

Trombose e SARS-CoV-2: uma associação possível?

Thrombosis And SARS-CoV-2: a possible association?

Trombosis Y SARS-CoV-2: ¿una posible asociación?

DOI:10.34119/bjhrv7n3-369

Submitted: May 10th, 2024

Approved: May 31th, 2024

Divina de Araújo Mendes

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

Endereço: Anápolis, Goiás, Brasil

E-mail: divinamendes0611@gmail.com

Felipe Santos de Andrade

Graduando em Farmácia

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

Endereço: Anápolis, Goiás, Brasil

E-mail: felipex40@hotmail.com

Juliana Nogueira Neves

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

Endereço: Anápolis, Goiás, Brasil

E-mail: juhhnogueira@outlook.com

Larissa Cavalcante Mendes

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

Endereço: Anápolis, Goiás, Brasil

E-mail: larissa.cavalcannt@gmail.com

Jivago Carneiro Jaime

Mestre em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Federal de Goiás (UFG)

Endereço: Goiânia, Goiás, Brasil

E-mail: jivagojaime@gmail.com

RESUMO

A compreensão da relação entre a Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo Coronavírus 2 – SARS-CoV-2 e a trombose é de fundamental importância. Eventos de trombose podem ocorrer tanto na fase aguda, quanto em pacientes convalescentes, e também naqueles pacientes já considerados curados da COVID-19. A capacitação dos farmacêuticos clínicos na identificação e prevenção pode garantir intervenções eficazes e melhorar os desfechos clínicos. Este estudo visa investigar a conexão entre trombose e SARS-CoV-2, avaliando os elementos associados a eventos trombóticos em pacientes infectados. A coleta de dados foi realizada nas bases PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando descritores

específicos relacionados ao tema e operadores booleanos para melhorar a precisão dos resultados. Durante a infecção por SARS-CoV-2, ocorrem modificações no sistema vascular e na resposta imunológica. Fatores como desordens na coagulação, danos endoteliais, inflamação persistente, tempestade de citocinas, presença da proteína Spike do vírus e a influência do fator de von Willebrand (FvW) são recorrentes na trombose pós-COVID-19. A trombose venosa profunda foi mais frequente em pacientes que tiveram SARS-CoV-2. A infecção por SARS-CoV-2 está associada a um aumento no risco de eventos trombóticos devido a múltiplos fatores interligados, como disfunção endotelial, resposta inflamatória exacerbada e desregulação da coagulação. A identificação desses fatores torna-se, então, muito relevante para desenvolver estratégias profiláticas e terapêuticas eficazes, visando reduzir ou prevenir o impacto do SARS-CoV-2 na saúde cardiovascular, e reduzir a mortalidade associada a complicações trombóticas.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Trombose, plaquetas, coagulação.

ABSTRACT

Understanding the relation between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and thrombosis is fundamentally important. Thrombotic events can occur in both the acute phase and in convalescent patients, as well as in patients considered cured of COVID-19. The training of clinical pharmacists in the identification and prevention of these events can ensure effective interventions and improve clinical outcomes. This study aims to investigate the connection between thrombosis and SARS-CoV-2, evaluating the elements associated with thrombotic events in infected patients. Methods: Data collection was carried out in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, using specific descriptors related to the topic and Boolean operators to improve the precision of the results. During SARS-CoV-2 infection, modifications occur in the vascular system and immune response. Factors such as coagulation disorders, endothelial damage, persistent inflammation, cytokine storm, the presence of the viral Spike protein, and the influence of von Willebrand factor (vWF) are recurrent in post-COVID-19 thrombosis. Deep vein thrombosis was more frequent in patients who had SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 infection is associated with an increased risk of thrombotic events due to multiple interconnected factors, such as endothelial dysfunction, exacerbated inflammatory response, and coagulation dysregulation. Identifying these factors becomes highly relevant to develop effective prophylactic and therapeutic strategies aimed at reducing or preventing the impact of SARS-CoV-2 on cardiovascular health and reducing mortality associated with thrombotic complications.

Keywords: SARS-CoV-2, Thrombosis, platelets, coagulation.

RESUMEN

La comprensión de la relación entre el Síndrome Respiratorio Agudo Severo causado por el Coronavirus 2 - SARS-CoV-2 y la trombosis es de suma importancia. Los eventos trombóticos pueden ocurrir tanto en la fase aguda como en pacientes convalecientes, así como en pacientes considerados curados de la COVID-19. La capacitación de los farmacéuticos clínicos en la identificación y prevención puede garantizar intervenciones eficaces y mejorar los resultados clínicos. Este estudio tiene como objetivo investigar la conexión entre la trombosis y el SARS-CoV-2, evaluando los elementos asociados a eventos trombóticos en pacientes infectados. Métodos: La recolección de datos se realizó en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando descriptores específicos relacionados con el tema y operadores booleanos para mejorar la precisión de los resultados. Durante la infección por SARS-CoV-2, ocurren modificaciones en el sistema vascular y en la respuesta inmunológica. Factores como trastornos en la coagulación, daño endotelial, inflamación persistente, tormenta de citocinas, presencia de

la proteína Spike del virus y la influencia del factor de von Willebrand (FvW) son recurrentes en la trombosis post-COVID-19. La trombosis venosa profunda fue más frecuente en pacientes que tuvieron SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-2 está asociada con un aumento en el riesgo de eventos trombóticos debido a múltiples factores interconectados, como disfunción endotelial, respuesta inflamatoria exacerbada y desregulación de la coagulación. La identificación de estos factores se vuelve entonces muy relevante para desarrollar estrategias profilácticas y terapéuticas efectivas, con el objetivo de reducir o prevenir el impacto del SARS-CoV-2 en la salud cardiovascular, y reducir la mortalidad asociada con complicaciones trombóticas.

Palabras clave: SARS-CoV-2, Trombosis, plaquetas, coagulación.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave associada ao Coronavirus 2 – SARS-CoV 2, atingiu uma parcela significativa da sociedade mundial, tendo sido considerada uma pandemia a partir do ano de 2020. A doença teve expressivos impactos de aspectos sociais, culturais, políticos e econômicos.

O primeiro relato dessa doença ocorreu na China em sua província de Wuhan, em dezembro de 2019 (Tang, *et al.*, 2020). Segundo Anderson *et al.* (2020), as medidas de mitigação, como distanciamento social e uso de máscaras, influenciaram significativamente no curso da epidemia do SARS-CoV-2. Como sintomas mais frequentes dessa patologia foram relatados febre, falta de ar, cansaço, perdas de olfato e paladar. Pesquisas indicam ainda que durante a infecção pelo SARS-CoV-2, ocorrem diversas modificações no sistema vascular e na resposta imunológica do organismo.

Após a instalação de COVID-19, pacientes estão sujeitos a vivenciar diversos graus de gravidade, dos quais 80% dos casos manifestam uma infecção branda, cerca de 15% desenvolvem uma forma severa da doença, e 5% são críticos. Indivíduos mais idosos, com a imunidade baixa e comorbidades são mais vulneráveis a doença, as crianças são geralmente assintomáticas ou apresentam sintomas leves (Rahman, *et al.*, 2021; Gomes, *et al.*, 2024).

O vírus pode desencadear uma resposta inflamatória generalizada e hipercoagulabilidade, aumentando a propensão do sangue à formação de coágulos (Bowles, *et al.*, 2020). A formação desses coágulos sanguíneos, conhecida como trombose, emerge como uma questão relevante em indivíduos que vivenciaram a pandemia, visto que a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 está ligada a um aumento no risco de distúrbios trombóticos. (Tang, *et al.*, 2020).

A trombose associada ao SARS-CoV-2 pode se manifestar de várias formas, como trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) e microtrombos em pequenos vasos, especialmente nos pulmões (BOWLES, *et al*, 2020). Conforme descrito por Bikdeli *et al*. (2020), esses eventos trombóticos aumentam a probabilidade de complicações graves, como insuficiência respiratória aguda e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).

Nesse contexto, estudos e relatos clínicos têm correlacionado uma incidência considerável de trombose em pacientes internados, ambulatoriais e em pacientes considerados curados, independentemente da gravidade dos sintomas respiratórios apresentados na fase aguda da doença ou após cura aparente da infecção (Bowles, *et al*, 2020), o que torna a compreensão da relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e a trombose de suma importância.

Assim, este estudo de revisão da literatura tem como proposta investigar a conexão entre as causas de trombose e a infecção por SARS-CoV-2. Pretende-se, portanto, avaliar os elementos associados aos eventos trombóticos em pacientes infectados pelo vírus e compreender a patologia da trombose.

2 METODOLOGIA

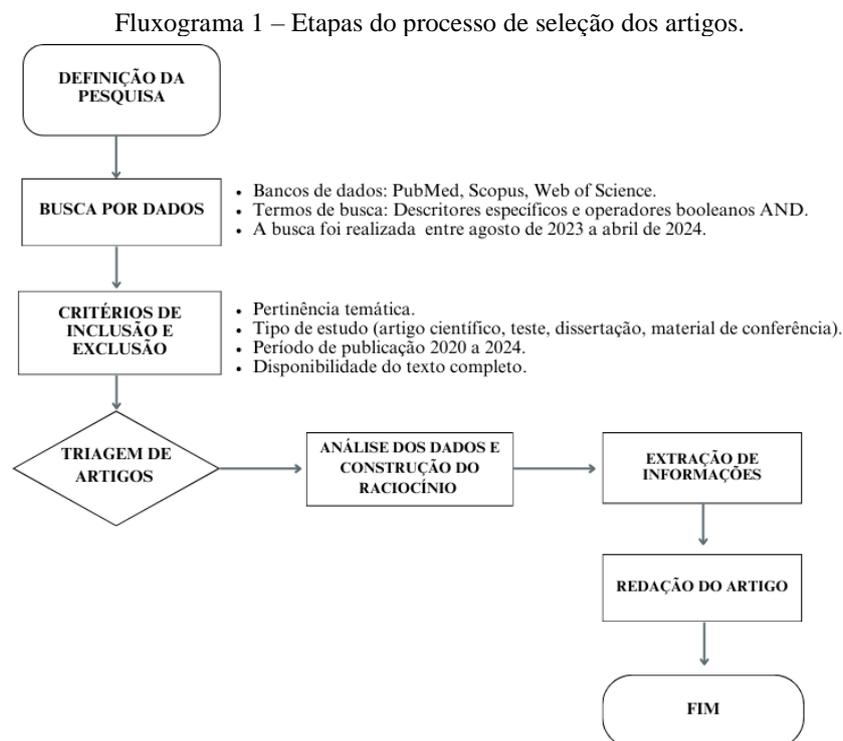
Para a realização desta pesquisa, foi feita uma revisão sistemática de artigos e trabalhos, através da coleta abrangente de dados a partir de diversas fontes de informação disponíveis em bancos de dados científicos renomados, periódicos especializados e plataformas de pesquisa acadêmica. A busca foi realizada entre agosto de 2023 e maio de 2024, por meio dos bancos de dados, PubMed, Scopus e Web of Science. Os descritores específicos relacionados à trombose e a infecção por SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2; trombose; plaquetas; coagulação) foram mediados por operador booleano (AND) para aprimorar a precisão dos resultados e garantir a combinação dos descritores específicos.

Após a busca inicial, resultando em uma pesquisa qualitativa, foram aplicados critérios de inclusão e exclusão para filtrar os resultados e identificar os estudos mais relevantes. Os critérios consideraram a pertinência temática, o tipo de estudo, o período de 2020 a 2024 e a disponibilidade do texto completo. A busca ficou restrita a artigos publicados em periódicos científicos, teses, dissertações e materiais de conferências, priorizando publicações mais recentes, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais relevantes. A triagem dos artigos foi realizada por dois revisores de forma independente, e possíveis divergências resolvidas por consenso ou por uma terceira avaliação. Os artigos selecionados foram organizados e analisados, extraindo informações relevantes sobre a relação entre a trombose e

a infecção por SARS-CoV-2.

Além da revisão sistemática da literatura, foram realizados levantamentos em banco de dados por meio de consultas a documentos institucionais, diretrizes clínicas, relatórios de órgãos de saúde pública e outras fontes de informação relevantes para complementar a análise. Foram considerados os artigos publicados, envolvendo a relação entre o vírus e a trombose, nos idiomas inglês, português e espanhol. A busca dos artigos se deu a partir da pesquisa das palavras-chave “*thrombosis in post-covid patients*” e “*pathogenesis of COVID-19 related thrombosis*”. Os títulos e os resumos anexados dos artigos identificados nas bases de dados citadas foram lidos, e caso apresentassem relação com o objetivo da pesquisa, procedia-se à leitura do artigo completo.

Essa abordagem multifacetada e abrangente permitiu uma compreensão mais ampla e embasada sobre a relação entre trombose e infecção por SARS-CoV-2. O Fluxograma 1 demonstra o processo de separação e escolha dos artigos para a realização desse escopo científico.



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Dentro do delineamento da metodologia apresentada, levando em conta os descritores citados assim como a questão norteadora “Trombose e Sars-CoV-2: uma associação possível?” foram selecionados 09 artigos para a revisão sistemática, todos organizados no Quadro 1.

Quadro 1 - Variáveis explicativas do estudo

NÚMERO DO ARTIGO	TÍTULO, REVISTA E ANO	AUTORES	FATOR APONTADO
1	Diagnosis and management of patients with acute limb ischemia after Covid-19 infection: a case series. <i>Jornal vascular brasileiro</i> . 2022.	Teixeira, J. G., Pitta, G. B. B., da Silva, C. R. A., Teixeira, L. R., Panazzolo, G. L. G., Sampaio, J. A., de Sousa, A. K. R., & Moura, C. C.	Aponta desordens do sistema de coagulação como o principal fator relacionado à isquemia aguda de membros em pacientes pós-COVID-19.
2	Trombose venosa profunda pós-Covid-19: uma revisão integrativa. <i>Revista Eletrônica Acervo Médico</i> . 2022.	Campos J. M. e Reis B. C. C.	Os principais fatores de risco que desencadeiam a TVP, relacionando com a pós infecção do Covid-19.
3	Evidence of SARS-CoV-2 spike protein on retrieved thrombi from COVID-19 patients. <i>Journal of hematology & oncology</i> . 2022.	De Michele, M., d'Amati, G., Leopizzi, M., Iacobucci, M., Berto, I., Lorenzano, S., Mazzuti, L., Turriziani, O., Schiavo, O. G., & Toni, D.	Investiga a presença da proteína spike (SP) isolada em coágulos de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que sofreram acidente vascular cerebral isquêmico agudo (AVCA) por tromboectomia mecânica e infarto do miocárdio.
4	Understanding COVID-19-associated coagulopathy. <i>Nature reviews. Immunology</i> . 2022.	Conway, E. M., Mackman, N., Warren, R. Q., Wolberg, A. S., Mosnier, L. O., Campbell, R. A., Gralinski, L. E., Rondina, M. T., van de Veerdonk, F. L., Hoffmeister, K. M., Griffin, J. H., Nugent, D., Moon, K., & Morrissey, J. H.	Contribuintes para a coagulopatia (distúrbio da coagulação sanguínea) observada em pacientes com SARS-CoV-2.

5	<p>Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. <i>Trends Endocrinol Metab.</i> 2023.</p>	<p>Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E.</p>	<p>Anormalidades da coagulação podem estar relacionadas a danos nas células que revestem os vasos sanguíneos (células endoteliais) e a uma persistência da inflamação causada pelo vírus SARS-CoV-2.</p>
6	<p>Carotid free-floating thrombus in COVID-19: a cerebrovascular disorder of cytokine storm-related immunothrombosis. <i>Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology.</i> 2023.</p>	<p>Pensato, U., Forlivesi, S., Gentile, M., Romoli, M., Muccioli, L., Ambrosi, F., Foschini, M. P., Gallo, C., Ballestrazzi, M. S., Teutonico, P., Faggioli, G., Gargiulo, M., Galluzzo, S., Tagliatalata, F., Simonetti, L., & Zini, A.</p>	<p>Imunotrombose relacionada à tempestade de citocinas como o principal fator para o desenvolvimento de trombos livres flutuantes na carótida em pacientes com infectadas por SARS-CoV-2.</p>
7	<p>Pesquisa sobre a influência da COVID-19 e da vacina da COVID-19 nos casos de trombose venosa profunda (TVP) em uma clínica do oeste do Paraná. <i>Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences</i> 2023</p>	<p>Nicézio, B. A., Toregeani, J. F., Doreto, G. N., Morais, M. P., Galo, J. M., Celoni, Y. L. D., Rossi, D. L., Rossi, L. e Melo, D. A. S.</p>	<p>A incidência de TVP foi maior em pacientes com SARS-CoV-2 do que naqueles que receberam a vacina.</p>
8	<p>Von Willebrand factor and the thrombophilia of severe COVID-19: in situ evidence from autopsies. <i>Research and practice in thrombosis and haemostasis.</i> 2023.</p>	<p>van den Berg, J., Haslbauer, J. D., Stalder, A. K., Romanens, A., Mertz, K. D., Studt, J. D., Siegemund, M., Buser, A., Holbro, A., & Tzankov, A.</p>	<p>Investiga o papel do FvW na trombofilia (tendência à formação de coágulos sanguíneos) observada em casos graves de SARS-CoV-2.</p>
9	<p>Mechanisms of Pulmonary Vasculopathy in Acute and Long-Term COVID-19: A Review. <i>International journal of molecular sciences.</i> 2024.</p>	<p>Riou, M., Coste, F., Meyer, A., Enache, I., Talha, S., Charloux, A., Reboul, C., & Geny, B.</p>	<p>Fatores que contribuem para a vasculopatia pulmonar (dano nos vasos sanguíneos do pulmão) observada em pacientes com SARS-CoV-2 aguda e Long COVID (COVID longa).</p>

Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Os artigos demonstraram uma relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e a trombose, onde diversos fatores podem levar à patologia. O fator com uma maior recorrência foi relacionado a desordem na cascata de coagulação, danos endoteliais, inflamação persistente, tempestade de citocinas, presença da proteína Spike do vírus, e a influência do fator de Von Willebrand (FvW). Outro ponto citado é a dificuldade de compreender a patologia total do vírus

relacionado a coagulopatia, por ser um vírus de incidência atual. Porém, alguns mecanismos puderam ser apontados para essa patologia nas fontes pesquisadas (Teixeira, *et al*, 2022; Campos, *et al*, 2022; De Michele, *et al*, 2022; Conway, *et al*, 2022; Turner, *et al*, 2023; Pensato, *et al*, 2023; Nicézio, *et al*, 2023; Van Den Berg, *et al*, 2023; Riou, *et al*, 2024).

Ao correlacionar e delimitar os artigos evidenciamos diversos fatores apontados por todos, sendo: desordens do sistema de coagulação; danos endoteliais; inflamação persistente e tempestade de citocinas; presença da proteína Spike do SARS-CoV-2 no sistema sanguíneo; fator de von Willebrand (FvW) e incidência de Trombose Venosa Profunda – TVP pós-COVID (Teixeira, *et al*, 2022; Campos, *et al*, 2022; De Michele, *et al*, 2022; Conway, *et al*, 2022; Turner, *et al*, 2023; Pensato, *et al*, 2023; Nicézio, *et al*, 2023; Van Den Berg, *et al*, 2023; Riou, *et al*, 2024).

A desordens na coagulação é apontada como principal fator para trombose pós-COVID-19, incluindo isquemia aguda de membros e trombofilia severa (Teixeira, *et al*, 2022; Conway, *et al*, 2022; Turner, *et al*, 2023; Nicézio, *et al*, 2023; Van Den Berg, *et al*, 2023). A ocorrência de danos nas células que revestem os vasos sanguíneos tem grande relevância na contribuição da coagulopatia e trombose naqueles pacientes com COVID-19 (Conway, *et al*, 2022; Turner, *et al*, 2023). A ocorrência de inflamação persistente e a tempestade de citocinas são mencionadas como fatores críticos para a trombose associada ao SARS-CoV-2 (Turner, *et al*, 2023; Pensato, *et al*, 2023).

A proteína Spike, que é constituinte estrutural do vírus, foi detectada nas células trombóticas, sugerindo então um mecanismo direto do vírus na promoção de trombose (De Michele, *et al*, 2022). Está associada à capacidade de entrada do patógeno nas células humanas alterando um dos principais alvos dos anticorpos neutralizantes produzidos pelo organismo para bloquear o vírus, sendo dividida em duas subunidades: (S1) responsável pela ligação da enzima conversora de angiotensina II (ECA-II) e a subunidade S2 que articula o mecanismo de fusão viral com a membrana celular do hospedeiro, aumentando o quadro de inflamação. (Babkina, *et al*, 2022.)

O FvW é um contribuinte para a tendência de formação de coágulos sanguíneos em casos graves de COVID-19 (Van Den Berg, *et al*, 2023). O crescimento da intensidade da imunomarcagem do FvW no endotélio pulmonar, gera uma tendência de elevação da taxa de trombose arterial pulmonar nos pacientes. (Resende, *et al*, 2021.) Nos artigos 2 e 7 foram identificados uma incidência maior de trombose venosa profunda (TVP) em pacientes que tiveram COVID-19 devido ao aumento da viscosidade sanguínea gerada pela tempestade de

prostaglandinas e pela resposta inflamatória mediada por interleucinas (IL-2 e IL-6), que são liberadas no sangue por consequência da infecção. (Campos, *et al*, 2022; Nicézio, *et al*, 2023).

O processo de coagulação é um fato inerente aos seres humanos, sendo uma resposta química e física para uma lesão nos vasos sanguíneos. Essa resposta é chamada de cascata de coagulação. Diversos fatores podem influenciar para a coagulação sanguínea de um indivíduo, e algumas alterações desses fatores podem gerar trombose (Tang, *et al*, 2020).

Um dos marcadores dos eventos de coagulação é a presença do dímero D, que é um produto de degradação da fibrina (proteína insolúvel produzida pelo corpo na coagulação). Em pacientes com SARS-CoV-2 foram notados níveis altos desse marcador e alteração no número de plaquetas. Conforme apontado por Conway, *et al*, cerca de 10% dos pacientes com o vírus apresentam coagulopatia não apontada pelas vias tradicionais, o que corrobora para uma patologia única e diferente para esta ocorrência associada a COVID-19 (CAC - Coagulopatia Associada à COVID-19), podendo incluir perturbações na fibrinólise (Conway, *et al*, 2022).

A interação de maneira desordenada dos sistemas inflamatório, imune, coagulatório e fibrinolítico pode estar relacionada com a etiologia do vírus, sendo um conceito a ser estudado e evidenciado. Uma das vias possíveis é a disfunção das células endoteliais vasculares, gerando uma resposta inflamatória do sistema imune, culminando em hipercoagulabilidade (Teixeira, *et al*, 2022; Campos, *et al*, 2022; De Michele, *et al*, 2022; Conway, *et al*, 2022; Turner, *et al*, 2023; Pensato, *et al*, 2023; Nicézio, *et al*, 2023; Van Den Berg, *et al*, 2023; Riou, *et al*, 2024).

O vírus pode se ligar às células endoteliais e às plaquetas por meio de enzimas de conversão, gerando disfunções endoteliais e ativação exacerbada das plaquetas, ativando a cascata de coagulação e formando microcoágulos. Quando presentes na corrente sanguínea, esses microcoágulos podem obstruir os vasos sanguíneos, resultando em um quadro de isquemia que pode levar à morte celular e ao comprometimento do funcionamento dos órgãos e tecidos. (Teixeira, *et al*, 2022; Campos, *et al*, 2022; De Michele, *et al*, 2022; Conway, *et al*, 2022; Turner, *et al*, 2023; Pensato, *et al*, 2023; Nicézio, *et al*, 2023; Van Den Berg, *et al*, 2023; Riou, *et al*, 2024).

Quando um paciente é exposto por um longo tempo ao vírus, condição conhecida como *Long COVID*, há desenvolvimento de inflamação crônica com elevada produção de interleucinas 2 e 6 (IL2 e IL6). Este fator pode ser considerado como um mecanismo de ativação do sistema supracitado, gerando hipercoagulação sistêmica (Teixeira, *et al*, 2022; Campos, *et al*, 2022; De Michele, *et al*, 2022; Conway, *et al*, 2022; Turner, *et al*, 2023; Pensato, *et al*, 2023; Nicézio, *et al*, 2023; Van Den Berg, *et al*, 2023; Riou, *et al*, 2024).

O fator de von Willebrand (FvW) ao ser associado ao dano epitelial e à inflamação persistente, pode desempenhar um papel crucial na trombose aliada à SARS-CoV-2. No estudo realizado *in situ*, de pacientes que faleceram pela doença viral, pode ser observada uma incidência de trombos pulmonares contendo FvW bem maior do que o grupo de controle. O fato dessas quantidades de proteínas serem encontradas principalmente nos pulmões, sendo o local de ataque do vírus, pode comprovar que o FvW pode ser um fator patológico a ser considerado para a profilaxia da trombose em pacientes com COVID-19 (Van Den Berg, *et al*, 2023; Riou, *et al*, 2024).

Um fator a ser apontado está na estrutura viral do SARS-CoV-2, seria sua proteína Spike (S), fundamental para a entrada do vírus nas células humanas. A proteína S é constituída por duas subunidades principais: S1 e S2. A subunidade S1 contém o domínio de ligação ao receptor (RBD), que interage com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) nas células hospedeiras, facilitando assim a entrada viral. Por sua vez, a subunidade S2 medeia a fusão viral com a membrana celular, possibilitando a penetração do material genético viral nas células humanas (Valadão, *et al*, 2023; Oliveira, 2023; Conceição, *et al*, 2023; Nogueira, *et al*, 2024).

A interação da proteína Spike (S) do SARS-CoV-2 com o receptor ECA2 não apenas facilita a entrada do vírus, mas também desencadeia uma série de respostas imunológicas e inflamatórias. (Valadão, *et al*, 2023; Oliveira, 2023; Conceição, *et al*, 2023; Nogueira, *et al*, 2024).

A ECA2 é responsável pela regulação arterial e equilíbrio eletrolítico, tendo a função de conversão da Angiotensina I e Angiotensina II (potente vasoconstritor). A ECA2 funciona como proteína receptora de superfície celular do SARS-CoV-2, fazendo o primeiro contato com a célula (NCBI, 2022). Após esta primeira comunicação com a ECA2, o vírion (partícula viral infecciosa) ativa o gene Furin, codificando a furina (proteína convertase) na falta da Serina Protease transmembranar 2 (TMPRSS2), executa a clivagem da subunidade S2, expondo o domínio RBD, havendo a interação proteína-proteína (Almeida *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2023)

Dentre os elementos associados aos eventos trombóticos em pacientes com SARS-CoV-2, destaca-se a presença do fragmento 1+2 de protrombina, o aumento significativo dos níveis de dímero D (indicando a ativação intensa da coagulação), além da redução abrupta da atividade da antitrombina e da proteína C. Também foram observadas significativas alterações na função plaquetária, como aumento notável da agregação e ativação dos trombócitos. A inflamação sistêmica e a liberação exagerada de citocinas pró-inflamatórias também contribuem consideravelmente para o desenvolvimento de trombose em pacientes com SARS-CoV-2 e podem desencadear complicações mais graves, como trombose venosa profunda, acidente

vascular cerebral (AVC) e embolia pulmonar (Valadão, *et al*, 2023; Oliveira, 2023; Conceição, *et al*, 2023; Nogueira, *et al*, 2024).

Os estudos na área mostram que o vírus SARS-CoV-2 pode causar resposta inflamatória desregulada, que leva a uma maior formação de coágulos sanguíneos em pacientes pós-infecção; essas plaquetas que passam por modificações desempenham um papel importante na hemostasia, ou seja, o excesso nessa ativação plaquetária é o que possibilita os trombos se formarem e a obstrução dos vasos sanguíneos (Teixeira, *et al*, 2022; Campos, *et al*, 2022; De Michele, *et al*, 2022; Conway, *et al*, 2022; Turner, *et al*, 2023; Pensato, *et al*, 2023; Nicézio, *et al*, 2023; Van Den Berg, *et al*, 2023; Riou, *et al*, 2024).

Fatores de risco, como idade avançada, presença de doenças pré-existentes (incluindo diabetes e obesidade), bem como a manifestação e apresentação de quadros de inflamação sistêmica, podem acarretar em aumento da incidência de TVP (Trombose Venosa Profunda) em pacientes acometidos por SARS-CoV-2 ou em quadros pós infecciosos (Teixeira, *et al*, 2022; Campos, *et al*, 2022; De Michele, *et al*, 2022; Conway, *et al*, 2022; Turner, *et al*, 2023; Pensato, *et al*, 2023; Nicézio, *et al*, 2023; Van Den Berg, *et al*, 2023; Riou, *et al*, 2024).

4 CONCLUSÃO

O presente estudo investigou a conexão entre a trombose e a infecção por SARS-CoV-2, com foco nos mecanismos patológicos subjacentes e fatores de risco associados. A revisão sistemática dos artigos científicos revelou uma relação provável entre o SARS-CoV-2 e a ocorrência de trombose, destacando diversos fatores contributivos. É importante apontar que a associação entre SARS-CoV-2 e trombose não é algo totalmente elucidado. Porém, os fatores aqui discutidos demonstram que devem ser levados em consideração para a profilaxia correta dos pacientes com essas associações, permitindo melhorias substanciais e significativas em relação ao diagnóstico precoce, ao tratamento adequado e eficaz e à prevenção dessa complicação potencialmente perigosa e prejudicial para a saúde e o bem-estar dos indivíduos afetados, com redução significativa da morbimortalidade e do impacto negativo e pernicioso da trombose.

O SARS-CoV-2 induz desordens na cascata de coagulação, resultando em condições como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, atribuídas a uma resposta imune hiperativa que cria um ambiente pró-coagulante. Além disso, o vírus causa danos às células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos, levando à disfunção vascular e facilitando a formação de trombos.

A inflamação persistente e a tempestade de citocinas, características do SARS-CoV-2 severo e de maneira longa, ativam as vias de coagulação, contribuindo para a trombose intravascular disseminada. A presença da proteína Spike do vírus em trombos sugere um mecanismo direto pelo qual o vírus promove a trombose, e a elevação dos níveis do fator de von Willebrand (FvW) em pacientes graves com SARS-CoV-2 indica seu papel na trombofilia observada.

Os dados indicaram que a trombose associada à SARS-CoV-2 é multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre respostas imune-inflamatórias, danos endoteliais e mecanismos de coagulação. A identificação desses fatores é importante para o desenvolvimento de estratégias profiláticas e terapêuticas eficazes.

A descoberta dessas interações complexas e multifacetadas entre a trombose e infecções por SARS-CoV-2 constitui um marco importante no campo abrangente da medicina, das doenças vasculares, da hematologia, do sistema cardiovascular e da pesquisa médica. Essas constatações são pioneiras e inovadoras, fornecendo uma base sólida e fundamentada para o desenvolvimento de diretrizes clínicas e protocolos de tratamento atualizados e pertinentes. Essas diretrizes irão auxiliar os profissionais de saúde e os especialistas na prestação de cuidados de saúde adequados, individualizados e de alta qualidade para esses pacientes específicos.

É essencial continuar a pesquisa para esclarecer plenamente os mecanismos da coagulopatia associada à SARS-CoV-2 e desenvolver abordagens de tratamento direcionadas. A compreensão aprimorada dessas interações patológicas ajudará a reduzir o impacto da doença na saúde cardiovascular e a reduzir a mortalidade associada a complicações trombóticas.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, R. M.; HEESTERBEEK, H.; KLINKENBERG, D.; HOLLINGSWORTH, T. D. **How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?** *The Lancet*, v. 395, n. 10228, p. 931-934, 2020.
- BABKINA, Anastasiya S.; OSTROVA, Irina V.; YADGAROV, Mikhail Y.; KUZOVLEV, Andrey N.; GRECHKO, Andrey V.; VOLKOV, Alexander V.; GOLUBEV, Alexander M. The role of von Willebrand factor in the pathogenesis of pulmonary vascular thrombosis in COVID-19. *Viruses*, v. 14, n. 2, p. 211, 2022.
- BOWLES L, PLATTON S, YARTEY N, *et al.* Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 383:288-290, 2020.
- BIKDELI, B.; MADHAVAN, M. V.; JIMENEZ, D.; CHUICH, T.; DREYFUS, I.; DRIGGIN, E.; ... & NIGOGHOSSIAN, C. D. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 75, n. 23, p. 2950-2973, 2020.
- CONWAY, E. M.; MACKMAN, N.; WARREN, R. Q.; WOLBERG, A. S.; MOSNIER, L. O.; CAMPBELL, R. A.; GRALINSKI, L. E.; RONDINA, M. T.; VAN DE VEERDONK, F. L.; HOFFMEISTER, K. M.; GRIFFIN, J. H.; NUGENT, D.; MOON, K.; MORRISSEY, J. H. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nature Reviews Immunology*, [S.l.], v. 22, n. 10, p. 639-649, out. 2022.
- DE ALMEIDA, J. O. *et al.* COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. *Revista Virtual de Química*, v. 12, n. 6, p. 1464-1497, 2020.
- DE MICHELE, M.; D'AMATI, G.; LEOPIZZI, M.; IACOBUCCI, M.; BERTO, I.; LORENZANO, S.; MAZZUTI, L.; TURRIZIANI, O.; SCHIAVO, O. G.; TONI, D. Evidence of SARS-CoV-2 spike protein on retrieved thrombi from COVID-19 patients. *Journal of Hematology & Oncology*, [S.l.], v. 15, n. 1, p. 108, 16 ago. 2022.
- GOMES, D. B. R. *et al.* Uma revisão da Covid longa: sintomas. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 3, p. e69628, 2024.
- NICÉZIO, B. A.; TOREGHEANI, J. F.; DORETO, G. N.; MORAIS, M. P.; GALO, J. M.; CELONI, Y. L. D.; ROSSI, D. L.; ROSSI, L.; MELO, D. A. S. Pesquisa sobre a influência da COVID-19 e da vacina da COVID-19 nos casos de trombose venosa profunda (TVP) em uma clínica do oeste do Paraná. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S.l.], v. 5, p. 2663-2671, 2023.
- OLIVEIRA, Taciana de. **Fatores associados à perda funcional em pacientes infectados com Sars-Cov-2 no município de Ouro Preto.** 2023.
- PENSATO, U.; FORLIVESI, S.; GENTILE, M.; ROMOLI, M.; MUCCIOLI, L.; AMBROSI, F.; FOSCHINI, M. P.; GALLO, C.; BALLESTRAZZI, M. S.; TEUTONICO, P.; FAGGIOLI, G.; GARGIULO, M.; GALLUZZO, S.; TAGLIALATELA, F.; SIMONETTI, L.; ZINI, A. Carotid free-floating thrombus in COVID-19: a cerebrovascular disorder of cytokine storm-

related immunothrombosis. **Neurological Sciences**, [S.l.], v. 44, n. 6, p. 1855-1860, jun. 2023.

RAHMAN, S. *et al.* Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 14, n. 5, p. 601–621, 2021.

RIOU, M.; COSTE, F.; MEYER, A.; ENACHE, I.; TALHA, S.; CHARLOUX, A.; REBOUL, C.; GENY, B. Mechanisms of Pulmonary Vasculopathy in Acute and Long-Term COVID-19: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.l.], v. 25, n. 9, p. 4941, 30 abr. 2024.

RESENDE, P. C. *et al.* A potential SARS-CoV-2 Variant of Interest (VOI) harboring mutation E484K in the Spike protein was identified within lineage B.1.1.33 circulating in Brazil. **Viruses**, v. 13, n. 5, p. 724, 2021.

SILVA, E. de S.; RAMOS, J.; DE BARROS, N. B.; BARROS, R. R. Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e sua susceptibilidade ao Sars-Cov-2. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 14433–14449, 2023.

TANG N, LI D, WANG X, SUN Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost.** 2020; 18:844-847

TEIXEIRA, J. G.; PITTA, G. B. B.; DA SILVA, C. R. A.; TEIXEIRA, L. R.; PANAZZOLO, G. L. G.; SAMPAIO, J. A.; DE SOUSA, A. K. R.; MOURA, C. C. Diagnosis and management of patients with acute limb ischemia after Covid-19 infection: a case series. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, v. 21, e20220044, nov. 2022.

TURNER, S.; KHAN, M. A.; PUTRINO, D.; WOODCOCK, A.; KELL, D. B.; PRETORIUS, E. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, [S.l.], v. 34, n. 6, p. 321-344, jun. 2023.

VALADÃO, Analina Furtado *et al.* Hipercoagulabilidade e Covid-19: revisão de literatura. **Revista Interdisciplinar**, v. 16, n. 1, 2023.

VAN DEN BERG, J.; HASLBAUER, J. D.; STALDER, A. K.; ROMANENS, A.; MERTZ, K. D.; STUDDT, J. D.; SIEGEMUND, M.; BUSER, A.; HOLBRO, A.; TZANKOV, A. Von Willebrand factor and the thrombophilia of severe COVID-19: in situ evidence from autopsies. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 7, p. 100182, 2023.