

Os efeitos da covid-19 no desenvolvimento de trombose venosa profunda: revisão bibliográfica

The effects of covid-19 on development of deep venous thrombosis: bibliographic review

DOI:10.34119/bjhrv4n4-239

Recebimento dos originais: 05/07/2021

Aceitação para publicação: 15/08/2021

André Luiz Ferreira da Silva

Especialista

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho

Endereço: Rua Argentina, 4532 - Flodoaldo Pontes Pinto, Porto Velho - RO, 76820-756

E-mail: prof.andre.luiz@fimca.com.br

Bruna Katharine Cavalcante Nascimento

Ensino Médio Completo

Instituição: Centro Universitário São Lucas - Afya

Endereço: Rua Alexandre Guimarães, 1084 - Areal, Porto Velho - RO, 76804-296

E-mail: katharinebruna@gmail.com

Caroline Augusta Bezerra Xavier

Biomédica

Instituição: Centro Universitário São Lucas - Afya

Endereço: Rua Abunã, 3469 - Embratel, Porto Velho - RO, 76820-863

E-mail: carolineabezz@icloud.com

Thereza karolina Brissow Pinheiro

Ensino Médio Completo

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho

Endereço: Rua Cristina, 5910 - Igarapé, Porto Velho - RO, 76824384

E-mail: karoolbrissow@gmail.com

Victor Mota Maciel

Ensino médio completo

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho

Endereço: Rua das Ararás, 241 - Eldorado, Porto Velho - RO, 76811-678

E-mail: victormmaciel@outlook.com

RESUMO

O novo coronavírus 2019 (COVID-19) é clinicamente caracterizado pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), multissistêmica, cujos sintomas e prognósticos dependem da fase da doença em que o paciente se encontra. Sendo que, em casos agravantes, torna-se necessária a utilização de ventilação mecânica ou tratamento em unidades de terapia intensiva (UTI), levando em consideração o elevado risco de mortalidade. Embora as características clínicas fundamentais da doença sejam respiratórias, também existem complicações neurológicas, renais, digestivas, cardíacas e em outros órgãos. O trabalho em questão, em vista do volume dos ensaios clínicos,

procura investigar efetivamente terapias potenciais para COVID-19, destacando a necessidade de produzir evidências de alta qualidade. Além disso, foi discutida a plausibilidade biológica do risco trombótico na SARS-CoV-2 e seus envoltimentos cardíacos mediante à resposta inflamatória exacerbada e devido às manifestações pré-existentes ou em decorrência das manifestações adquiridas. Portanto, realizou-se uma revisão sistemática da literatura, relatando medidas para avaliar as alterações detectáveis neste cenário e sua relação com a gravidade clínica.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Deep Vein Thrombosis, Coagulação.

ABSTRACT

The new coronavirus 2019 (COVID-19) is clinically characterized by the multisystemic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), whose symptoms and prognosis depend on the stage of the disease in which the patient is. In aggravating cases, it is necessary to use mechanical ventilation or treatment in intensive care units (ICU), taking into account the high risk of mortality. Although the fundamental clinical features of the disease are respiratory, neurological, renal, digestive, cardiac and other organ complications also exist. The work in question, given the volume of clinical trials, seeks to effectively investigate potential therapies for COVID-19, highlighting the need to produce high-quality evidence. In addition, the biological plausibility of the thrombotic risk in SARS-CoV-2 and its cardiac involvement due to the exacerbated inflammatory response and due to pre-existing manifestations or due to acquired manifestations was discussed. Therefore, we carried out a systematic review of the literature, reporting measures to assess detectable changes in this scenario and their relationship with clinical severity.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Deep Vein Thrombosis, Coagulation.

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 trata-se de uma enfermidade resultante de um novo tipo de corona vírus, denominado oficialmente como Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus-2 (SARS-CoV-2), que resulta em manifestações clínicas em diferentes regiões do corpo humano. Surgiu inicialmente na China, em dezembro de 2019, e disseminou-se rapidamente em todo o mundo (SARZI-PUTTINI et al., 2020).

A maior parte da população que é infectada pelo SARS-CoV-2 demonstra sintomas leves e moderados, porém, a outra parte das pessoas acometidas apresentam características mais severas, que agridem não somente o sistema respiratório, mas também podem afetar o sistema digestório, renal, circulatório e nervoso. Esse estágio mais severo da doença pode culminar na falência de vários órgãos e evoluir para a morte do paciente (BRANDÃO et al., 2020). A transmissão da COVID-19, de acordo com alguns estudos, por uma pessoa infectada pelo vírus ocorre no período sintomático da doença, que tem tempo médio de 14 dias a partir do contágio, no entanto, essa transmissão

pode acontecer também por meio de pessoas assintomáticas, mas isso não é algo totalmente definido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A fase I da doença, que é sua forma leve, normalmente se apresenta pela presença de sinais e sintomas de uma síndrome gripal, como coriza, febre, tosse seca, diarreia, mialgia, cefaleia e distúrbios olfativos ou do paladar (anosmia ou ageusia). Já a fase II, que é a forma moderada, se caracteriza por dispneia, queda na saturação de oxigênio, desconforto respiratório e piora das condições clínicas de base. Enquanto que a fase III, forma grave, demonstra sinais e sintomas como choque e insuficiência/falência respiratória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Na fase III, estágio mais avançado da doença, também caracterizada como fase hiperinflamatória, a doença passa a ser chamada de LHHs (LinfoHistiocitose Hemofagocítica secundária), que é uma síndrome de inflamação que acomete tanto o pulmão como também o restante do organismo (BRANDÃO et al., 2020). “A LHHs se caracteriza por hiperativação imunológica devido a não eliminação adequada de macrófagos ativadas pelas células NK e os linfócitos T citotóxicos, resultando em produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias” (BRANDÃO et al., 2020). Ou seja, na fase III, tem-se uma resposta imune desregulada, com uma enorme quantidade de citocinas circulantes e um excesso de atividade dos mecanismos inflamatórios, e isso pode levar à morte do paciente (FARIA et al., 2020).

A fim de penetrar a célula, o SARS-CoV-2 utiliza sua proteína viral estrutural spike (S) que se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Após esta ligação, a partícula de vírus usa receptores e endossomos da célula hospedeira para invadir as células. Uma protease serina transmembranar tipo 2 do hospedeiro, TMPRSS2, facilita a entrada na célula através da proteína S. O vírus, então, sintetiza RNA por meio de sua RNA polimerase dependente de RNA. As proteínas estruturais são sintetizadas, levando à conclusão na montagem e liberação de partículas virais (HOFFMANN et al., 2020).

Embora o trato respiratório seja o principal alvo do SARS-CoV-2, o sistema cardiovascular pode estar envolvido de diferentes maneiras, sendo apontando como uma das maiores fontes de complicações secundárias, em virtude do surgimento clássico de insuficiência cardíaca aguda e o desafio do controle do foco infeccioso (RENTE et al., 2020). O sistema microvascular, por sua vez, apresenta-se danificado com as reações inflamatórias que proporcionam alto risco de disfunção na coagulação, manifestando-se patologicamente como vasculite generalizada de pequenos vasos e extensa

microtrombose, principalmente nos pulmões, resultando em um distúrbio de ventilação e perfusão, sendo este responsável pela insuficiência respiratória hipoxêmica severa, necessitando de ventilação mecânica (GUERRA; CARBONIERI; FITTIPALDI, 2020).

Ao longo da evolução da infecção por COVID-19, a carga viral do paciente aumenta no decorrer do tempo e isso resulta em uma cadeia de acontecimentos que gera inflamação e sepse. Estes eventos acabam proporcionando a liberação de citocinas inflamatórias, as quais promovem a progressão dos níveis de trombina na circulação sistêmica (SRIVASTAVA et al., 2020). Os mecanismos que envolvem distúrbios trombóticos e sangramentos nas infecções causadas por vírus são bastante conhecidos e abrangem diversos processos envolvendo a coagulação e a rede fibrinolítica, bem como plaquetas, células endoteliais e leucócitos (KIPSHIDZE et al., 2020).

A deficiência fibrinolítica dos pacientes com infecções virais tem também como fator contribuinte o desequilíbrio dessas redes fibrinolíticas e das serinas proteases. Nesses pacientes, observou-se que o desenvolvimento de anticorpos antifosfolídeos estavam correlacionados com a infecção viral. Esses mesmos anticorpos foram associados atualmente com os agravamentos trombóticos percebidos em pacientes com COVID-19 (KIPSHIDZE et al., 2020).

2 METODOLOGIA

Para a elaboração desta revisão, foram selecionados 20 artigos de acordo os descritores: SARS-CoV-2; Deep Vein Thrombosis; COVID-19, na plataforma PubMed e SciHub. Posteriormente, foram selecionados 09 artigos, que de acordo com o título e objetivos abordavam intimamente a relação entre a COVID-19 e o surgimento de trombose.

3 DISCUSSÃO

Segundo Tomasz et al. (2020), a doença causada pelo SARS-CoV-2, também chamada de COVID-19, afeta principalmente o sistema respiratório dos indivíduos infectados, causando pneumonite intersticial e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), no entanto, também pode afetar outros sistemas, como o sistema hepático e o cardiovascular. Essa doença causa diversas complicações no organismo, dentre elas as mais comuns são as arritmias, lesões cardíacas, miocardite fulminante, insuficiência cardíaca, embolia pulmonar e coagulação intravascular disseminada (DIC).

O SARS-CoV-2 invade as células-alvo por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), uma proteína de membrana integral do tipo I. Esta enzima foi instituída como o receptor hospedeiro funcional para a síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2). A ECA2 é expressa em diversas células de diferentes órgãos do corpo humano, o que é um dos fatores determinantes para a grande variedade de sintomas apresentados pelos pacientes com a doença. Além disso, existem fatores, tais como a idade, sexo, etnia, a presença de cardiopatias, síndrome metabólica e o uso de medicações, que estão associados à expressão alterada de ECA2, o que possui relação intrínseca com a gravidade e progressão da COVID-19 (ARNO et.al. 2020).

O vírus, ao adentrar no organismo, realiza a clivagem proteolítica de sua proteína S por uma serina protease, posteriormente, ele se liga à ECA2 e, desta forma, consegue realizar a endocitose em células que expressam esta proteína em suas membranas, como exemplo, células presentes no sistema respiratório, no sistema cardiovascular, sistema renal e sistema gastrointestinal (TOMASZ et al. 2020). Durante as fases iniciais da infecção, que cursam com uma progressão rápida, essa invasão celular disseminada induz uma resposta imunológica e inflamatória, podendo gerar uma tempestade severa de citocinas, sendo esta resposta chamada de Síndrome da Tempestade de Citocinas.

Kowalewski et al. (2020) relata que “A síndrome da tempestade de citocinas é um estado hiperinflamatório caracterizado por falência de múltiplos órgãos fulminante e elevação dos níveis de citocinas.” Este estado de resposta inflamatória exacerbada pode gerar danos pulmonares, cardiocirculatórios e, até mesmo, levar a um choque vasoplégico grave (TOMASZ et. al. 2020). Além disso, o estado hiperinflamatório também pode ser responsável por uma ativação sistêmica das vias de coagulação, o que leva à trombose venosa profunda (TVP) e à coagulação intravascular disseminada (CID). Esta resposta do organismo à infecção resulta em um desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes (KOWALEWSKI et al. 2020).

4 CONCLUSÃO

A infecção estimula a resposta imunológica complexa nos pacientes, onde os agentes pró e anti-inflamatórios irão contribuir para eliminar o processo infeccioso e recuperar o tecido. Cada reação imunológica varia de paciente para paciente, pois vários deles possuem fatores determinantes no sistema imunológico. Portanto, há evidências concretas que associam a virulência da COVID-19 a fenômenos de coagulação intravascular que, por sua vez, poderão evoluir à TVP. Além disso, muito embora ainda

existam elementos específicos que não foram totalmente elucidados, há grande compreensão fisiopatológica de sua relação a trombos, bem como é uma tendência a inserção de anticoagulantes em seu tratamento.

REFERÊNCIAS

1. BOURGONJE, A. R., ABDULLE, A. E., TIMENS, W., HILLEBRANDS, J. L., NAVIS, G. J., GORDIJN, S. J., BOLLING, M. C., DIJKSTRA, G., VOORS, A. A., OSTERHAUS, A. D., VAN DER VOORT, P. H., MULDER, D. J., & VAN GOOR, H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of pathology*, julho de 2020, v. 251, p. 228-248. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418199/>>. Acesso em: 20 ago. 2020.
2. BRANDÃO, Simone et al. Covid-19, imunidade, endotélio e coagulação: Compreenda a Interação. Covid-19, imunidade, endotélio e coagulação: Compreenda a Interação, Recife, 27 jul. 2020. Disponível em: <https://attena.ufpe.br/bitstream/123456789/37570/4/Ebook_Covid-19-imunidade-endotelio-e-coagulacao-compreenda-a-interacao_Maio-2020.pdf>. Acesso em 13 ago. 2020.
3. FARIA, R et al. Janela de Oportunidade para a Imunomodulação na COVID-19. Janela de Oportunidade para a Imunomodulação na COVID-19, [S. l.], p. 1-7, 27 abr. 2020. Disponível em: <https://www.spmi.pt/revista/covid19/covid19_maio2020_35_41.pdf>. Acesso em 13 ago. 2020.
4. GUERRA, J; CARBONIERI, F; FITTIPALDI, R. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA COVID-19. Anticoagulação na Prática, [S. l.], p. 1-52, 20 jul. 2020. Disponível em: <https://www.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2020/07/Ebook_Anticoagulacao_na_Pratica_Evidencias_Cientificas_Covid.pdf>. Acesso em 15 ago. 2020.
5. GUZIK, T.J., MOHIDDIN, S.A., DIMARCO, A., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular research*, 1 de agosto de 2020. v. 116, p. 1666-1687. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352535/>>. Acesso em: 20 ago. 2020.
6. HOFFMANN, Markus et al. “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.” m[S. l.], p. 1-20, 05 mar. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/>>. Acesso em 15 ago. 2020.
7. KIPSHIDZE, N. et al. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. *Sage Journals*. Jul 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1076029620936776>>. Acesso em 16 set. 2020.
8. KOWALEWSKI, M., FINA, D., SŁOMKA, A., RAFFA, G. M., MARTUCCI, G., LO COCO, V., DE PIERO, M. E., RANUCCI, M., SUWALSKI, P., & LORUSSO, R. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation-a narrative review, London, 8 de maio de 2020. v. 24. p. 205. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384917/>>. Acesso em: 20 ago. 2020.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020. Coronavírus Covid-19. ORIENTAÇÕES PARA MANEJO DE PACIENTES COM COVID-19, [S. l.], p. 1-49, 17 jun. 2020. Disponível em: <<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/18/Covid19-OrientacoesManejoPacientes.pdf>>. Acesso em 13 ago. 2020.

10. RENTE, A.; JUNIOR, D.; UEZATO, K. Coronavírus e o Coração. Um Relato de Caso sobre a Evolução da COVID-19 Associado à Evolução Cardiológica, [S. l.], p. 1-4, 11 maio 2020.
11. SARZI-PUTTINI, P.; GIORGI, V.; SIROTTI, S.; MAROTTO, D.; ARDIZZONE, S.; RIZZARDINI, G. et al; COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome?. *Clinical Exp Rheumatol.* 22 mar. 2020. Disponível em: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=15518> Acesso em 14 ago. 2020.
12. SRIVASTAVA, S. et al. COVID-19 infection and thrombosis. *Clinica Chimica Acta*, v. 510, p. 344-346, Jul 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.046>>. Acesso em 16 set. 2020.