

FATORES DE RISCO EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS ASSOCIADOS AOS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS NA COVID-19. UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Vanderlei Rezende Junior (PIBIC/FA/UEM), Maria Vitória Alves de Lisbôa, Karla Larissa Trassi Ganaza Domingues, Daniele Stefanie Sara Lopes Lera-Nonose, Áquila Carolina Fernandes Herculano Ramos Milaré, Maria Valdrinez Campana Lonardoni, Jorge Juarez Vieira Teixeira (Orientador). E-mail: jjvteixeira@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Saúde Coletiva, Epidemiologia

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Mortalidade; Embolia e Trombose.

RESUMO

O SARS-CoV-2, identificado na China em 2019, é o agente etiológico da COVID-19. Embora o vírus apresente uma baixa taxa de mortalidade, sua alta transmissibilidade é preocupante. Entre as complicações mais graves, destaca-se a coagulopatia, uma condição associada a piores desfechos clínicos. Este trabalho trata-se de uma revisão sistemática da literatura que teve como objetivo investigar as variáveis epidemiológicas e laboratoriais relacionadas a eventos tromboembólicos na COVID-19. Os blocos de pesquisa foram definidos após a seleção de *MeSH Terms*, descritores e/ou palavras-chave, além de termos livres; todos agrupados em blocos de pesquisa e combinados utilizando operadores booleanos “OR” e “AND”. As bases de dados consultadas foram *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *LILACS*, *Embase* e *Cochrane Library*. A elegibilidade dos artigos foi avaliada de forma independente e cega pelos pesquisadores, com divergências resolvidas por consenso. As informações das publicações selecionadas foram extraídas após leitura integral dos artigos e organizadas em tabelas. A revisão sistemática incluiu dezesseis estudos, nos quais foi observado que homens com idade média superior a 60 anos são mais suscetíveis ao desenvolvimento de tromboembolismo quando infectados pelo SARS-CoV-2. Além disso, alterações nos níveis de dímero D, fibrinogênio, peptídeos natriuréticos, troponina I, albumina, fator VIII, fator de von Willebrand, entre outros, podem indicar um estado pró-trombótico. Esses achados ampliam a compreensão dos fatores de risco epidemiológicos e laboratoriais associados à mortalidade por eventos tromboembólicos na COVID-19.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma nova variante de coronavírus foi detectada na cidade de Wuhan, China. O SARS-Cov-2 é um β -coronavírus altamente contagioso que causa uma doença denominada como doença do coronavírus de 2019, ou COVID-19 (OPAS, 2022). Embora sua sintomatologia seja caracterizada principalmente por comprometimento respiratório, há evidências de uma associação entre a COVID-19 e distúrbios cardiovasculares, eventos trombóticos e lesões renais, atribuídas principalmente à disfunção da resposta imune inata e adaptativa pelo SARS-CoV-2 (ARISH, 2023). Observou-se que os pacientes com quadros clínicos mais graves ficam predispostos a um alto risco de complicações associadas à trombose, resultando em um risco potencialmente elevado de mortalidade (ARISH, 2023).

Considerando os impactos da COVID-19 na saúde pública global, é imperativo investigar fatores de risco para quadros clínicos graves, visando intervir na evolução da doença para prevenir complicações e óbitos. Como a coagulopatia é frequentemente associada ao risco aumentado de tromboembolismo venoso e arterial, uma das complicações potencialmente fatais da COVID-19, o objetivo dessa pesquisa foi realizar uma busca sistemática na literatura científica, visando investigar variáveis epidemiológicas e laboratoriais como fatores de risco associados à mortalidade por eventos tromboembólicos na COVID-19.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa configura-se como uma revisão sistemática de revisões sistemáticas. O desenho do estudo foi direcionado segundo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). O protocolo da pesquisa foi registrado no banco de dados da PROSPERO (CRD42024553277). A elaboração da pergunta de pesquisa apoiou-se a partir do anagrama PECOS, que estabeleceu a questão: "Quais são os fatores de risco epidemiológicos e laboratoriais para pacientes que tiveram COVID-19 desenvolverem eventos tromboembólicos e evoluírem para óbito? Além disso, foi aplicado o método FINER para avaliar se a pergunta era: Factível (F), Interessante (I), Nova (N), Ética (E) e Relevante (R).

Inicialmente foram definidos descritores de busca em concordância com os indexadores utilizados em cada base de dados: *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *LILACS*, *Embase* e *Cochrane Library*. Os blocos de pesquisa foram definidos após a escolha dos descritores e adaptados para cada base: "SARS-CoV-2" OR "COVID-19" AND "Embolic and Thrombosis" OR "Blood Coagulation" OR "Myocardial

Infarction" OR "Stroke" OR "Arterial Occlusive Diseases" AND "Mortality". A elegibilidade dos artigos ocorreu de forma independente e cega entre os pesquisadores e as divergências foram resolvidas por consenso. Foram incluídos artigos de revisão sistemática, com ou sem meta-análise, que investigavam fatores de risco epidemiológicos e laboratoriais para óbito por eventos tromboembólicos na COVID-19. Os dados das publicações foram extraídos a partir da leitura dos artigos completos em formato PDF e organizados em tabelas. A extração dos dados foi realizada por oito pesquisadores (MV, KG, LF, AB, LN, JC, LS, VK) de forma independente, utilizando o software Planilhas Google para organizar as tabelas. As tabelas foram validadas por quatro juízes de forma independente (AC, ML, CM, DN), e a análise do risco de viés foi feita segundo o protocolo AMSTAR.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática de literatura

A busca nas bases de dados recuperou 71 publicações. Após a remoção das duplicatas, 55 artigos foram triados com base nos títulos e resumos, resultando na exclusão de 23 artigos que não atendiam aos critérios de inclusão. Dos 32 artigos selecionados, quatro não estavam disponíveis em formato PDF. Após a análise completa, 16 artigos foram incluídos na revisão sistemática, abrangendo 602 artigos originais e 10.966.525 pacientes. A maioria dos estudos originais foram do tipo observacional. Quanto à localidade, houve uma diversidade de países nos artigos, compreendendo países dos seguintes continentes: África, América, Ásia e Europa. Em relação a idade média, grande parte das revisões trouxeram uma média acima de 60 anos. O sexo masculino foi o mais relatado, tendo uma porcentagem de 93,75% entre as revisões.

Eventos tromboembólicos investigados e dados laboratoriais

As revisões sistemáticas incluídas neste estudo demonstram a associação de eventos tromboembólicos na mortalidade por COVID-19. O evento tromboembólico mais relatado foi o Acidente Vascular Cerebral (AVC). Apenas 5 revisões mencionaram variáveis laboratoriais; entre elas a dosagem de dímero D é a mais frequente. Segundo Fu *et al.*, pacientes com COVID-19 e embolia pulmonar apresentam valores basais e máximos de dímero D sérico mais elevados que pacientes sem embolia pulmonar, além de dosagens elevadas de peptídeos natriuréticos e troponina I de alta sensibilidade, e baixa dosagem de albumina. Além disso, Tan *et al.* discute que sequelas trombóticas podem aparecer nas fases iniciais ou tardias da infecção pelo SAR-CoV-2, e biomarcadores elevados fornecem

indícios adicionais de um estado pró-trombótico na COVID-19, como o dímero D, fibrinogênio, fator VIII e fator de von Willebrand.

CONCLUSÕES

Eventos tromboembólicos estão associados à mortalidade de pacientes com COVID-19. Observou-se uma maior prevalência de eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 do sexo masculino e idade média acima de 60 anos. Além disso, biomarcadores como dímero D, fibrinogênio, peptídeos natriuréticos, troponina I, albumina, fator VIII e fator de von Willebrand podem auxiliar a detectar estados pró-trombóticos.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, pela concessão da Bolsa de Iniciação Científica; ao Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina DAB/UEM, pela estrutura e apoio no desenvolvimento do trabalho; e ao meu orientador Prof. Dr. Jorge Juarez Vieira Teixeira e a coorientadora Prof.^a Me. Karla Larissa Trassi Ganaza Domingues.

REFERÊNCIAS

ARISH, M., QIAN, W., NARASIMHAN, H., SUN, J. COVID-19 immunopathology: From acute diseases to chronic sequelae. **Journal of medical virology**, v. 95, n. 1, e28122, 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 2 ago. 2024

FU, Z. *et al.* Risk factors and mortality of pulmonary embolism in COVID-19 patients: Evidence based on fifty observational studies. **Medicine**, v. 101, n. 45, p. e29895, 2022.

TAN, Y.-K. *et al.* COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 50, n. 3, p. 587–595, 2020.