



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM**

TAMIRIS DE QUEIROZ RODRIGUES

**O ESTADO TROMBO INFLAMATÓRIO INDUZIDO PELA COVID-19:
REVISÃO INTEGRATIVA**

**BRASÍLIA
2023**

TAMIRIS DE QUEIROZ RODRIGUES

**O ESTADO TROMBO INFLAMATÓRIO INDUZIDO PELA COVID-19:
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como pré-requisito para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem pelo Departamento de Enfermagem da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Andréa Mathes Faustino

BRASÍLIA
2023

TAMIRIS DE QUEIROZ RODRIGUES

**O ESTADO TROMBO INFLAMATÓRIO INDUZIDO PELA COVID-19:
REVISÃO INTEGRATIVA**

A comissão examinadora, abaixo identificada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 19 de julho de 2023

Prof.^a Dra. Andréa Mathes Faustino
Orientadora – Presidente da Banca

Prof.^a Dra. Mariana André Honorato Franzoi
Membro Efetivo da Banca

Prof.^a Dra. Keila Cristianne Trindade da Cruz
Membro Efetivo da Banca

Prof.^a Dra. Fernanda Leticia Frates Cauduro
Membro Suplente da Banca

RESUMO

Queiroz, T. R. O estado trombo inflamatório induzido pela COVID-19: revisão integrativa. 2023. Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília.

Introdução: Os mecanismos indutivos do estado trombo inflamatório no âmbito da infecção por SARS-CoV-2 aparentemente estão relacionados à liberação superabundante de citocinas inflamatórias e pró-coagulatórias que predispõe a hipercoagulabilidade, o aumento da expressão de moléculas de adesão, a quimiotaxia de células inflamatórias e a redução na atividade fibrinolítica. Em decorrência, importantes complicações inflamatórias e cardiovasculares sobrevivem das disfunções endoteliais e imunes. Nesse sentido, compreender o estado trombo inflamatório induzido pela COVID-19 justifica-se pela gravidade das complicações decorrentes dos desequilíbrios imunes suscitados, além da necessidade constante de atualização dos profissionais da saúde frente às repercussões multisistêmicas da COVID-19.

Objetivo: Descrever a fisiopatologia do estado trombo inflamatório induzido pela infecção do vírus SARS-CoV-2. **Método:** Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura caracterizada por busca de publicações indexadas nas bases de dados BVS e PubMed, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponibilizadas na íntegra pelas bases de dados on-line entre os anos de 2021 e 2022. **Resultados:** Os estudos apontam que os danos endoteliais provenientes da agressão viral são importantes desencadeadores da ativação inflamatória pela liberação plasmática exacerbada de citocinas, colágeno e trombina que induz, seguidamente, a hiperativação plaquetária com repercussão na modulação transcricional de citocinas pró-inflamatórias em monócitos saudáveis. Os autores sugerem que o desequilíbrio no SRAA, decorrente da atenuação da atividade enzimática da ECA2, oportuniza o acúmulo progressivo de Ang II e o desencadeamento das vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas. Evidenciou-se também que a presença de comorbidades, em especial, HAS, DM e obesidade, bem como idade avançada e sexo masculino desempenham atuação importante no agravamento das complicações decorrentes da COVID-19, sobretudo no tocante à progressão crítica do estado trombo inflamatório. **Conclusão:** Em síntese, as repercussões da hiperativação da resposta imunológica suscitada pela COVID-19 retratam a amplificação relativa à produção e secreção plasmática de mediadores inflamatórios e indutores da coagulação como estratégia viral preponderante para o desencadeamento de efeitos patologicamente danosos, sobretudo identificáveis em pacientes que apresentam a forma grave da COVID-19. Nessa conjuntura, as alterações dos biomarcadores que tornam evidentes o estado trombo inflamatório, notadamente elevações de D-dímero, PCR, vWF, TF, TNF- α e IL-6, são importantes prenunciadores de complicações graves e característicos indicadores de progressão da doença. Portanto, é imprescindível que o enfermeiro detenha os conhecimentos a respeito das especificidades quanto às repercussões inflamatórias e pró-coagulatórias induzidas pela COVID-19, afim de otimizar a identificação precoce de condições clínicas e laboratoriais potencialmente graves, bem como de garantir qualidade assistencial mediante às necessidades em saúde impelidas pelo processo fisiopatológico da doença.

Palavras-chaves: COVID-19; SARS-CoV-2; Coagulopatia; Coagulação; Resposta inflamatória.

ABSTRACT

Queiroz, T.R. The inflammatory thrombus state induced by COVID-19: an integrative review. 2023. Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Brasília.

Introduction: The inductive mechanisms of the inflammatory thrombus state in the context of SARS-CoV-2 infection are apparently related to the superabundant release of inflammatory and pro-coagulatory cytokines that predispose to hypercoagulability, increased expression of adhesion molecules, chemotaxis of inflammatory cells and reduction in fibrinolytic activity. As a result, important inflammatory and cardiovascular complications arise from endothelial and immune dysfunctions. In this sense, understanding the inflammatory thrombus state induced by COVID-19 is justified by the severity of the complications resulting from the immune imbalances raised, besides the constant need to update health professionals facing the multisystemic repercussions of COVID-19. **Objective:** Describe the pathophysiology of the inflammatory thrombo state induced by SARS-CoV-2 infection. **Method:** This is an Integrative Literature Review characterised by a search for publications indexed in the VHL and PubMed databases, in Portuguese, English and Spanish, made available in full by the online databases between the years 2021 and 2022. **Results:** The studies point out that endothelial damage from viral aggression are important triggers of inflammatory activation by exacerbated plasma release of cytokines, collagen and thrombin that lead to platelet hyperactivation with repercussion in the transcriptional modulation of pro-inflammatory cytokines in healthy monocytes. The authors suggest that the unbalance in the SRAA, resulting from the attenuation of the enzymatic activity of ECA2, gives rise to the progressive accumulation of Ang II and the triggering of pro-inflammatory and pro-fibrotic pathways. It was also evidenced that the presence of comorbidities, especially HBP, DM, and obesity, as well as advanced age and male gender play an important role in the worsening of complications resulting from COVID-19, especially regarding the critical progression of the inflammatory thrombus state. **Conclusion:** In summary, the repercussions of the hyperactivation of the immune response elicited by COVID-19 portray the amplification relative to the production and plasma secretion of inflammatory mediators and coagulation inducers as a preponderant viral strategy for the triggering of pathologically harmful effects, especially identifiable in patients who present the severe form of COVID-19. At this juncture, changes in biomarkers that make evident the thrombus inflammatory state, notably elevations of D-dimer, CRP, vWF, TF, TNF- α and IL-6, are important harbingers of severe complications and characteristic indicators of disease progression. Therefore, it is essential that nurses have knowledge of such specificities regarding the inflammatory and procoagulatory repercussions induced by COVID-19, in order to optimise the early identification of potentially serious clinical and laboratory conditions, as well as to guarantee quality care through the health needs driven by the pathophysiological process of the disease.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Coagulopathy; Coagulation; Inflammatory response.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - As repercussões no SRAA provocadas pela ligação do SARS-CoV-2 à ECA2 10

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos estudos 16

QUADROS

Quadro 1 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa 17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Síndromes Coronavirus</i>
COVID-19	<i>Coronavírus Disease 2019</i>
ECA2	Enzima conversora de angiotensina tipo 2
Ang II	Angiotensina 2
Ang 1-7	Angiotensina 1-7
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
DeCS	Descritores em Ciência da Saúde
RIL	Revisão Integrativa da Literatura
PubMed	<i>United States National Library of Medicine</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
IL	Interleucina
CCL2	Ligante de Quimiocina 2
PCR	Proteína C Reativa
TF	Fator Tecidual
FVIII	Fator VIII de coagulação
PaO ₂	Pressão Arterial de Oxigênio
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
TNF	Fator de Necrose Tumoral Alfa
vWF	<i>Fator de von Willebrand</i>
TAT	Complexo trombina-antitrombina
TPO	Trombopoietina
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular-1
VCAM-1	Proteína de Adesão Celular Vascular-1
EVs	Vesículas Extracelulares
ADAMTS-13	<i>A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Type 1 Repeats 13.</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	OBJETIVOS.....	12
2.1	Objetivo Geral	12
2.2	Objetivos específicos.....	12
3	MÉTODO.....	13
4	RESULTADOS	15
5	DISCUSSÃO.....	22
5.1	Perfil de pacientes suscetíveis à gravidade da COVID-19.....	22
5.2	Interação entre o SARS-CoV-2, a ECA2 e os hormônios peptídeos do SRAA.....	23
5.3	Disfunção da coagulação e mecanismos da hiperinflamação no COVID-19.....	24
5.4	Alteração dos marcadores biológicos.....	26
5.5	Comprometimento pulmonar pela ação do SARS-COV-2	28
6	CONCLUSÃO.....	29
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi relatada à Organização Mundial da Saúde (OMS) a ocorrência de um surto de pneumonia viral causado por agente etiológico desconhecido na cidade de Wuhan, República Popular da China (OMS, 2023). Posteriormente, foi identificado, a partir do sequenciamento genômico das amostras de lavado broncoalveolar de pacientes com pneumonia, o novo vírus *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) como o agente causador da doença infecciosa denominada *Coronavírus Disease 2019 - COVID-19* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Devido às altas taxas de transmissibilidade e a rápida disseminação geográfica, a OMS declarou estado pandêmico em 11 de março de 2020, quando a doença já existia em mais de uma centena de países (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Os coronavírus são vírus de RNA envelopados de cadeia simples pertencentes à subfamília *Orthocoronavirinae*, família *Coronaviridae* (NA ZHU *et al.*, 2020). Essa subfamília apresenta quatro gêneros, *Alphacoronavirus* (α -CoV) e *Betacoronavirus* (β -CoV), responsáveis por infecções respiratórias em humanos e gastrointestinais em animais, *Gammacoronavirus* (γ -CoV) e *Deltacoronavirus* (δ -CoV), responsáveis majoritariamente por infecções em aves (CUI J *et al.*, 2019).

O SARS-CoV-2 foi identificado como um novo β -CoV de RNA envelopado (GUAN *et al.*, 2020) que codifica quatro importantes proteínas estruturais: spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) (MENDES *et al.*, 2021). A proteína S, constituída por suas subunidades S1 e S2, atua fundamentalmente na ligação vírus-receptor com notável participação na determinação do grau de infectividade viral (GOMES C *et al.*, 2020).

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre principalmente pelo contato com gotículas respiratórias expelidas de indivíduos contaminados quando esses, em especial, falam, tosse e espirram, induzindo repercussões aos sistemas respiratório, cardiovascular, gastrointestinal e neurológico (NUNES *et al.*, 2020).

Estima-se que o período de incubação, isto é, o intervalo entre o primeiro contato com o vírus e o aparecimento dos primeiros sintomas, decorre em média de 5 a 6 dias podendo variar de 1 a 14 dias (OMS, 2023). Comumente, os sintomas iniciais da doença incluem: febre, fadiga, tosse seca, mialgia e dispneia. Outrossim, sintomas menos expressivos como cefaléia, tontura, dor abdominal, náuseas e êmese podem ser relatados (WANG *et al.*, 2020).

O espectro clínico da infecção por SARS-CoV-2 é abrangente, incluindo desde infecção assintomática a infecção respiratória com repercussão pulmonar, risco de sepse e falência de múltiplos órgãos (OMS, 2023), além de níveis plasmáticos exacerbados de citocinas, decorrentes da hiperatividade imune, capazes de induzir ao estado trombo inflamatório (JUNQUEIRA *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 utiliza como receptor celular a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), uma proteína presente principalmente nas células pulmonares (UZUNIAN, 2020) com expressão também abundante nas células endoteliais (CARVALHO *et al.*, 2022). A interação entre o domínio de ligação com o receptor (RBD) da subunidade S1 da glicoproteína do SARS-CoV-2 com a ECA2 caracteriza a etapa de adsorção viral (ALMEIDA *et al.*, 2020).

A redução na disponibilidade da ECA2 na superfície celular do hospedeiro, decorrente da internalização do complexo vírus-receptor, provoca desequilíbrio regulatório no Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) em consequência do acúmulo progressivo de Angiotensina II (Ang II) por comprometimento na clivagem em Angiotensina 1-7 (Ang 1-7), conjuntura essa que induz a ocorrência de complicações cardiovasculares e pró-inflamatórias, como fibrose intersticial, disfunção endotelial, estresse oxidativo e distúrbios da coagulação (SOUZA *et al.*, 2021).

O estado trombo inflamatório é caracterizado por altos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias que predispõe ao desequilíbrio coagulatório induzindo a ocorrência de fenômenos trombóticos venosos e arteriais. A produção de citocinas e quimiocinas, sobretudo Interleucina-6 (IL-6), Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), Ligante de Quimiocina 2 (CCL2) e Proteína C Reativa (PCR), induz ao aumento da expressão de moléculas de adesão e a quimiotaxia de células inflamatórias que culminam em disfunção endotelial, amplificação da resposta imune, geração de excesso de trombina e deficiência da fibrinólise (BRANDÃO *et al.*, 2020).

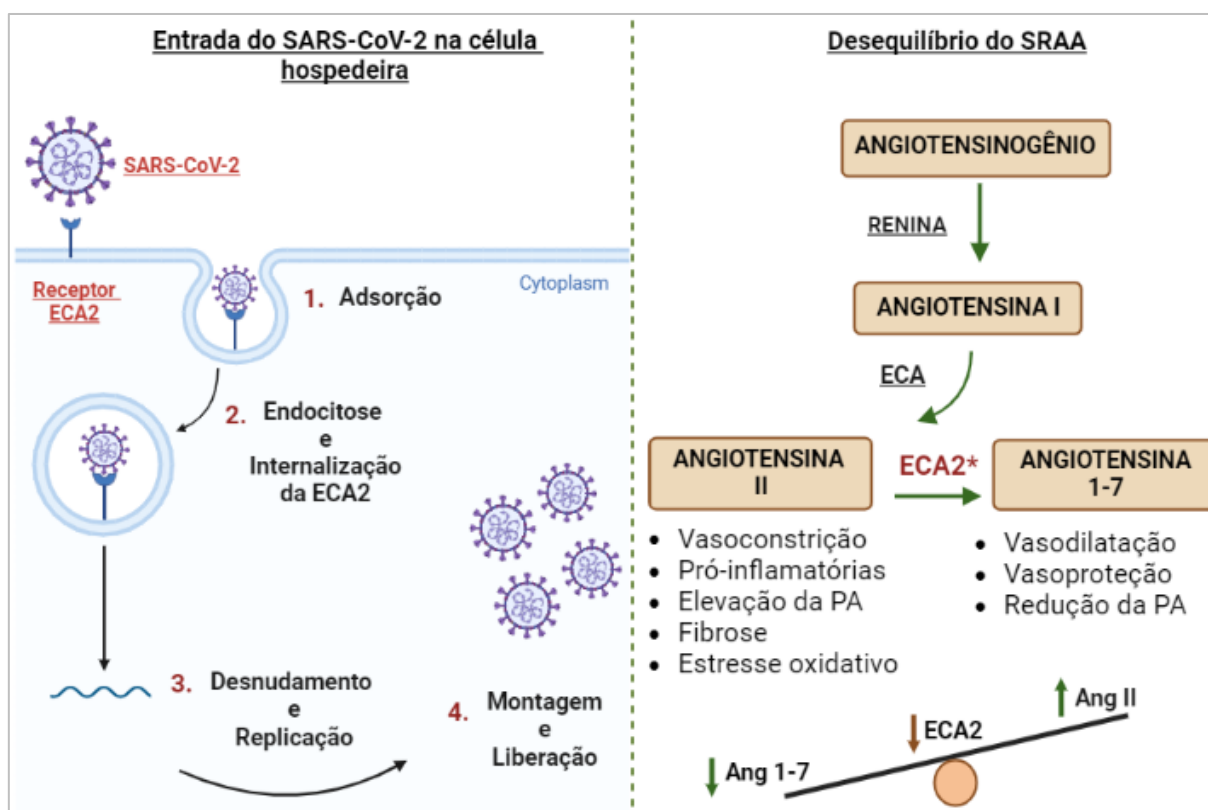
A forma grave da infecção é caracterizada pela resposta inflamatória evidenciada por altos níveis plasmáticos de neutrófilos, macrófagos e D-Dímero, uma proteína produto da degradação da fibrina que atua como biomarcador indireto da ativação da coagulação (WANG *et al.*, 2020).

Os desequilíbrios nos níveis plasmáticos dos biomarcadores inflamatórios associados à elevação de P-selectina desencadeiam o processo de adesão leucocitária e plaquetária à parede endotelial, sinalizando a formação de trombos e elucidando a trombocitopenia comumente

identificável em pacientes graves. Para tanto, a utilização dos biomarcadores circulantes como preditores de gravidade da COVID-19 podem ser importantes na decisão oportuna do manejo terapêutico de pacientes críticos (GROBLER *et al.*, 2020).

Apesar de controvérsias, a estratégia de tromboprofilaxia em pacientes graves caracterizados clinicamente por elevados níveis de D-dímero, intensificação de marcadores inflamatórios e padrões anormais de coagulação pode estar associada à menor taxa de mortalidade (BRANDÃO *et al.*, 2020).

Figura 1 - As repercussões no SRAA provocadas pela ligação do SARS-CoV-2 à ECA2



Fonte: Elaborada pela autora, 2023. Ferramenta Biorender.

Quanto aos fatores de risco associados à severidade e letalidade da COVID-19, destacam-se idosos acima de 80 anos e indivíduos com doenças crônicas, sendo que esses apresentam risco de óbito 9,44 vezes maior que indivíduos sem doenças de base (GALVÃO e RONCALLI, 2020). Nessa perspectiva, as comorbidade mais prevalentes, notadamente Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), obesidade e Diabetes Mellitus (DM) são de duas a três vezes mais frequentes em pacientes graves hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do que em pacientes não críticos (BRANDÃO *et al.*, 2020).

Perante o exposto, as habilidades e as atribuições dos profissionais da enfermagem foram ampliadas mediante a necessidade de lidar com a complexidade do quadro clínico de

pacientes contaminados pelo vírus SARS-CoV-2 (CHÃ *et al.*, 2021). Nesse sentido, compreender o estado trombo inflamatório induzido pela COVID-19 justifica-se pela gravidade das complicações decorrentes dos desequilíbrios imunes suscitados, além da necessidade constante de atualização dos profissionais da saúde frente às repercussões multisistêmicas da COVID-19. Assim sendo, o presente estudo teve por objetivo principal descrever a fisiopatologia do estado trombo inflamatório induzido pela infecção do vírus SARS-CoV-2.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever a fisiopatologia do estado trombo inflamatório induzido pela infecção do vírus SARS-CoV-2.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever os principais mecanismos pelos quais o vírus SARS-CoV-2 desencadeia o estado trombo inflamatório;
- Elencar os principais biomarcadores indicativos do quadro inflamatório e pró-coagulatório;
- Identificar o perfil de pacientes mais suscetíveis à gravidade da COVID-19.

3 MÉTODO

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura que tem por finalidade consubstanciar resultados de pesquisas anteriores permitindo a utilização dos dados para obter conclusões gerais sobre o problema de pesquisa elencado (CROSSETTI, 2012).

O processo metodológico da revisão integrativa adota a análise sistemática constituída por seis etapas distintas: 1) elaboração da pergunta norteadora, 2) busca ou amostragem na literatura, 3) coleta de dados, 4) análise crítica dos estudos incluídos, 5) discussão dos resultados e 6) apresentação da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Inicialmente, definiu-se a pergunta norteadora da pesquisa: “Como a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 induz ao estado trombo inflamatório?”.

O levantamento bibliográfico foi realizado no mês de fevereiro de 2023 mediante acesso às bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e United States National Library of Medicine (PubMed).

Para a elegibilidade dos estudos foram adotados os critérios de inclusão: artigos científicos nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados na íntegra pelas bases de dados online entre os anos de 2021 e 2022, estudos com população adulta e condizentes com a temática central da pesquisa.

Foram excluídos estudos duplicados, artigos de opinião, estudos de caso, manuais institucionais, cartas ao editor, capítulos de livros, resumos apresentados em congressos, artigos de revisão integrativa, sistemática e narrativa, estudos com população adulta gestante, estudos que não avaliem diretamente o impacto da infecção por SARS-CoV-2 no estado trombo inflamatório e estudos indisponíveis gratuitamente para leitura na íntegra.

Ressalta-se, que as publicações indexadas no ano de 2020 não foram incluídas devido à restrita amostra de estudos primários metodologicamente estruturados de temática compatível com a presente revisão. Semelhantemente, os estudos com população adulta gestante apresentaram primordialmente elucidações quanto a transmissibilidade viral vertical, não sendo a população de estudo no presente trabalho em razão de reduzidas publicações que alicerçavam o estado trombo inflamatório induzido pela COVID-19.

Conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH) foram delimitadas as palavras-chaves: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Coagulopathy”, “Coagulation” e “Inflammatory Response”. Para compor a estratégia de busca, utilizou-se os

descritores supracitados em suas versões nos idiomas português, inglês e espanhol em associação com os operadores lógicos booleanos “AND” e “OR”, exibindo a seguinte combinação: (“COVID-19”) OR (“SARS-CoV-2”) AND (“Coagulopathy” OR “Coagulopatía” OR “Coagulopatía”) OR (“Coagulation” OR “Coagulação” OR “Coagulación”) AND (“Inflammatory Response” OR “Resposta inflamatória” OR “Respuesta inflamatoria”).

Posteriormente à aplicação dos descritores em conjunto com os operadores lógicos booleanos no formulário de busca avançada, inseriram-se os filtros de busca disponíveis nas bases de dados conforme os critérios de inclusão previamente elencados. Os artigos foram exportados no formato de citação bibliográfica desenvolvida pela *Information Systems Research* (RIS) e incluídos no *software Rayyan* para análise das duplicatas e exclusão dos estudos não disponíveis gratuitamente para acesso na íntegra.

Sucessivamente, a pré-seleção constituiu-se a partir da leitura dos títulos e resumos para avaliar a adequação aos critérios de inclusão e a pertinência temática. Por fim, os estudos pré-selecionados foram lidos na íntegra para a definição final do material a ser incluído na revisão. Ressalta-se que, objetivando minimizar possíveis vies na definição da amostra, foi realizada a dupla verificação dos estudos pelos pesquisadores principais de forma independente.

4 RESULTADOS

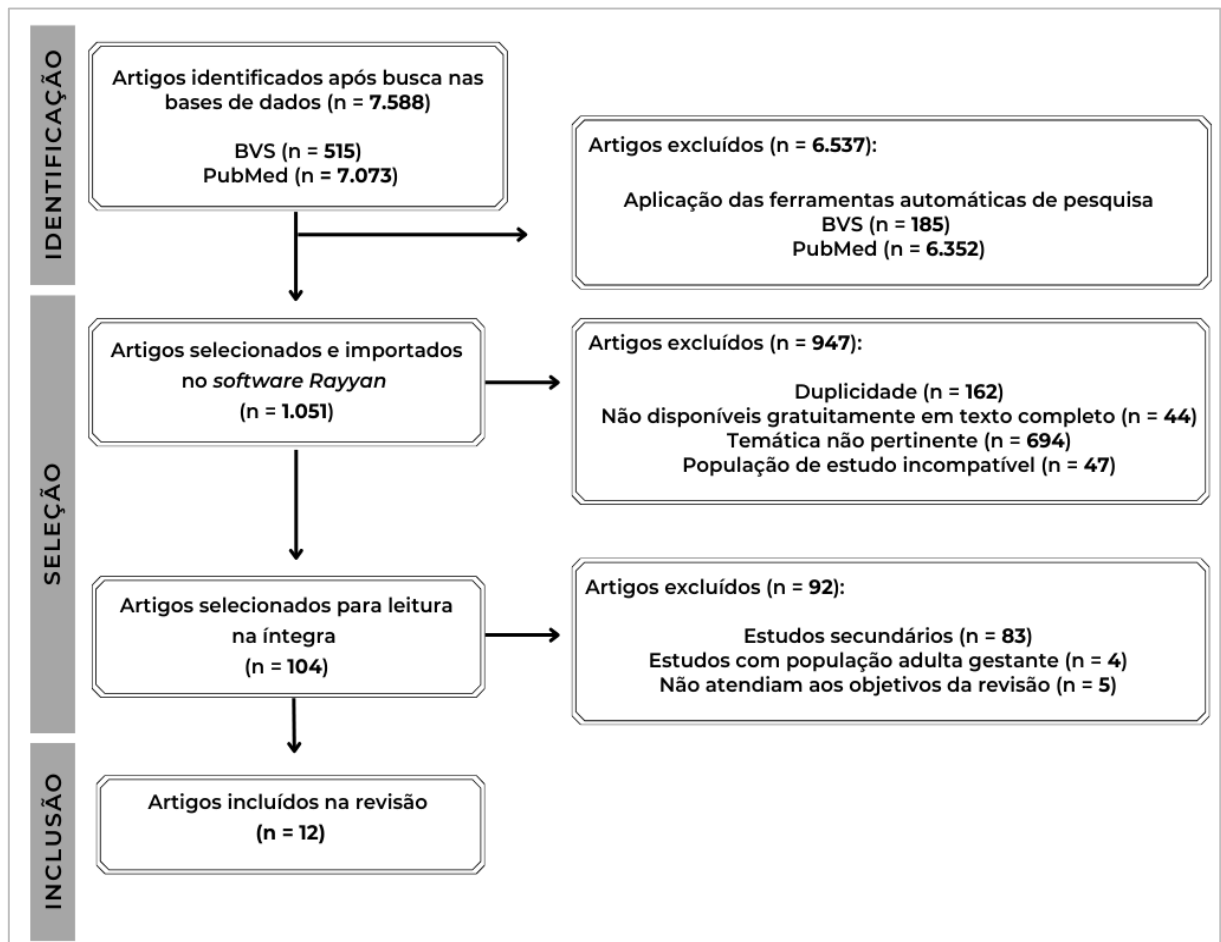
A amostra inicial, obtida a partir do levantamento bibliográfico nas bases de dados, constituiu-se de 7.588 publicações (BVS=515 e PubMed=7.073). Foram aplicadas as ferramentas automáticas de seleção referentes à disponibilidade dos estudos em texto completo, intervalo de ano de publicação e idioma, em conformidade com os critérios de inclusão, oportunizando a supressão de 6.537 artigos. A amostra, por conseguinte, foi reduzida a 1.051 publicações.

A posteriori, as publicações selecionadas foram importadas em formato RIS para o *software Rayyan*, o que permitiu a exclusão de 162 duplicatas e de 44 estudos não disponíveis gratuitamente para leitura. Subsequentemente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos que possibilitaram a supressão de 741 produções, das quais 694 referiram-se a estudos com temáticas não compatíveis com a presente revisão e 47 a estudos com populações alvo não concordantes com o critério de inclusão.

Em seguida, foram avaliados na íntegra 104 artigos. Após leitura atenciosa, removeram-se 92 publicações alicerçadas pelos critérios de exclusão, dentre as quais 83 eram estudos secundários, 4 correspondiam à população adulta gestante e 5 não atendiam aos objetivos da presente revisão, obtendo-se, assim, amostra final constituída por 12 artigos.

O processo de seleção está descrito no fluxograma (Figura 2), seguindo a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Elaborada pela autora, 2023

Após a leitura criteriosa dos estudos incluídos, os dados extraídos foram compilados em formato de quadro (Quadro 1) contendo os seguintes elementos: número identificador do artigo conforme ordem alfabética, autor(es), título, país de origem, ano de publicação, objetivo, método e principais resultados.

A compilação dos dados em formato de quadro facilita a exposição das informações de forma simplificada, oportunizando o acesso à leitura aos principais conteúdos presentes nas publicações.

Quadro 1 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa

Nº	AUTOR	TÍTULO	PAÍS / ANO	OBJETIVO	MÉTODO	PRINCIPAIS RESULTADOS
A1	Helina T. A., et al.	Anaemia and enhancement of coagulation are associated with severe COVID-19 infection.	Finlândia 2021	Conhecer o perfil de coagulação dos pacientes com COVID-19 não internados versus internados na UTI e analisar a gravidade da doença em associação com os achados laboratoriais.	Estudo observacional retrospectivo de análise de plasma coletado de 78 pacientes com COVID-19, dos quais 44 foram admitidos na enfermaria e 34 na UTI, em combinação com a análise do banco de dados do sistema de informações laboratoriais (LIS).	• Marcadores inflamatórios e citocinas pró-coagulantes estavam acima do intervalo de referência na maioria dos pacientes: 52% da amostra apresentavam alterações nos níveis de Fator VIII (FVIII), 77% nos níveis de fibrinogênio, 74% de D-dímero e 94% de PCR. • A anemia foi identificada em 60% dos pacientes, dos quais os índices de glóbulos vermelhos eram 17g/L mais baixos em pacientes admitidos na UTI. • Os pacientes anêmicos com contagem de hemoglobina de 100 g/L e altos níveis de D-dímero apresentaram maior atividade do FVIII e maior contagem de plaquetas.
A2	Nieri D., et al.	C-C motive chemokine ligand 2 and thromboinflammation in COVID-19 associated pneumonia: A retrospective study.	Itália 2021	Investigar a associação dos níveis de CCL2 com os distúrbios da coagulação no comprometimento respiratório grave em pacientes com COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo que incluiu 281 pacientes positivos para SARS-CoV-2.	• As comorbidades prevalentes nos pacientes que apresentaram evolução grave da COVID-19, foram: Hipertensão Arterial Sistêmica (46%), Cardiopatia Crônica (30%) e Diabetes Mellitus (18%). • Pacientes que apresentaram níveis progressivamente elevados de D-dímero também exibiram níveis significativamente mais altos de CCL2. Os níveis de CCL2 mensurados em pacientes não sobreviventes da COVID-19 foram maiores em comparação com os sobreviventes. • Altos níveis circulantes de CCL2 e D-dímero foram correlacionados com distúrbios da coagulação, inflamação e gravidade do comprometimento respiratório.
A3	Cacciola R., et al.	Cellular and molecular mechanisms in COVID-19 coagulopathy: role of inflammation and endotheliopathy.	Itália 2022	Descrever as alterações no processo de coagulação em pacientes com COVID-19 moderado associando-as à gravidade do comprometimento pulmonar.	Estudo prospectivo que incluiu 172 pacientes, sendo: 100 com COVID-19 moderado, 16 com COVID-19 leve, 16 assintomáticos e 40 indivíduos controle negativos.	• Os níveis de IL-6, TNF-α e <i>Fator de von Willebrand</i> (vWF) foram substancialmente mais altos em pacientes com COVID-19 moderado em comparação com os controles. • D-dímero e fibrinogênio também apresentaram expressivo aumento em pacientes moderados (550μg/L e 600 mg/dL, respectivamente) em comparação com os casos controle (70 μg/L e 780 mg/dL). • Os níveis da molécula de adesão P-selectina também estavam sobressalentes em pacientes com COVID-19.

A4	Comer S. P., et al.	COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets.	Irlanda 2021	Avaliar os parâmetros clínicos plaquetários e a atividade circulante das plaquetas em pacientes com COVID-19.	Estudo prospectivo que incluiu 74 pacientes, sendo: 34 com COVID-19 grave, 20 não grave e 20 controles.	• Níveis elevados de D-dímero foram detectados no dia da internação nos pacientes que posteriormente viriam a desenvolver a forma grave da COVID-19. • A drástica secreção de grânulos densos em baixa estimulação plaquetária retrata que potencialmente há um limiar de ativação de plaquetas mais baixo em pacientes com COVID-19 que impele um fenótipo hiperativo a essas células. • Os níveis circulantes de P-selectina e trombopoietina (TPO) solúvel aumentaram em pacientes com COVID-19 grave.
A5	Rotoli B. M., et al.	Endothelial Cell Activation by SARS-CoV-2 Spike S1 Protein: A Crosstalk between Endothelium and Innate Immune Cells.	Itália 2021	Definir os efeitos da subunidade S1 da proteína Spike do SARS-CoV-2 na ativação de células endoteliais microvasculares pulmonares humanas (HLMVEC).	Estudo intervencional <i>in vitro</i> de incubação de células endoteliais microvasculares pulmonares humanas em meio condicionado de macrófagos derivados de monócitos previamente tratados com proteína Spike do SARS-CoV-2.	• Os macrófagos previamente incubados com S1 do SARS-CoV-2 apresentaram secreção significativa de citocinas: Interleucina 1 (IL-1), IL-6 e TNF-α. • A expressão da Molécula de Adesão Intercelular-1 (ICAM-1) por células endoteliais incubadas em meio condicionado por macrófagos foi substancialmente elevada, assim como a expressão da quimiocina CCL2. • As células endoteliais incubadas com citocinas liberadas por macrófagos ativados provocaram aumento na expressão do Fator Tecidual (TF) e diminuição significativa na expressão do antitrombótico trombomodulina.
A6	Fan B. E., et al.	Hypercoagulability, endotheliopathy, and inflammation approximating 1 year after recovery: Assessing the long-term outcomes in COVID-19 patients.	Singapura 2022	Identificar a persistência do estado hipercoagulável, da disfunção endotelial e da inflamação nos pacientes em fase de pós-convalescença da COVID-19.	Estudo observacional prospectivo de avaliação dos parâmetros laboratoriais clínicos de 39 pacientes convalescentes para a COVID-19, entre o período de recuperação maior de 6 meses e menor de 15 meses, e de 124 voluntários saudáveis negativos para SARS-CoV-2.	• Os pacientes recuperados da COVID-19 exibiram biomarcadores de hipercoagulabilidade, endoteliopatia e inflamação significativamente mais elevados em comparação com o grupo controle. • D-dímero e FVIII apresentaram, respectivamente, tendência expressiva de aumento de 17,9% e 48,7% nos pacientes recuperados em comparação aos controles. • Em 97% dos pacientes convalescentes, os níveis de antitrombina foram menores, enquanto que os níveis de IL-6 foram elevados, evidenciando a persistência da inflamação causada pela COVID-19. • A IL-10 apresentou redução de 9,6 pg/mL em pacientes pós-COVID quando comparados aos controles.

A7	Hui An., et al.	Inflammation/coagulopathy/fibrinolysis: Dynamic indicators of COVID-19 progression in patients with moderate COVID-19 in Wenzhou, China.	China 2021	Monitorar a progressão dinâmica dos marcadores de coagulação e inflamação no curso natural da COVID-19.	Estudo retrospectivo analítico que incluiu 293 pacientes positivos para SARS-CoV-2 sem comorbidades internados em 10 hospitais de Wenzhou, além da análise retrospectiva do prontuário de 245 pacientes com COVID-19 e com comorbidades.	• A análise diária da progressão dos biomarcadores durante os 14 dias evidenciou que os quatro primeiros dias (D1-4) foi o período de ativação da PCR e dos sistemas coagulatórios, D5-7 o primeiro período de formação de trombos e D8-14 o segundo pico de inflamação/coagulação. • Já o terceiro ataque ocorreria entre D14-21, finalizando o curso natural infeccioso da COVID-19. • Durante o segundo ataque há aumento das respostas inflamatórias e coagulatórias com níveis máximos de PCR (13,7 mg/L), Fibrinogênio (4,2 g/L) e D-dímero (320 µg/L).
A8	Khismatullin R. R., et al.	Pathology of lung-specific thrombosis and inflammation in COVID-19.	Estados Unidos e Rússia 2021	Elucidar as características da microtrombose e da inflamação nos pulmões de pacientes que morreram de COVID-19.	Estudo histopatológico de tecido pulmonar, renal, cerebral e cardíaco de 45 pacientes autopsiados que morreram por COVID-19.	• O exame pós-morte revelou que todos os pulmões analisados estavam pesados e congestionados (>700g). • Em 87% dos pacientes foram detectados múltiplos microtrombos nos capilares e trombos primários nas arteríolas pulmonares. • Os achados histopatológicos pulmonares evidenciaram presença exacerbada de células inflamatórias em 80% dos pacientes, congestão capilar por estase em 60%, hemorragia em 82% e edema intersticial em 100%. • Em 47% das amostras cerebrais foi identificada a presença de microtrombose e em 100% dos casos, edema perivascular.
A9	Hottz E. D., et al.	Platelet-monocyte interaction amplifies thromboinflammation through tissue factor signaling in COVID-19.	Brasil 2022	Identificar os mecanismos de ativação de plaquetas e monócitos envolvidos em vias de comunicação celular que impulsionam o processo trombo inflamatório na COVID-19.	Estudo de coorte para análise plasmática de sangue periférico de 68 pacientes confirmados para COVID-19 (22 com doença leve e 46 graves admitidos na UTI), além de 25 controles negativos para SARS-CoV-2.	• Pacientes com COVID-19 grave apresentaram altos níveis de agregados plaquetas-monócitos responsáveis por induzir a secreção superabundante de citocinas pró-inflamatórias e de TF. • As plaquetas dos pacientes com COVID-19 grave apresentaram a capacidade de regular a transcrição em monócitos com reprogramação da secreção de mediadores inflamatórios. • O aumento na secreção de TF ativou e recrutou mais plaquetas em repouso.
A10	Moraes E. C. S., et al.	Proteomic Profile of Procoagulant Extracellular Vesicles Reflects	Brasil 2022	Caracterizar os papéis das vesículas extracelulares (EVs) nos processos patológicos associados à progressão e gravidade da COVID-19.	Estudo de abordagem proteômica Shotgun das EVs isoladas por cromatografia de exclusão de tamanho e avaliadas por citometria de fluxo de 18 pacientes graves confirmados	• As concentrações plasmáticas de EVs pró-coagulantes derivadas de plaquetas ativadas foram substancialmente elevadas em pacientes com COVID-19 em comparação com o grupo controle. • O aumento plasmático das concentrações de EVs contendo TF está diretamente relacionado à gravidade e

		Complement System Activation and Platelet Hyperreactivity of Patients with Severe COVID-19.			para SARS-CoV-2 (9 sobreviventes e 9 não sobreviventes) e 13 controles.	a mortalidade da COVID-19. • O proteoma das EVs evidencia a presença maciça de proteínas envolvidas na regulação da adesão celular, degranulação de neutrófilos e ativação do sistema imunológico. • Proteínas ativadoras inflamatórias foram identificadas no proteoma da coorte de pacientes não sobreviventes.
A11	Carpenter R. M., et al.	Repressed Ang 1–7 in COVID-19 Is Inversely Associated with Inflammation and Coagulation.	Estados Unidos 2022	Identificar as alterações nas vias clássicas ECA/Ang II e do contra regulatório ECA2/Ang 1–7 em pacientes com COVID-19 e relacioná-los à gravidade da infecção, marcadores inflamatórios e coagulação.	Estudo observacional de mensuração dos níveis de Ang II, Ang 1-7, citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento por ensaio imunoenzimático de 166 pacientes positivos para SARS-CoV-2 e 64 controles negativos.	• Os níveis plasmáticos de Ang 1-7 foram reduzidos em pacientes com COVID-19 em comparação com os controles. • A Ang 1-7 foi positivamente correlacionada aos efeitos anti-inflamatórios e antitrombóticos ao passo que a Ang II foi correlacionada à indução da liberação de citocinas pró-inflamatórias e níveis elevados de D-dímero. • Pacientes cujo desfecho foi a mortalidade apresentaram tendência crescente de Ang II ao longo da hospitalização. • Cada aumento plasmático de 10 pg/mL de Ang 1-7 foi associado à redução de 3% nas chances de hospitalização. Em contrapartida, o aumento de 10 pg/mL de nos níveis plasmáticos de Ang II foi associado ao aumento de 4% na chance de mortalidade.
A12	Dolgushina N., et al.	Von Willebrand Factor and ADAMTS-13 Are Associated with the Severity of COVID-19 Disease.	Rússia 2022	Analisar a relação vWF/ADAMTS-13 na previsão do curso da COVID-19 e no monitoramento da gravidade da doença.	Estudo prospectivo observacional para análise da concentração e atividade de ADAMTS-13 no plasma sanguíneo de 141 pacientes com COVID-19, sendo 39 com doença leve, 65 moderados e 37 graves.	• A diminuição da concentração plasmática e da atividade da <i>Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Type 1 Repeats 13</i> (ADAMTS-13) em pacientes com COVID-19 pode estar relacionada à indução das condições microtrombóticas devido ao acúmulo significativo de múltiplos de vWF. • A redução significativa no nível plasmático de ADAMTS-13 em pacientes graves foi acompanhada por aumento no nível sanguíneo de vWF.

Fonte: elaborado pela autora, 2023

Todos os estudos incluídos na revisão (n=12) apresentaram elucidações sobre o estado trombo inflamatório induzido pela COVID-19. Em relação ao ano de publicação, 6 (50%) foram publicados no ano de 2021 e 6 (50%) no ano de 2022, todos em língua inglesa.

Referente ao país de publicação, os estudos foram realizados na Finlândia (n=1), Irlanda (n=1), Singapura (n=1), China (n=1), Brasil (n=2), Estados Unidos (n=2), Rússia (n=2) e Itália (n=3). Ressalta-se que o artigo A8 foi o único realizado em dois países, Estados Unidos e Rússia. A média de idade dos pacientes incluídos nos estudos variou de 43 a 72 anos.

Dos 12 (100%) artigos incluídos, 3 (25%) analisaram o perfil de coagulação dos pacientes positivos para SARS-CoV-2 (A1, A3 e A4), 3 (25%) elucidaram os mecanismos de ativação celular e a desregulação das vias de sinalização induzidas pela COVID-19 (A9, A10 e A11), 4 (33,3%) avaliaram os níveis dos biomarcadores como preditores de gravidade da doença (A2, A5, A7 e A12), 1 (8,3%) retratou o estado inflamatório e hipercoagulável no período de convalescença da COVID-19 (A6) e 1 (8,3%) refletiu as características da microtrombose e da inflamação em tecido pulmonar (A8).

Considerando os artigos que estratificaram a amostra de pacientes conforme a gravidade da COVID-19 (A1, A3, A4, A6, A7, A9, A10, A12), observou-se que, mediante a totalidade de 796 (100%) pacientes estratificados, 178 (22,36%) apresentaram doença grave, 448 (56,28%) doença moderada e 170 (21,35%) doença leve.

Na análise dos artigos que evidenciaram variações dos biomarcadores inflamatórios e/ou coagulatórios (A1, A3, A4, A6, A7 e A10), observou-se que dentre as alterações mais recorrentes na COVID-19, referentes aos 811 (100%) pacientes integrantes dos estudos supracitados, a elevação dos níveis de fibrinogênio esteve presente em 301 (37,11%) pacientes, seguido por elevações de D-dímero exibidos por 286 (35,26%) pacientes e, consecutivamente por alterações de PCR em 177 (21,82%) e FVIII em 59 (7,2%).

Considerando os estudos que caracterizaram as comorbidades mais prevalentes nos pacientes com COVID-19 (A1, A2, A4, A7, A8, A11 e A12), destaca-se notadamente a HAS, DM, obesidade, hiperlipidemia e cardiopatia como fatores de risco importantes para o agravamento da doença.

5 DISCUSSÃO

Posteriormente à análise dos estudos selecionados, foram evidenciadas cinco categorias de ampla relevância à temática da revisão para efeitos de discussão: 1) perfil de pacientes suscetíveis à gravidade da COVID-19, 2) interação entre o SARS-CoV-2, a ECA2 e os hormônios peptídeos do SRAA, 3) disfunção da coagulação e mecanismos da hiperinflamação no COVID-19, 4) alteração dos marcadores biológicos e 5) comprometimento pulmonar pela ação do SARS-CoV-2.

5.1 Perfil de pacientes suscetíveis à gravidade da COVID-19

No que tange à suscetibilidade de desenvolver o estado trombo inflamatório, o estudo realizado por Helina *et al.* (2021) constatou que a anemia é uma importante característica preditora de gravidade em pacientes com COVID-19, nos quais os índices de glóbulos vermelhos eram 17g/L mais baixos em pacientes admitidos na UTI (79% anêmicos) em comparação com os não admitidos na UTI (48% anêmicos).

No estudo supradito, a análise do plasma citrato coletado de 78 pacientes positivos para SARS-CoV-2 constatou que 47, o correspondente a 60% da amostra, manifestou anemia com prevalência significativa no sexo masculino. Verificou-se também, níveis elevados de FVIII (250 UI/mL vs. 150 UI/mL) e D-dímero (2.5 mg/L vs. 0.5 mg/L) em pacientes anêmicos em comparação com o grupo controle. Ademais, a maioria dos pacientes anêmicos que necessitaram de cuidados intensivos apresentaram trombocitose ($436.10^9/L$) e PCR elevada (83 mg/L), apontando que a anemia se associa a níveis crescentes de marcadores inflamatórios e de coagulação com prevalência em pacientes com COVID-19 grave e do sexo masculino.

No estudo de Dolgushina *et al.* (2022), conduzido mediante análise plasmática de 141 pacientes com COVID-19, as condições associadas à gravidade da doença corresponderam ao sexo, idade e índice de massa corporal (IMC). Dos 37 pacientes graves incluídos no estudo, 59,5% foram do sexo masculino, média de idade de 63 anos e IMC de 29,1 kg/m². Tais condições são associadas, intrinsecamente, à indução da inflamação que tende a agravar-se na COVID-19.

Em sincronia, o estudo de Hui An *et al.* (2021) aponta que os pacientes com COVID-19 grave eram 14 anos mais velhos que os pacientes com COVID-19 leve (média de 56 anos vs. 42 anos) e nos casos críticos, os níveis de PCR e D-dímero foram significativamente maiores que nos pacientes com doença leve ou moderada.

O estudo de Comer *et al.* (2021) evidenciou que dos 34 pacientes graves incluídos na amostra, 62% era do sexo masculino e exibiam na admissão níveis de fibrinogênio de 5,58 g/L e D-dímero de 4,95 mg/L. Nos pacientes com COVID-19 não grave (n=20), 65% era do sexo masculino e apresentavam na admissão níveis de fibrinogênio de 4,65 g/L e D-dímero de 1,01 mg/L. Tais dados aludem que níveis elevados de marcadores inflamatórios e de coagulação evidentes na admissão estão diretamente relacionados à suscetibilidade à gravidade da COVID-19.

Em continuidade, o estudo de Carpenter *et al.* (2022) evidencia que idade avançada, presença de comorbidades, IMC alterado e sexo masculino são preditores associados à necessidade de internação e suplementação de oxigênio. Nesse sentido, Nieri *et al.* (2021) explana que na amostra de 281 pacientes positivos para SARS-CoV-2 as comorbidades mais prevalentes foram HAS (46%), cardiopatia crônica (30%) e DM (18%).

Os dados apontados por Khismatullin *et al.* (2021) destacam que dos 45 pacientes autopsiados que morreram de COVID-19, 96% apresentavam HAS, 84% insuficiência renal, 56% doença isquêmica do coração e 42% obesidade. Foi salientado que a idade avançada e a presença de comorbidades seriam importantes potencializadores dos problemas respiratórios comumente identificados em pacientes com COVID-19 grave, impulsionando o edema pulmonar para decorrente evolução em insuficiência respiratória.

De fato, evidenciou-se que a presença de comorbidades, em especial, HAS, DM e obesidade, bem como idade avançada e sexo masculino desempenham atuação importante no agravamento das complicações decorrentes da COVID-19, sobretudo no tocante à progressão crítica do estado trombo inflamatório.

5.2 Interação entre o SARS-CoV-2, a ECA2 e os hormônios peptídeos do SRAA

O estudo de Carpenter *et al.* (2022) expôs a atuação da COVID-19 na redução dos níveis plasmáticos de Ang 1-7 à medida que se eleva progressivamente os níveis de Ang II. Tal desequilíbrio decorre do mecanismo de infectividade do SARS-CoV-2, no qual a glicoproteína viral S1 quando se liga à ECA2 induz a internalização do complexo vírus-receptor e, consequentemente, a regulação negativa de expressão da ECA2 na membrana plasmática da célula hospedeira. A menor disponibilidade dessa enzima resulta em desequilíbrio do SRAA, especificamente das vias clássicas pró-inflamatórias ECA/Ang II/Receptor tipo 1 da Ang II (AT1R) e do eixo protetor ECA2/Ang 1-7/Receptor Mas (MasR).

No referido estudo (A11), os níveis plasmáticos de Ang II e Ang 1-7 foram mensurados, mediante ensaio imunoenzimático (ELISA), a partir da análise das amostras de 166 pacientes positivos para SARS-CoV-2 e 64 pacientes incluídos na coorte controle. Níveis reduzidos de Ang 1-7 foram evidenciados em pacientes que necessitaram de hospitalização, suplementação de oxigênio, ventilação e entre aqueles que morreram pela doença, ao passo que níveis tendenciosamente crescentes de Ang II foram observados em pacientes com COVID-19 grave. Outrossim, cada aumento de 10 pg/mL nos níveis de Ang 1-7 foram associados a uma redução de 3% nas chances de hospitalização e necessidade de ventilação, ao mesmo tempo que cada aumento de 10 pg/mL nos níveis de Ang II foram associados a um aumento de 4% na chance de mortalidade.

Nessa conjuntura, o estudo de Carpenter *et al.* (2022) também retrata a relação positiva de associação entre níveis elevados de Ang II, liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α) e aumento expressivo do D-dímero. Em contrapartida, a identificação da correlação negativa da Ang 1-7 com os marcadores inflamatórios previu que o aumento desse peptídeo é protetor no COVID-19.

Os dados apontados por Rotoli *et al.* (2021) revelam a presença da ECA2 em macrófagos derivados de monócitos (MDM), células endoteliais microvasculares pulmonares humanas (HLMVEC) e em células epiteliais respiratórias, ratificando que a presença abundante desse receptor de entrada viral é consistente com a suscetibilidade direta dessas células à infecção por SARS-CoV-2. Dessa forma, as células infectadas apresentaram tendência expressiva de secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α) e moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) que induzem ao ambiente microcirculatório nocivo em pacientes com COVID-19.

5.3 Disfunção da coagulação e mecanismos da hiperinflamação no COVID-19

Os resultados dos estudos (A4, A7, A9 e A10) evidenciam a significativa participação das plaquetas como moduladoras efetivas da resposta imune frente à infecção por SARS-CoV-2. Os estudos sugerem que os danos endoteliais provenientes da agressão viral desencadeiam ativação inflamatória com liberação plasmática de citocinas, colágeno e trombina que induzem, seguidamente, a ativação plaquetária.

O estudo de Hottz *et al.* (2022) analisou a interação proveniente da incubação de monócitos de voluntários saudáveis com plaquetas ativadas de pacientes com COVID-19 grave. Foi evidenciado que as plaquetas dos pacientes doentes foram capazes de modular a transcrição de citocinas pró-inflamatórias em monócitos saudáveis, induzindo ao aumento significativo dos

níveis circulantes de TF, TNF- α , IL-6, IL-10 e Fator Plaquetário 4 (PF4). Verificou-se que a formação de agregados plaquetas-monócitos tornou-se progressivamente aumentada com o tempo, evidenciando que essa interação recruta mais plaquetas em repouso com consequente expressão patológica de citocinas que induz ao loop de amplificação da resposta inflamatória e coagulatória.

A tendência de hiperatividade plaquetária foi relatada no estudo de Comer *et al.* (2021) mediante análise da atividade celular induzida por concentrações de trombina em amostras de sangue de pacientes com COVID-19 e de pacientes controle. A secreção de grânulos densos ricos em nucleotídeos foi três vezes maior no grupo de pacientes positivos para SARS-CoV-2 em comparação com o grupo controle, evidenciando que as plaquetas de pacientes com COVID-19 são mais responsivas à estimulação, potencialmente por apresentar um limiar de ativação reduzido. Esse aumento da capacidade de resposta plaquetária induz a tendência de adesividade e agregabilidade, fenômeno contribuinte para o risco trombótico.

A monitorização da progressão dinâmica da inflamação, coagulação e fibrinólise no curso da COVID-19 foi relatada por Hui An *et al.* (2021). Observou-se que os quatro primeiros dias (D1-4) de infecção correspondem ao período inflamatório com ativação plaquetária induzida por citocinas secretadas por células endoteliais e monócitos ativados. Entre o quinto e o sétimo dia (D5-7) foi possível identificar o aumento da formação de plaquetas-trombo que foi responsável pelo primeiro pico de inflamação/coagulação no curso da doença. Do oitavo ao décimo quarto dia (D8-14) observou-se um aumento exponencial cumulativo das contagens séricas de PCR, fibrinogénio e D-dímero, indicando a ocorrência do segundo pico de inflamação/coagulação. Entre o décimo quarto ao vigésimo primeiro dia (D14-21) ocorreria o terceiro ataque inflamatório com intensificação da atividade de coagulação, interrompida no estudo por intervenção médica.

O estudo de Mores *et al.* (2022) analisou o perfil proteômico das vesículas extracelulares (EVs) em pacientes com COVID-19 grave. Em comparação com os indivíduos controle saudáveis, o plasma de pacientes com COVID-19 exibiu altas concentrações de EVs derivadas de células endoteliais, leucócitos e fundamentalmente de plaquetas. Em associação aos níveis aumentados dessa partícula de comunicação celular, observou-se também aumento na expressão de TF, um importante ativador da coagulação. A concentração de EVs derivadas de plaquetas contendo TF foi significativamente aumentada em pacientes que não sobreviveram a COVID-19, indicando que tal achado está diretamente relacionado à gravidade da doença.

Ademais, o estudo supracitado (A10) também identificou que o perfil proteômico das EVs exibiam vWF e Fator de Coagulação XIII como importantes proteínas associadas ao processo de degranulação plaquetária, regulação da adesão celular e formação de fibrina. Nesse processo, as proteínas secretadas atuam como importantes estimuladoras do quadro inflamatório contribuindo na adesão plaquetária e na ativação de monócitos que, conseqüentemente, aumentam a produção e a liberação de TF.

Diante os expostos, os artigos supracitados ratificaram a correlação existente entre lesão endotelial induzida pela infecção viral, inflamação excessiva com aumento considerável dos níveis de citocinas circulantes e atividade pró-coagulatória, sobretudo em pacientes com COVID-19 grave.

5.4 Alteração dos marcadores biológicos

As variações nos níveis plasmáticos dos mediadores inflamatórios, endoteliais e de ativação da coagulação foram evidenciadas nos estudos (A1, A1, A3, A4, A6, A7, A9 e A12) como importantes identificadores do agravamento das condições de saúde dos pacientes com COVID-19, exibindo significância estatística em pacientes com a doença grave.

Os dados evidenciados por Helina *et al.* (2021) apontam para a relação expressiva entre o crescente nível plasmático dos biomarcadores em pacientes com COVID-19 grave, especialmente D-dímero (1,5 mg/L), FVIII (263 UI/mL), trombocitose ($436.10^9/L$) e pico de PCR (83 mg/L), com a predição de prognósticos desfavoráveis, notadamente lesão pulmonar, hipercoagulação e aumento da mortalidade. Ademais, a elevação significativa do D-dímero em pacientes graves está diretamente relacionada ao prolongamento do tempo de permanência na UTI (16 vs 7 dias).

Em concordância, o estudo de Comer *et al.* (2021) atesta que a elevação nos níveis de D-dímero no dia da internação foi significativamente mais expressiva em pacientes que a posteriori desenvolveram a forma mais grave da COVID-19 em comparação com o grupo não grave (6,36 mg/L vs. 0,75 mg/L). Em paralelo, o estudo também identificou o aumento nos níveis circulantes de PF4, P-selectina solúvel e trombopoietina (TPO) em pacientes graves, sugerindo que a COVID-19 propicia intensa reatividade plaquetária que contribui para o risco trombótico.

Considerando o gradativo avanço inflamatório induzido pela COVID-19, o estudo de Hui An *et al.* (2021) revela que os níveis máximos identificados de PCR (13,7 mg/L), fibrinogênio (4,2 g/L) e D-dímero (320 µg/L) foram exibidos entre o oitavo e o décimo quarto

dia, período definido no estudo como sendo o segundo pico inflamatório/pró-coagulante no curso da doença, também intitulado fase de amplificação das respostas imunes.

O estudo de Cacciola *et al.* (2022) esmiúça o entendimento das alterações dos biomarcadores como preditores de risco em pacientes com COVID-19 moderado. Os níveis aumentados de citocinas, sobretudo IL-6 (54 pg/mL em pacientes com COVID-19 moderado vs 4 pg/mL em pacientes com COVID-19 leve) e TNF- α (45 pg/mL vs 9 pg/mL) são fortemente alusivos quanto ao prenúncio do quadro hiperinflamatório característico da doença. Ademais, níveis expressivos de TF (2000 pg/mL), vWF (300%), D-dímero (550 μ g/L) e TAT (70 μ g/L) foram fortemente exibidos em pacientes com COVID-19 moderada.

A abundante expressão de citocinas inflamatórias secretadas por monócitos e identificadas em pacientes com COVID-19 grave, sobretudo IL-6, IL-10, CCL2 e TF, é descrita por Hottz *et al.* (2022) como o mecanismo reprogramatório que as plaquetas ativadas pelo SARS-CoV-2 empregam na coordenação da manutenção do ambiente microvascular trombo inflamatório.

O desequilíbrio entre os níveis plasmáticos de vWF e ADAMTS-13 foi estudado por Dolgushina *et al.* (2022) na coorte de 141 pacientes com COVID-19 estratificados com doença leve, moderada e grave. A concentração da enzima ADAMTS-13, responsável pela clivagem da proteína vWF, foi significativamente reduzida à medida que a gravidade da COVID-19 se intensificou (0,46 mU/mL em pacientes graves vs. 0,78 mU/mL em pacientes com doença leve). Simultaneamente, a insuficiência de ADAMTS-13 foi acompanhada por aumento expressivo nos níveis de vWF, proteína secretada por células endoteliais lesionadas que atua na agregabilidade plaquetária e na atividade pró-trombótica.

O estudo de Nieri *et al.* (2021) analisou as relações entre os níveis de CCL2 e as anormalidades da coagulação em 281 pacientes confirmados para SARS-CoV-2. Observou-se que a tendência progressiva de aumento do biomarcador de coagulação D-dímero foi acompanhada por crescentes níveis plasmáticos de CCL2, quimiocina envolvida no recrutamento de células imunes. Essa relação foi majoritariamente identificada em pacientes que necessitaram de cuidados intensivos, bem como naqueles que morreram pela doença. Além disso, os dados evidenciam correlação entre os altos níveis de CCL2 e o grave comprometimento respiratório por possível lesão pulmonar aguda em pacientes com COVID-19.

A persistência do estado hiperinflamatório em pacientes convalescentes para a COVID-19 foi descrita no estudo de Fan *et al.* (2022) a partir da análise plasmática dos biomarcadores de 39 pacientes recuperados, com tempo de recuperação superior há 6 meses e inferior há 15 meses, e de 124 controles saudáveis. Aproximadamente 18% da amostra de pacientes convalescentes apresentaram permanente elevação nos níveis de D-dímero (mediana de 0,34 µg/mL vs 0,25 µg/mL em controles) e 49% nos níveis de FVIII (mediana de 150% vs 114% em controle).

5.5 Comprometimento pulmonar pela ação do SARS-COV-2

As patologias pulmonares suscitadas pelo vírus SARS-CoV-2 foram pormenorizadas no estudo de Khismatullin *et al.* (2021), a partir do exame histopatológico e da microscopia eletrônica de varredura e transmissão em amostras de tecidos autopsiados de 45 pacientes que morreram por COVID-19. Nessa perspectiva, o exame pós-morte identificou peso pulmonar superior a 700g com áreas hipervascularizadas densas e extravasamento de líquido espumoso rosa pós-incisão.

A análise histopatológica pulmonar revelou a presença de microtrombos em 87% dos tecidos amostrais, além de acúmulo de proteína fibrosa e infiltração leucocitária. Ademais, em 100% dos tecidos pulmonares autopsiados observou-se edema intersticial, seguido de hemorragia (82%), presença maciça de células inflamatórias (80%), congestão capilar e estase sanguínea com acúmulo de eritrócitos (60%).

Nos demais tecidos autopsiados, salienta-se que evidências de edema pericelular e perivascular foram observadas em 100% das amostras de tecido cerebral, seguida de microtrombose detectadas em 47%. No tocante às alterações patológicas em tecido renal, foi observada necrose tubular em 82% da amostragem.

As alterações estruturais patológicas do tecido pulmonar foram substancialmente associadas no estudo de Khismatullin *et al.* (2021) a evidências de hiperinflamação sinalizada por extensa infiltração leucocitária, lesão vascular com deposição de fibrina e obstrução trombótica. Por fim, é importante frisar que o tecido pulmonar, dentre os tecidos analisados no estudo, foi o que apresentou intenso sinais morfológicos de lesões inflamatórias e desordens circulatórias típicas da patologia da COVID-19.

6 CONCLUSÃO

Em síntese, o SARS-CoV-2 utiliza como estratégia viral preponderante para o desencadeamento do estado trombo inflamatório a hiperativação da resposta imunológica relativa à amplificação da produção e secreção plasmática de mediadores inflamatórios e indutores da coagulação, sobretudo identificáveis em pacientes que apresentam a forma grave da doença. Nessa conjuntura, as alterações dos biomarcadores que tornam evidentes o estado trombo inflamatório, notadamente elevações de D-dímero, PCR, vWF, TF, TNF- α e IL-6, são importantes prenunciadores de complicações graves e característicos indicadores de progressão da doença. Ademais, salienta-se a relevante contribuição das doenças crônicas na manutenção de um microambiente inflamatório que induz consideráveis complicações trombóticas em pacientes com COVID-19.

Considerando que os mecanismos desencadeantes da ativação patológica das respostas imunológicas ainda são pouco compreendidos no âmbito da COVID-19, faz-se de suma importância a incumbência dos profissionais da saúde no processo constante de atualização. Portanto, é imprescindível que o enfermeiro detenha os conhecimentos a respeito das especificidades quanto às repercussões inflamatórias e pró-coagulatórias induzidas pela COVID-19, afim de otimizar a identificação precoce de condições clínicas e laboratoriais potencialmente graves, bem como de garantir qualidade assistencial mediante às necessidades em saúde impelidas pelo processo fisiopatológico da doença.

Ressalta-se, que não foi possível avaliar a implicação das variantes virais do SARS-CoV-2 na indução do estado trombo inflamatório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, J.O *et al.* COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. Revista Virtual de Química. Vol. 12, n. 6. Novembro-Dezembro 2020.

BEZERRA, P.C.L.; LIMA, L.C.R; DANTAS, S.C. Pandemia da Covid-19 e idosos como população de risco: aspectos para educação em saúde. Cogitare enferm. [Internet]. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v25i0.73307>.

BONJORNO, L.P *et al.* Imunopatologia induzida por COVID-19: avaliação da resposta imune inata e adaptativa. Rev. Paul. Reumatol. Vol. 19, n. 3 - jul./set. 2020. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.6-11>

BRANDÃO, S.C.S *et al.* COVID-19: imunidade, endotélio e coagulação: compreenda a interação [livro eletrônico]. Recife: Ed. dos Autores, 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Ebook_Covid-19__imunidade__endotelio_e_coagulacao.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. – 1. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – covid-19 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

CACCIOLA, R *et al.* Cellular and molecular mechanisms in COVID-19 coagulopathy: role of inflammation and endotheliopathy. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2022. DOI: 10.1007/s11239-021-02583-4

CARPENTER, R.M *et al.* Repressed Ang 1–7 in COVID-19 Is Inversely Associated with Inflammation and Coagulation. American Society For Microbiology. mSphere, 2022. DOI: 10.1128/msphere.00220-22

CARVALHO, D.B *et al.* Uma análise acerca das características das coagulopatias na Covid-19: revisão de literatura. REAMed, Vol.6, 2022. DOI: <https://doi.org/10.25248/reamed.e10074.2022>

CHÃ, N.V *et al.* Mudanças no atendimento de enfermagem aos idosos em Instituições de Longa Permanência para Idosos durante a pandemia do covid-19. Research, Society and Development, Vol. 10, n. 9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.18101>

COMER, S.P *et al.* COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets. PLOS Biologia, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001109>

CORRÊA, T.D *et al.* Perfil de coagulação de pacientes com COVID-19 internados na UTI: um estudo exploratório. PLOS ONE. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243604>

CROSSETTI, M.G.O. Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem o rigor científico que lhe é exigido [editorial]. Rev Gaúcha Enferm., Porto Alegre, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rgenf/a/9TrSVHTDtDGhcP5pLvGnt5n/?format=pdf&lang=pt>

CUI, J.; LI, F., ZHENG-LI SHI. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nature Reviews, Microbiology Reviews, Vol. 17, March 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>

DOLGUSHINA, N *et al.* Von Willebrand Factor and ADAMTS-13 Are Associated with the Severity of COVID-19 Disease. J. Clin. Med. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11144006>

FAN, B.E *et al.* Hypercoagulability, endotheliopathy, and inflammation approximating 1 year after recovery: Assessing the long-term outcomes in COVID-19 patients. Am J Hematol. 2022. DOI: 10.1002/ajh.26575

GALVÃO, M.H.R.; RONCALLI, A.G. Fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados. Rev. Bras. Epidemiol., 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200106>

GOMES, C.P *et al.* Cathepsin L in COVID-19: From Pharmacological Evidences to Genetics. Front Cell Infect Microbiol; 10, 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.589505

GROBLER, C *et al.* Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. International Journal of Molecular Sciences, 2020. DOI: 10.3390/ijms21145168

GUAN, Wei-Jie *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. April 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

HELINA, T.A *et al.* Anaemia and enhancement of coagulation are associated with severe COVID-19 infection. Revista Escandinava De Investigação Clínica e Laboratorial. Vol. 81, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365513.2021.2001845>

HOTTZ, E.D *et al.* Platelet-monocyte interaction amplifies thromboinflammation through tissue factor signaling in COVID-19. Blood Adv. 2022. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006680

HUI AN *et al.* Inflammation/coagulopathy/fibrinolysis: Dynamic indicators of COVID-19 progression in patients with moderate COVID-19 in Wenzhou, China. Immunologia Clínica, 2021. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108852

JUNQUEIRA, P. L.; FRANCO, A. C. G.; GONÇALVES, M. S.; LYRA, I. M. Alterações da coagulação na COVID-19. Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. Vol. 1. DOI: <https://doi.org/10.9771/9786556300443.006>.

KHISMATULLIN, R.R *et al.* Pathology of lung-specific thrombosis and inflammation in COVID-19. J Thromb Haemost. 2021. DOI: 10.1111/jth.15532

MENDES, J *et al.* Atualização das recomendações da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e do Grupo de Infecção e Sepsis para a abordagem da COVID-19 em Medicina

Intensiva. Rev. Bras. Ter. Intensiva. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/xt84HRsVSCyvYVLs4wGrRkz/>

MORAES, E.C.S *et al.* Proteomic Profile of Procoagulant Extracellular Vesicles Reflects Complement System Activation and Platelet Hyperreactivity of Patients with Severe COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.926352.

NA ZHU, Ph.D *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382;8. February 20, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>

NIERI, D *et al.* C-C motive chemokine ligand 2 and thromboinflammation in COVID-19-associated pneumonia: A retrospective study. *Thrombosis Reserch*, Volu. 204, 2021. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.06.003

NUNES, B.P *et al.* Multimorbidade e população em risco para COVID-19 grave no Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros. *Cad. Saúde Pública*, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/VkKfX3gWgfTjNnvMtQwrqNy/>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. (2023, 28 de março). Doença de Coronavírus (COVID-19). Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>

ROTOLI, B.M *et al.* Endothelial Cell Activation by SARS-CoV-2 Spike S1 Protein: A Crosstalk between Endothelium and Innate Immune Cells. *Biomedicines* 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091220>

SILVA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (SP)*. 2010; 8(1):102-6.

SOUZA, D.S.M *et al.* Na covid-19 é real a não suspensão dos inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona? *Rev. Bras. Hipertens.*, 2021; Vol.28. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/revista/28-1/ponto-de-vista-covid.pdf>

UZUNIAN A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/Hj6QN7mmmKC4Q9SNNt7xRh/?lang=pt>

WANG, D *et al.* Clinical Characteristics of Patients With 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV)-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, March 17, 2020. Vol. 323, n. 11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881/>