

Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2

Physiopathology of SARS-CoV-2-infection-associated thrombosis

Ivan Benaduce Casella¹ 

Como citar: Casella IB. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. J Vasc Bras. 2020;19:e20200128. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200128>

A pandemia provocada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) é o evento mais severo de saúde pública das últimas décadas, com mais de 11,1 milhões de casos contabilizados em todo o mundo até o início de julho de 2020 e mais de 528 mil mortes¹. As manifestações clínicas da infecção pelo SARS-CoV-2 são múltiplas, assim como os processos fisiopatológicos que as proporcionam. Desde o início, o número de eventos trombóticos de diversas naturezas tem chamado a atenção de médicos e pesquisadores, evocando a necessidade de sua compreensão para que os desfechos clínicos mais sombrios sejam evitados.

Este editorial tem a modesta pretensão de apresentar as teorias e evidências científicas acerca da fisiopatologia dos processos trombóticos associados à infecção pelo SARS-CoV-2. No entanto, há alguns aspectos importantes a serem realçados: parte das explicações científicas ainda se encontram no campo das hipóteses; os processos patológicos observados são predominantemente concomitantes e se estimulam mutuamente; ainda é difícil quantificar o impacto isolado de eventos que ocorrem em escala molecular e celular nos desfechos clínicos finais do evento trombótico.

■ PAPEL DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA TIPO 2 (ECA2)

O principal mecanismo de acesso do SARS-CoV-2 ao meio intracelular se dá pela interação de sua glicoproteína de superfície S com a glicoproteína humana ECA2, presente tanto no plasma como na membrana de diversos tipos celulares². Nesse processo, a ECA2 atua como receptor de membrana, contando ainda com a interação de outros efetores, como a serina protease transmembrana tipo 2³.

A proteína ECA2 cumpre importante papel de efetor negativo no sistema renina angiotensina aldosterona,

convertendo as angiotensinas I e II em angiotensinas 1-9 e 1-7, respectivamente. As angiotensinas 1-9 e 1-7 apresentam efeitos vasodilatadores e anti-inflamatórios, dentre outros, antagonizando, assim, os efeitos clássicos hipertensivos e inflamatórios da angiotensina II^{2,3}.

A infecção pelo SARS-CoV-2 resulta em morte de células ricas em receptores ECA2 e na internalização celular de parte desses receptores, causando, em última instância, redução da atividade da ECA2 circulante⁴. Com isso, há um predomínio da atividade da angiotensina II sobre as angiotensinas 1-7 e 1-9. A angiotensina II, além de seu efeito hipertensor e inflamatório, estimula a ativação da cascata da coagulação pela via do fator tissular (FT), eleva a atividade do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual tipo 1 (PAI-1) e inibe a expressão do ativador do plasminogênio tecidual (tPA)⁵.

■ IMUNOTROMBOSE E REDES EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS

O termo “imunotrombose” tem sido utilizado para descrever a interação entre macrófagos, polimorfonucleares, plaquetas, fatores de coagulação e proteínas imunoefetoras, formando trombos na microvasculatura com o intuito de identificar patógenos e restringir mecanicamente a sua propagação⁶. A imunotrombose é usualmente desencadeada por agentes infecciosos circulantes no sangue, podendo também ser acionada em infecções virais.

Os polimorfonucleares envolvidos nesse processo estimulam a formação de redes extracelulares de neutrófilos, que podem estimular a ativação da coagulação via fator XII atuando também na inibição de proteínas anticoagulantes endógenas⁵. Zuo et al. observaram que elevados níveis de ativação de neutrófilos e formação de redes extracelulares de neutrófilos em pacientes

¹ Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: O autor declarou não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Julho 20, 2020. Aceito em: Julho 22, 2020.

positivos para Covid (Covid+) foram associados a maior risco de complicações trombóticas⁷.

■ RESPOSTA ENDOTELIAL, INFLAMAÇÃO E TROMBOSE

Ackermann et al.⁸ demonstraram que infecção pulmonar pelo SARS-CoV-2 está associada a microtrombose, endotelite e angiogênese intussusceptiva, em uma intensidade não observada em outras infecções virais ou pneumonias intersticiais de semelhante gravidade. O endotélio vascular em condições fisiológicas dispõe de diversos mecanismos inibidores de eventos trombóticos. De forma oposta, estímulos patológicos em nível celular ou molecular estimulam uma resposta trombo gênica endotelial, como o aumento da expressão do FT e do PAI-1, ativação plaquetária, liberação de citocinas inflamatórias e redução de expressão de anticoagulantes endógenos, como a trombomodulina⁹.

Essas citocinas inflamatórias também são maciçamente liberadas por macrófagos alveolares, células epiteliais e polimorfonucleares¹⁰ pela resposta imunológica tardia e exacerbada mediada por interferons¹¹. Realimentando o círculo vicioso da inflamação e trombose, as citocinas são fatores quimiotáticos para leucócitos, ativam a coagulação pela via do fator tissular, inibem a fibrinólise ao elevar a expressão do PAI-1 e inibem vias anticoagulantes endógenas, como a antitrombina, a proteína C e seu cofator, a proteína S^{10,12}.

O sistema complemento é um dos elementos da resposta imune na infecção pelo SARS-CoV-2 e também está associado aos processos trombóticos observados. Magro et al.¹³ observaram intensa atividade do sistema complemento em pacientes críticos positivos para SARS-CoV-2, com deposição de frações C5b-9 e C4d na microvasculatura, associadas à microtrombose com deposição de fibrina e lesão endotelial.

■ DÍMERO D

A marcante elevação do dímero D foi observada em pacientes Covid+, sendo superlativa nos pacientes mais graves e claramente associada a piores prognósticos¹⁴. Embora não totalmente compreendida, pode ser explicada pela ocorrência de maciça trombose microvascular e pela ativação do sistema fibrinolítico por estímulo viral direto com posterior inibição deste^{14,15}.

Resumidamente, podemos agrupar os efeitos dos eventos descritos em quatro resultantes principais agindo sobre a coagulação: (1) ativação da cascata da coagulação por vias distintas e múltiplos estímulos de origens distintas; (2) ativação plaquetária; (3) inibição das proteínas anticoagulantes endógenas (proteína C

e seu cofator proteína S, antitrombina, inibidor da via do fator tissular); (4) inibição do sistema fibrinolítico (“*fibrinolysis shutdown*”).

■ INFECÇÃO PELO SARS-COV-2, EVENTOS TROMBÓTICOS E RESISTÊNCIA À HEPARINA

Diversos autores¹⁶⁻¹⁸ reportaram aumento de eventos trombóticos tanto venosos (trombose venosa profunda, embolia pulmonar) quanto arteriais (acidente vascular encefálico isquêmico, trombooses arteriais periféricas) em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Tais relatos diferem bastante em seus métodos, o que impede a obtenção de dados homogêneos. Helms et al.¹⁹ observaram incidência aumentada de eventos de tromboembolismo venoso em pacientes graves infectados pelo SARS-CoV-2 em comparação com pacientes com infecções respiratórias severas causadas por outros patógenos.

White et al.²⁰ observaram um pequeno coorte de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 recebendo anticoagulação terapêutica com heparinas. Neste grupo, 5 em 5 pacientes tratados com enoxaparina apresentaram níveis de atividade antifator Xa inferiores aos esperados para ação terapêutica da droga. Para a heparina não fracionada, 8 em 10 pacientes apresentaram resistência à anticoagulação.

De maneira similar, Dutt et al.²¹ notaram que 27% dos pacientes com infecção não severa pelo SARS-CoV-2 recebendo doses profiláticas de heparina apresentavam valores de atividade antifator Xa abaixo dos níveis indicadores de efetividade da profilaxia. Já nos pacientes mais graves, internados em ambiente de terapia intensiva, a porcentagem era de 95%.

■ CONCLUSÕES

As evidências atuais indicam que existe uma expressiva incidência de eventos trombóticos clinicamente relevantes associados à infecção pelo SARS-CoV-2. A compreensão dos processos fisiopatológicos que resultam em tais fenômenos trombóticos ainda é incompleta. Também, a relação de causa e efeito entre eventos trombóticos e a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 ainda precisa ser mais bem compreendida. Não está claro se são os pacientes com maior resposta trombótica que apresentam os quadros clínicos mais severos ou se o processo é sequencialmente oposto, em que os casos clinicamente mais graves resultam em maior incidência de eventos trombóticos.

■ REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Situation Report – 167. Geneva: WHO; 2020 [cited 2020 July 20].

- https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200705-covid-19-sitrep-167.pdf?sfvrsn=17e7e3df_4
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>. PMID:32142651.
 3. Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: the key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses*. 2020;12(5):491. <http://dx.doi.org/10.3390/v12050491>. PMID:32354022.
 4. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456-74. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>. PMID:32264791.
 5. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: a novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027>. PMID:32348783.
 6. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):34-45. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3345>. PMID:23222502.
 7. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *medRxiv*. 2020 May 5. Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.30.20086736>. PMID:32511553.
 8. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>. PMID:32437596.
 9. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906-18. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993>. PMID:30642917.
 10. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>. PMID:32346093.
 11. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>. PMID:32251717.
 12. Levi M, van der Poll T, ten Cate H, van Deventer SJ. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(1):3-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.570614.x>. PMID:9041370.
 13. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>. PMID:32299776.
 14. 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(4):844-7. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14768>. PMID:32073213.
 15. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg*. 2020;231(2):203-4. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>.
 16. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>. PMID:32381264.
 17. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14888>. PMID:32369666.
 18. Zhang L, Feng X, Zhang D, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation*. 2020;142(2):114-28. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>.
 19. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-98. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>. PMID:32367170.
 20. White D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):287-91. PMID:32445064.
 21. Dutt T, Simcox D, Downey C, et al. Thromboprophylaxis in COVID-19: Anti-FXa - The Missing Factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):455-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202005-1654LE>. PMID:32510975.

Correspondência

Ivan Benaduce Casella

Universidade de São Paulo – USP, Instituto Central, Faculdade de

Medicina – FM, Hospital das Clínicas – HC, Disciplina de Cirurgia

Vascular e Endovascular

Rua Ovídio Pires de Campos, s/n, 6º andar, PAMB, bloco 5, Cerqueira

César

CEP 05403-911 - São Paulo (SP), Brasil

Tel.: (11) 2661-6101

E-mail: ivan.c@hc.fm.usp.br

Informações sobre o autor

IBC - Cirurgião vascular, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina,

Universidade de São Paulo (FMUSP).