

-ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DOS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS NA COVID-19. UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Larissa de Jesus Souza (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Jorge Juarez Vieira Teixeira (Orientador), E-mail: jjvteixeira@uem.br, Daniele Stefanie Sara Lopes Lera Nonose (Co-orientadora), Aquila Carolina Herculano Ramos Milaré, Alanis Boer do Reis, Larissa Ferreira de Oliveira, Leticia Naomi Matsumoto, Juliane Camila Crubelati, Caio Vinicius Machry dos Santos

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Ciências da Saúde / Imunologia.

Palavras-chave: Imunologia; Distúrbios Tromboembólicos; Covid-19.

RESUMO

A COVID-19 é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, que gerou uma pandemia global. Dependendo da severidade da doença, a resposta imune contra o vírus pode ocasionar o desenvolvimento de eventos tromboembólicos. Sendo assim, visando o entendimento dos mecanismos efetores e patológicos, foi realizada uma revisão sistemática de revisões sistemáticas com metanálises, que avaliaram a resposta imunológica frente a eventos tromboembólicos na evolução da COVID-19. A busca sistemática de publicações científicas foi realizada na base de dados eletrônica PubMed, Web of Science, Embase, Lilacs e Cochrane Library, de acordo com recomendações da estratégia PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*. Dessa forma, através dessa revisão foi recuperado seis artigos que estabelecem estabelecido que distúrbios de coagulação, incluindo coagulopatia e hipercoagulação, estão entre as complicações graves da COVID-19 e os aspectos imunológicos estão intimamente ligados a essa problemática. Entretanto, mais estudos são necessários para elucidar completamente o mecanismo pelos quais isso ocorre.

INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, a China notificou casos graves de uma nova doença causada por um beta coronavírus na cidade de Wuhan. A COVID-19 é uma doença

causada pelo SARS-CoV-2, um vírus de RNA simples positivo e envelopado. (TOMERAK, S. et al. 2021) Assim que o vírus é inalado, ele adentra nas células epiteliais da cavidade nasal e inicia sua replicação, logo após, o sistema imunológico do hospedeiro reconhece seus epítomos de superfície ou toda partícula viral, desencadeando a resposta imune antiviral. Pessoas que possuem comorbidades, como doenças cardiovasculares, possuem taxas mais altas de agravamento da doença, o que gera maiores índices de letalidade. (GOSWAMI, J. M. 2021). Entre os pacientes com SARS-CoV-2, dependendo da severidade da doença, podem desenvolver eventos tromboembólicos como embolismo pulmonar, embolismo nas veias profundas, tromboembolismo arterial, acidente vascular isquêmico, contribuindo para mortalidade da doença. (TOMERAK, S. et al. 2021) Na imunopatogênese dos eventos tromboembólicos pulmonares, o SARS-CoV-2 infecta o epitélio e endotélio alveolar e as células endoteliais ativadas passam a expressar o fator tecidual que desencadeia a via extrínseca da coagulação, além de diminuir a expressão de fatores antitrombóticos, o que leva à estabilização do coágulo. É conhecido que a resposta imunológica exacerbada está intimamente relacionada aos eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19. Porém, os estudos acerca da COVID-19 precisam ser aprofundados, visto que os mecanismos que levam a eventos tromboembólicos e correlação com resposta imune não são completamente elucidados. (TOMERAK, S. et al. 2021) Diante disso, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma revisão sistemática sobre os aspectos imunológicos dos eventos tromboembólicos na COVID-19.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma busca sistemática de publicações científicas na base de dados eletrônica PubMed, Web of Science, Embase, Lilacs e Cochrane Library, de acordo com recomendações da estratégia PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. Os MeSH Terms (Medical Subject Headings) foram utilizados para a pesquisa na base de dados do PubMed, sendo organizado da seguinte maneira: (SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (Vascular Diseases OR Ischemia OR Hemostasis) AND (Immunology OR Immune System OR Host-Pathogen Interactions OR receptors, immunologic OR Cytokines OR Immune System Phenomena). A pesquisa não apresentou restrição de tempo ou idioma, e foram aplicados os seguintes filtros: *abstract, human, Meta-analysis e Systematic review*. A estratégia aplicada no PubMed foi adaptada para as demais bases, mantendo o significado de cada termo. A seleção dos artigos a serem incluídos foi feita por meio da leitura inicialmente de títulos e resumos, com posterior leitura na íntegra dos artigos selecionados. Os critérios de inclusão foram revisões sistemáticas e metanálises que apresentassem a resposta imune frente a eventos tromboembólicos na COVID-19 em humanos e foram excluídos relato de casos, série de casos, editoriais, artigos originais e revisões simples. Os As dúvidas foram

sanadas por consenso entre todos os pesquisadores, A extração dos dados foi feita em todos os artigos incluídos. .

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados gerais

As publicações recuperadas de todas as bases de dados após a remoção das duplicatas, resultaram em um número amostral de 465 artigos. A avaliação com base nos critérios de inclusão e exclusão resultou na seleção de seis artigos. Os estudos incluídos estabeleceram que distúrbios de coagulação estão entre as complicações graves da COVID-19, dentre as manifestações clínicas estão: trombose venosa profunda , embolia pulmonar , acidente vascular cerebral isquêmico agudo e trombose arterial periférica. (GOSWAMI, J. M. 2021). Essas alterações estão relacionadas a um mal prognóstico e mortalidade e a resposta imune tem apresentado associação com esses eventos. (TOMERAK, S. et al. 2021)

Resposta imune exacerbada

Os curtos períodos de meias-vidas das citocinas limita a comunicação entre as mesmas e outras células imunes nos tecidos linfoides e locais de inflamação . No entanto, em níveis suficientemente altos, as citocinas podem exercer um efeito sistêmico, o que pode levar ao aumento da produção e mobilização de neutrófilos e monócitos, e uma resposta elevada de células T. Tal efeito sistêmico pode ocasionar danos, pelos processos fisiológicos como indução de febre, morte celular e comprometimento da fisiologia vascular e coagulação. A produção excessiva de citocinas pode ultrapassar os mecanismos reguladores da resposta imunológica, causando tempestade de citocinas e hipercitocinemia. (TOMERAK, S. et al. 2021)

Sendo assim, os principais marcadores imunológicos avaliados no estudo de Foret et al. (2021) foram os anticorpos antifosfolípidos (aPL) atrelados a acidente vascular cerebral isquêmico e COVID-19. Portanto, mais estudos investigando o papel patogênico dos aPL são importantes, bem como novos estudos de acompanhamento para pesquisar a persistência desses anticorpos ao longo do tempo é necessária. (FORET, T. et al. 2021).

Disfunção endotelial

A tempestade de citocinas pode levar à ativação das células endoteliais, levando ao extravasamento capilar, hipotensão e hipercoagulação. A inflamação induz trombose por meio da ativação da cascata de coagulação e regulação negativa dos fatores de anticoagulação. Dessa forma, a lesão endotelial causada por um estado pró-inflamatório pode contribuir para um estado pró-coagulante. Ademais, é importante considerar que um estado pró-inflamatório leva ao aumento de liberação de citocinas, à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e disfunção de múltiplos órgãos. (TOMERAK, S. et al. 2021)

Ativação da Coagulação

A resposta inflamatória associada à COVID-19 resulta em alterações nos parâmetros de coagulação, como aumento dos níveis de D-dímero e fibrinogênio. Esses fatores estão associados ao desenvolvimento de trombose mesentérica, que pode agravar a isquemia. (SERBAN, D. et al. 2021) O Dímero D é o produto da clivagem da fibrina pela plasmina durante a quebra de coágulos, e foi relatado em vários estudos, sendo o parâmetro de coagulação mais consistentemente em pacientes com COVID-19 com trombose, segundo Tomerak S et al. (2021).

O vírus também pode afetar diretamente as plaquetas, e a apoptose plaquetária, sendo associada à liberação de substâncias pró-inflamatórias e fatores pró-coagulantes. Além disso, a formação de imunocomplexos é outro mecanismo possível para hiperativação plaquetária e desenvolvimento de trombocitopenia na COVID-19. (MAKATSARIYA, A. D. et al. 2021)

CONCLUSÕES

A resposta imunológica exacerbada frente a infecção por SARS-Cov-2 leva a disfunção endotelial e ativação plaquetária, aumentando a propensão dos eventos tromboembólicos. Entretanto, mais estudos precisam ser realizados para elucidar os mecanismos pelos quais os anticorpos antifosfolípidos atuam favorecendo a formação dos trombos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a Deus pelo dom da vida; ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Fundação Araucária e UEM por sempre validarem a ciência, e os meus orientadores professor doutor Jorge Vieira Teixeira e professora doutora Daniele Lera, pela grande ajuda durante a execução do projeto e pelo suporte contínuo.

REFERÊNCIAS

GOSWAMI, J.; MACARTHUR, T. A.; SRIDHARAN, M.; PRUTHI, R. K.; MCBANE, R. D. 2nd; WITZIG, T. E.; PARK, M. S. A review of pathophysiology, clinical features, and management options of COVID-19 associated coagulopathy. *Shock*, v. 55, n. 6, p. 700-716, jun. 2021. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001680. PMID: 33378321; PMCID: PMC8122038.

FORET, T. et al. Systematic review of antiphospholipid antibodies in COVID-19 patients: culprits or bystanders? *Current Rheumatology Reports*, v. 23, n. 8, p. 65, jul. 2021. DOI: 10.1007/s11926-021-01029-3. PMID: 34218350; PMCID: PMC8254447.

MAKATSARIYA, A. D. et al. Tempestade trombótica, distúrbios de hemostasia e tromboinflamação em COVID-19. *Obstetrícia, Ginecologia e Reprodução*, v. 15, n. 5, p. 499-514, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>. Acesso em: 29 ago. 2024

SERBAN, D. et al. Acute mesenteric ischemia in COVID-19 patients. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 1, p. 200, 30 dez. 2021. DOI: 10.3390/jcm11010200. PMID: 35011941; PMCID: PMC8745985.

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, out. 2020. DOI: 10.1007/s11239-020-02228-y. PMID: 32661757; PMCID: PMC7358286.

TOMERAK, S. et al. Systemic inflammation in COVID-19 patients may induce various types of venous and arterial thrombosis: a systematic review. *Scandinavian Journal of Immunology*, v. 94, n. 5, p. e13097, nov. 2021. DOI: 10.1111/sji.13097. Epub 27 set. 2021. PMID: 34940978; PMCID: PMC8646950.