão geral do conhecimento atual sobre os mecanismos patogênicos da coagulopatia que podem caracterizar a infecção por COVID-19 e informar sobre novas áreas de pesquisa. Novas estratégias terapêuticas vasculares também são revisadas.	Entende-se que parece sugerir efeito prognóstico favorável do tratamento anticoagulante com heparina de baixo peso molecular em pacientes com manifestações de COVID-19. Este último aspecto é particularmente pertinente em pacientes com doenças cardiovasculares e/ou neurológicas, obesidade ou diabetes, porque apresentam maior risco de desenvolver trombose vascular.
Gloria <i>et al.</i> , 2021	Como reconhecer e tratar a coagulopatia associada a COVID-19.	Reconhecer os distúrbios de coagulação comumente encontrados na COVID-19 associados a resultados que incluem trombose, necessidade de suporte em cuidados intensivos e mortalidade. Monitorar e gerenciar adequadamente anormalidades de coagulação em pacientes hospitalizados com COVID-19	O suporte com hemoderivados para corrigir a coagulopatia é reservado para pacientes com sangramento ou que necessitam de procedimentos invasivos. Os resultados dos ensaios em curso que avaliam o impacto da anticoagulação de maior intensidade nos resultados da COVID-19 são aguardados com ansiedade. Até então, todos os pacientes hospitalizados deverão receber trombotrófica padrão.
Sharma <i>et al.</i> , 2020	Revisando um dos temidos resultados da pandemia atual: embolia pulmonar na COVID-19.	Tem como objetivo revisar o aspecto temido da EP em pacientes com COVID-19.	A EP na COVID-19 certamente pode ser uma entidade frequentemente encontrada por médicos em UTI, bem como em ambientes fora da UTI. Mesmo os médicos de cuidados primários podem ter que estar em sintonia para executar o plano de acompanhamento pós-alta para evitar uma série de complicações potenciais
Chowdary, 2022	Coagulopatia por COVID-19 – O que devemos tratar?	Tem como objetivo fornecer uma visão geral das alterações hemostáticas tanto no espaço alveolar como vascular, o impacto nos resultados e os potenciais alvos para intervenção terapêutica com agentes antitrombóticos.	Embora as intervenções antivirais e os agentes imunomoduladores tenham demonstrado benefícios clínicos, os ensaios clínicos de anticoagulação e agentes fibrinolíticos têm sido mais difíceis de conduzir e interpretar. Alguns dos desafios estão relacionados com o fato de a infecção ter determinado a entrada no ensaio, e não a presença de trombose.
Jayarangaiah <i>et al.</i> , 2020	Coagulopatia associada à COVID-19: uma resposta exacerbada à imunotrombose.	Nesta revisão, pretendemos discutir os vários componentes da imunotrombose, incluindo mediadores-chave, como leucócitos e citocinas, na formação de um estado pró-coagulante e no resultado final da trombose, no que se refere a estados infecciosos e sépticos. Pretendemos também desvendar e ilustrar os aspectos da CAC. Finalmente, conceituamos a fisiopatologia de um estado de hipercoagulabilidade e trombose associada ao COVID-19 em relação ao modelo bem descrito de imunotrombose	A coagulopatia associada à COVID exemplifica as interações potencializadoras entre o sistema imunológico e a via de coagulação. Um estado pró-coagulante na COVID-19 é o resultado de uma lesão endotelial direta relacionada ao vírus, ativação plaquetária mediada por leucócitos e citocinas, liberação de TF e NETose aumentada por uma ativação descontrolada do sistema complemento. A ativação aberrante do sistema imunológico durante a infecção viral por SARS-CoV leva à trombose desregulada, apresentando microtrombos generalizados, bem como manifestações de TEV e eventos arteriais.
Hanff <i>et al.</i> , 2020	Trombose em COVID-19.	Revisamos vários mecanismos de hipercoagulabilidade na sepsis que podem estar regulados positivamente na COVID-19. Estes incluem mecanismos trombóticos imunomediados, ativação do complemento, síndrome de ativação de macrófagos, síndrome do anticorpo	As complicações trombóticas são frequentes na COVID-19 e contribuem significativamente para a mortalidade e morbidade. Como a EP tem sido comumente observada em diversas séries de autópsias, a ocorrência de EP aguda pode explicar alguns casos de disfunção súbita do ventrículo direito, choque cardiogênico e morte súbita, além da elevação da troponina.

		antifosfolípide, hiperferritinemia e desregulação do sistema renina-angiotensina.	
Wada <i>et al.</i> , 2023	Mecanismo trombótico envolvendo ativação plaquetária, hipercoagulabilidade e hipofibrinólise na doença por coronavírus 2019.	Após o aparecimento das variantes omicron do COVID-19, a taxa de mortalidade foi reduzida, mas a incidência de infecções aumentou acentuadamente, resultando num aumento relativo de mortes. Revisamos aqui, com base em um grande número de relatos, o mecanismo subjacente ao desenvolvimento da trombose na COVID-19, que difere daquele da infecção bacteriana.	Um estado de hipercoagulabilidade, ativação plaquetária e hipofibrinólise devido a lesões vasculares são observados em pacientes com COVID-19, sugerindo que o SARS-CoV-2 pode causar trombogenicidade por meio de um mecanismo diferente daquele envolvido na infecção bacteriana.
Acharya <i>et al.</i> , 2022	Uma revisão abrangente das complicações vasculares na COVID-19.	Tem o objetivo revisar a literatura disponível pertinente às complicações vasculares na COVID-19.	As evidências atuais indicam vias de coagulação disfuncionais em pacientes com COVID-19; entretanto, faltam estudos específicos sobre complicações vasculares. É crucial ter estudos multicêntricos em larga escala para estabelecer e determinar as complicações vasculares na COVID-19 para formular estratégias de manejo com resultados ideais para os pacientes.
Warkentin <i>et al.</i> , 2020	COVID-19 versus hipercoagulabilidade HIT	Tem por objetivo identificar se a HIT e COVID-19 estão associados a um alto risco de trombose; se dentro da HIT e COVID-19 apresentam coagulação e ativação “pancelular” e ainda se há anticoagulação terapêutica é indicada para HIT.	Sugere que a frequência de trombose no HIT isolado pode ser semelhante ao observado em casos graves de COVID-19 que requerem internação na UTI e ainda assumimos que estes eventos trombóticos estavam relacionados à doença e foram à causa imediata da morte, através de hipertensão pulmonar aguda e cessação da circulação pulmonar. Algumas declarações recomendam HBPM em vez de HNF devido à menor exposição do paciente e à utilização de equipamentos de proteção individual. Não há um acordo forte para a profilaxia prolongada pós-alta, mas vários grupos recomendam considerar.

Fonte: Autores.

4. Discussão

Reconhece que a COVID-19 apresenta um estado de hipercoagulabilidade, cuja patogênese não é completamente compreendida. A tríade de Virchow, que inclui lesão endotelial, estase sanguínea e estado de hipercoagulabilidade, pode estar implicada no aumento da incidência de tromboembolismo venoso (TEV) na COVID-19 (Sharma et al., 2020).

Pacientes que sofrem com COVID-19 apresentam aumento do potencial de geração de trombina, plasmina e aumento na formação de fibrina consistente com outros relatos de diminuição da fibrinólise. A perturbação do equilíbrio entre a geração de trombina (formação de coágulos de fibrina) e a geração de plasmina (vias fibrinolíticas) é crítica para a fisiopatologia da COVID-19. Na COVID-19 grave, o tempo de espera até a formação de trombina, plasmina e fibrina é aumentado, sugerindo uma perda nos mecanismos de ativação da coagulação na doença grave. Embora a ativação da coagulação seja inicialmente restrita aos pulmões e se manifeste como um aumento no dímero D, a doença grave é caracterizada por inflamação sistêmica e microtrombose disseminada, causando uma coagulopatia consumptiva (Gloria et al., 2021).

O SARS-CoV-2 ativa a coagulação, induzindo fatores pró-coagulantes e citocinas pró-inflamatórias que predispõem à ruptura da placa aterosclerótica, isquemia e trombose. Altos níveis de citocinas/interleucinas pró-inflamatórias (IL2, IL7, etc.) foram observados em pacientes com COVID-19 internados na UTI. Além disso, anormalidades de coagulação devido a uma resposta inflamatória ao vírus, resultando em trombose induzida por inflamação, são mais aparentes naqueles com doença grave e naqueles que desenvolvem coagulopatia induzida por sepse e coagulação intravascular disseminada (CIVD) (Acharya et al., 2022).

A CIVD é a coagulopatia mais comum associada a estados de sepse. A CAC difere da CIVD em manifestações

específicas; diminuição do fibrinogênio, prolongamento significativo da razão tempo de protombina/normalizada internacional ou esquistócitos não são observados com frequência. Os níveis de fator VIII e fator de Von willebrand (FvW) estão marcadamente elevados na COVID-19, refletindo disfunção endotelial e hipercoagulabilidade. Elevado d-dímero nos níveis de COVID-19 também reflete hiperfibrinólise (Jayarangaiah et al., 2020).

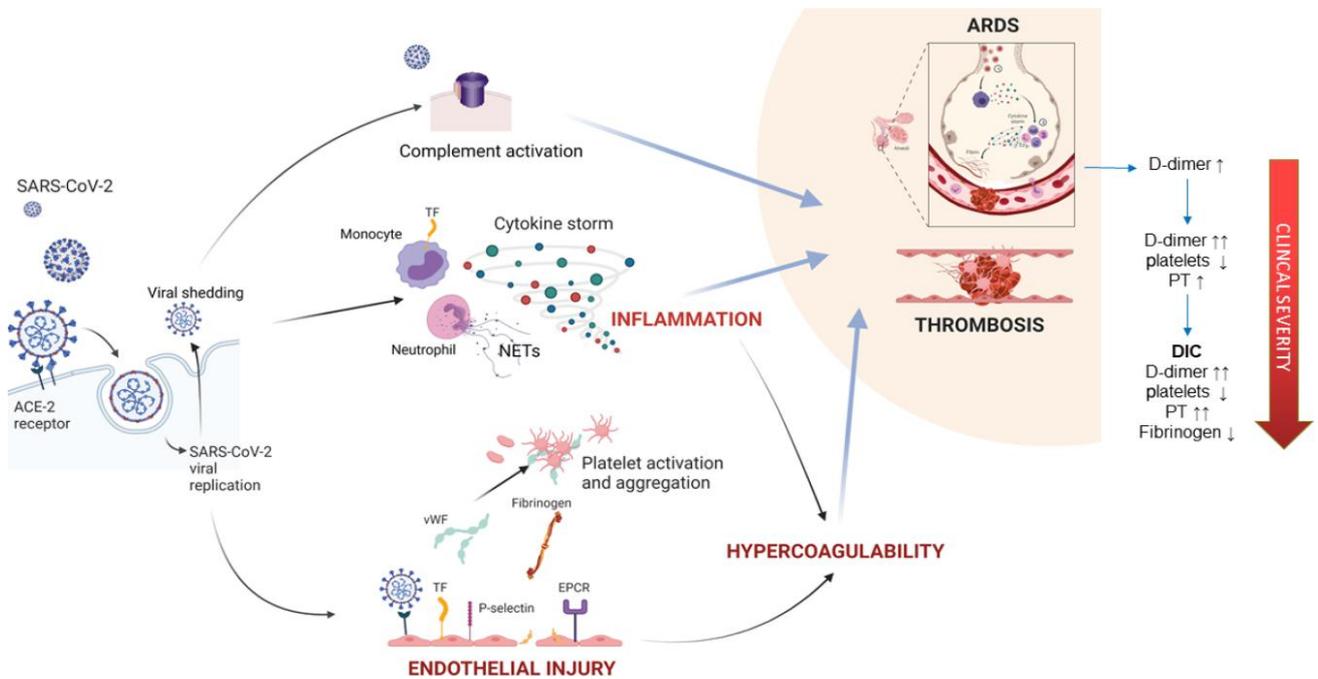
Embora a CAC possa se manifestar com uma série de características clínicas, o principal achado clínico está relacionado à trombose. Em contraste, a CIVD aguda que leva predominantemente a problemas hemorrágicos. O painel de coagulação em pacientes com COVID-19 normalmente revela alto nível de fibrinogênio e atividade do fator VIII, em contraste com a CIVD aguda, onde o baixo nível de fibrinogênio é a marca registrada do consumo de fatores de coagulação. Há uma elevação do dímero D e uma trombocitopenia leve pode ser evidente em alguns pacientes, assemelhando-se a alguns achados de CIVD aguda. A trombocitopenia é uma característica da COVID-19 que está linearmente associada ao risco de morte, mas o grau de trombocitopenia observado nas fases finais da COVID-19 é inferior ao normalmente observado na CIVD (Sharma et al., 2020).

É plausível que a CAC seja uma consequência a jusante da resposta inflamatória do hospedeiro ao SARS-CoV-2 com síndrome respiratória aguda grave e da ativação imune inata. A ativação da coagulação e a subsequente deposição de fibrina são presumivelmente adaptativas na fase inicial de algumas outras infecções, mas a inflamação contínua pode levar rapidamente a uma resposta hiperinflamatória deletéria mediada pela tempestade de citocinas e pela síndrome de ativação de macrófagos (Hanff et al., 2020).

Os mecanismos patogênicos que contribuem para a CAC são detalhados da seguinte forma: (1) efeitos virais diretos e inflamação: o SARS-CoV-2 entra no epitélio respiratório e no endotélio através do receptor 2 da enzima conversora de angiotensina. Os efeitos endoteliais diretos incluem alterações pró-coagulantes, como a expressão de moléculas de adesão superficial e a liberação de FvW e FVIII. A replicação e eliminação viral desencadeiam uma resposta inflamatória, ou “tempestade de citocinas”. As citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral regulam positivamente moléculas pró-coagulantes, incluindo fator tecidual (TF), P-selectina, fibrinogênio, FVIII e FvW; (2) armadilhas extracelulares de neutrófilos: a ativação e liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos promovem ativação plaquetária, exposição à fosfatidilserina, ativação do fator V e fator XI e geração de trombina; (3) ativação do complemento: as proteínas spike do SARS-CoV-2 ativam diretamente o complemento e a deposição de complemento e microtrombos são observadas nos pulmões, pele, rins e coração de pacientes com doença grave; (4) efeitos nos sistemas de coagulação e fibrinolíticos: a hipóxia e a vasoconstrição induzem a expressão do TF e do inibidor do ativador do plasminogênio, perturbando o equilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise (Gloria et al., 2021).

Abaixo apresentamos a Figura 2 que ilustra o mecanismo da patogenia relacionada à infecção por SARS-CoV-2 favorecendo um estado pró-trombótico com destaque para hipercoagulabilidade.

Figura 2 - Patogênese da Coagulopatia associada a COVID-19.



Fonte: Gloria et al. (2021).

As vias pró-coagulantes destacadas na imunotrombose em conjunto parecem sobrecarregar o equilíbrio da hemostasia e resultar em microtrombos e formação evidente de trombos. A microtrombose parece ser o achado mais frequente na COVID-19, em comparação com TEV ou trombose arterial. Os fatores que determinam a ocorrência de macrotrombose em pacientes individuais não são claros e provavelmente multifatoriais. Fatores como genética, comorbidades subjacentes, imobilidade, tempestade de citocinas e carga viral tendem a desempenhar um papel nessa determinação. (Jayarangaiah et al., 2020)

5. Conclusão

Conforme dados da literatura foi possível observar que a resposta inflamatória exacerbada à infecção por SARS-CoV-2 grave junto à imunotrombose, levam a um estado de hipercoagulabilidade, favorecendo maior incidência de formação de microtrombos destes pacientes.

Além disso, demonstrou-se que as principais alterações da coagulação que se desenvolveram foi há presença de um aumento contínuo nas medições seriadas de fibrinogênio e do dímero D, que podem prever que os pacientes com COVID-19 fiquem gravemente doentes, visto que existe um aumento significativo em pacientes com COVID-19 grave quando comparados com COVID-19 não grave.

Verificou-se também que o manejo da hipercoagulabilidade depende de métodos individualizados, os quais podem abranger terapia anticoagulante e antiplaquetária, os quais entram como um importante arma no arsenal terapêutico para reduzir o risco de eventos tromboembólicos em pacientes graves ou que tenham fatores de risco para gravidade.

São necessárias ainda pesquisas complementares para elucidar os mecanismos fisiopatológicos associados ao tromboembolismo, lacunas que devem ser minuciosamente pesquisadas por estudos científicos vindouros para auxiliar no entendimento sobre as melhores estratégias diagnósticas, terapêuticas e profiláticas dessas complicações, visto que colaboram consideravelmente para a morbimortalidade. Com tudo, a compilação destas informações poderá demonstrar bons resultados para potencializar e melhorar nas condutas de pacientes graves e com complicações devido ao COVID-19.

Referências

- Abou-Ismaïl, M. Y., Diamond, A., Kapoor, S., Arafah, Y., & Nayak, L. (2020). The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis research*, 194, 101-115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
- Acharya, Y., Alameer, A., Calpin, G., Alkhattab, M., & Sultan, S. (2022). A comprehensive review of vascular complications in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02593-2>
- Chan, N., & Eikelboom, J. (2021). Hypercoagulability and thrombosis in COVID-19: a modifiable cause for mortality? *European Heart Journal*, 42(33), 3143-3145. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab417>
- Chowdary, P. (2022). COVID-19 coagulopathy—what should we treat? *Experimental Physiology*, 107(7), 749-758. <https://doi.org/10.1113/EP089404>
- Corey, K. M., Olson, L. B., Naqvi, I. A., Morrison, S. A., Davis, C., Nimjee, S. M., & Sullenger, B. A. (2022). Suppression of fibrinolysis and hypercoagulability, severity of hypoxemia, and mortality in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *Anesthesiology*, 137(1), 67-78. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004239>
- Fan, B. E., Umaphathi, T., Chua, K., Chia, Y. W., Wong, S. W., Tan, G. W. L., & Dalan, R. (2021). Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 51, 971-977. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02332-z>
- Gerber, G. F., & Chaturvedi, S. (2021). How to recognize and manage COVID-19-associated coagulopathy. *Hematology*, 2021(1), 614-620. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000297>
- Hanff, T. C., Mohareb, A. M., Giri, J., Cohen, J. B., & Chirinos, J. A. (2020). Thrombosis in COVID-19. *American journal of hematology*, 95(12), 1578-1589. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982>
- Hottz, E. D., & Martins-Gonçalves, R. Platelet-monocyte interaction amplifies thromboinflammation through tissue factor signaling in COVID-19. *Blood Adv.* 2022; 6 (17): 5085–99. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006680>
- Ichikawa, J., Okazaki, R., Fukuda, T., Ono, T., Ishikawa, M., & Komori, M. (2022). Evaluation of coagulation status using clot waveform analysis in general ward patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 1-5. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02499-z>
- Jayarangaiah, A., Kariyanna, P. T., Chen, X., Jayarangaiah, A., & Kumar, A. (2020). COVID-19-associated coagulopathy: an exacerbated immunothrombosis response. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620943293. <https://doi.org/10.1177/1076029620943293>
- Kreidieh, F., & Temraz, S. (2021). Anticoagulation for COVID-19 patients: a bird's-eye view. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27. <https://doi.org/10.1177/10760296211039288>
- Li, M., Gitarts, S., Nyabera, A., Kondaveeti, R., Hammudeh, Y., Gonzalez, C., ... & Rahman, H. (2022). Continuous infusion low-dose unfractionated heparin for the management of hypercoagulability associated with COVID-19. *Journal of Pharmacy Practice*, 35(2), 205-211. <https://doi.org/10.1177/0897190020966207>
- Manzur-Pineda, K., O'Neil, C. F., Bornak, A., Lalama, M. J., Shao, T., Kang, N., ... & Rey, J. (2022). COVID-19-related thrombotic complications experience before and during delta wave. *Journal of Vascular Surgery*, 76(5), 1374-1382. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.04.053>
- Munoz-Rivas, N., Abad-Motos, A., Mestre-Gomez, B., Sierra-Hidalgo, F., Cortina-Camarero, C., Lorente-Ramos, R. M., ... & Infanta Leonor Thrombosis Research Group. (2021). Systemic thrombosis in a large cohort of COVID-19 patients despite thromboprophylaxis: A retrospective study. *Thrombosis research*, 199, 132-142. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.024>
- Pastori, D., Cormaci, V. M., Marucci, S., Franchino, G., Del Sole, F., Capozza, A., & Pignatelli, P. (2023). A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3169. <https://doi.org/10.3390/ijms24043169>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*, 6, 93-100.
- Ragnoli, B., Da Re, B., Galantino, A., Kette, S., Salotti, A., & Malerba, M. (2023). Interrelationship between COVID-19 and coagulopathy: pathophysiological and clinical evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10):8945. <https://doi.org/10.3390/ijms24108945>
- Sharma, M., & Surani, S. (2020). Revisiting one of the dreaded outcomes of the current pandemic: pulmonary embolism in COVID-19. *Medicina*, 56(12), 670. <https://doi.org/10.3390/medicina56120670>
- Violi, F., Pastori, D., Cangemi, R., Pignatelli, P., & Loffredo, L. (2020). Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: a new challenge. *Thrombosis and haemostasis*, 120(06), 949-956. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710317>
- Wada, H., Shiraki, K., Shimo, H., Shimaoka, M., Iba, T., & Suzuki-Inoue, K. (2023). Thrombotic Mechanism Involving Platelet Activation, Hypercoagulability and Hypofibrinolysis in Coronavirus Disease 2019. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 7975. <https://doi.org/10.3390/ijms24097975>
- Warkentin, T. E., & Kaatz, S. (2020). COVID-19 versus HIT hypercoagulability. *Thrombosis research*, 196, 38-51. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.017>
- Xie, J., Prats-Urbe, A., Feng, Q., Wang, Y., Gill, D., Paredes, R., & Prieto-Alhambra, D. (2022). Clinical and genetic risk factors for acute incident venous thromboembolism in ambulatory patients with COVID-19. *JAMA internal medicine*, 182(10), 1063-1070. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.3858>
- Xiang, M., Jing, H., Wang, C., Novakovic, V. A., & Shi, J. (2022). Persistent lung injury and prothrombotic state in long COVID. *Frontiers in Immunology*, 13, 862522. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.862522>