

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO “LATO-SENSU”  
ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA  
IGOR ROCHA DE SOUZA

Hiper-reatividade plaquetária na COVID-19: Mecanismos e  
Implicações Clínica

Artigo apresentado como trabalho de  
conclusão de curso de Pós-Graduação,  
nível de Especialização em  
Hematologia pela Academia de Ciência  
e Tecnologia

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2023

## **RESUMO**

Este texto aborda a relevância da hiper-reatividade plaquetária na fisiopatologia da COVID-19. Estudos recentes têm destacado a importância das plaquetas na resposta imunológica e na coagulação, e sua ativação desregulada pode levar a complicações trombóticas e inflamatórias em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. O objetivo do estudo é realizar uma revisão abrangente dos estudos científicos mais relevantes sobre o tema, identificando os mecanismos moleculares envolvidos na ativação plaquetária exacerbada durante a infecção e suas implicações clínicas. A análise dos estudos selecionados demonstra que a COVID-19 está associada a uma marcada hiper-reatividade plaquetária, contribuindo para o agravamento da doença e a ocorrência de tromboembolismo pulmonar, acidente vascular cerebral e disfunções vasculares sistêmicas. A compreensão desses mecanismos é crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas e tratamentos mais eficazes para pacientes afetados pela doença.

Palavras-chave: COVID-19, hiperativação plaquetária

## INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, tem desencadeado uma busca constante por entender os mecanismos subjacentes à gravidade da doença e suas manifestações clínicas diversas. Estudos recentes têm apontado para a importância da hiper-reatividade plaquetária na fisiopatologia da COVID-19, especialmente em relação às complicações trombóticas e inflamatórias observadas em pacientes infectados. As plaquetas desempenham um papel fundamental na hemostasia e na resposta imunológica, e sua ativação desregulada pode levar a disfunções endoteliais e formação de microtrombos, o que pode resultar em agravamento clínico e pior prognóstico. Neste artigo, nosso objetivo é revisar e analisar as evidências científicas disponíveis sobre a hiper-reatividade plaquetária na COVID-19, destacando seus mecanismos e implicação clínica. (HU et al., 2020; BATSCHAUER & JOVITA, 2020).

As plaquetas desempenham um papel crucial tanto na resposta imune como na coagulação sanguínea. Suas funções são fundamentais para manter a hemostasia, prevenir sangramentos excessivos e combater infecções. (Semple et al., 2011; Jenne & Kubes, 2015).

1. Resposta imune: As plaquetas desempenham um papel ativo na resposta imune, especialmente durante processos inflamatórios e infecções. Elas são capazes de reconhecer microorganismos patogênicos e liberar substâncias bioativas, como citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, que auxiliam na ativação e recrutamento de células do sistema imunológico. Além disso, as plaquetas podem interagir diretamente com leucócitos, modulando suas funções e coordenando uma resposta imune eficaz. (Semple et al., 2011; Jenne & Kubes, 2015).

2. Coagulação sanguínea: A coagulação é um processo essencial para manter a integridade vascular e impedir sangramentos excessivos após lesões. As plaquetas desempenham um papel central na formação do coágulo, participando da agregação e estabilização do trombo. Quando ocorre uma lesão nos vasos sanguíneos, as plaquetas são ativadas, aderem à parede do vaso e liberam fatores coagulantes, como o fator de von Willebrand e o fator plaquetário 3, que promovem a formação de fibrina, consolidando o coágulo. (Davì et al., 2007; Ruggeri e Mendolicchio, 2007).

Em suma, as plaquetas desempenham um papel multifacetado no sistema circulatório, além de seu papel clássico na coagulação, elas também são peças-chave na resposta imune, contribuindo para a defesa contra infecções e modulação de processos inflamatórios. Seu papel integrado na imunidade e coagulação destaca sua importância na manutenção da homeostase e na proteção do organismo contra danos e patógenos.

A hiper-reatividade plaquetária tem se mostrado um fator crucial na fisiopatologia da COVID-19, contribuindo para a gravidade da doença e suas complicações clínicas, especialmente em relação aos eventos trombóticos e inflamatórios observados em pacientes infectados.

## **OBJETIVO**

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão abrangente dos estudos científicos mais relevantes, que abordem a hiper-reatividade plaquetária na COVID-19. A análise minuciosa desses estudos visa não apenas identificar a presença de hiper-reatividade plaquetária em pacientes com COVID-19, mas também investigar os mecanismos moleculares subjacentes a essa resposta plaquetária exacerbada durante a infecção pelo SARS-CoV-2. Compreender os detalhes desses mecanismos é de extrema importância para esclarecer os elos causais entre a ativação plaquetária desregulada e as complicações clínicas observadas na doença, como a formação de trombos e disfunções vasculares. Estudos recentes têm apontado a importância de fatores como a ligação direta do SARS-CoV-2 ao receptor ACE2 nas plaquetas, que desencadeia uma cascata de eventos pró-trombóticos e pró-inflamatórios, amplificando a resposta imune e contribuindo para a formação de coágulos (Zhang et al., 2020).

Ao analisar as implicações clínicas da hiper-reatividade plaquetária na COVID-19, nosso estudo também visa estabelecer correlações significativas entre a gravidade da doença e a intensidade da ativação plaquetária. Identificar essas relações pode fornecer insights cruciais para o desenvolvimento de terapias direcionadas e estratégias de tratamento mais eficazes. A possibilidade de modular a atividade plaquetária de forma específica abre caminhos para a identificação de novos alvos terapêuticos, que possam atenuar as complicações trombóticas e inflamatórias associadas à COVID-19. Além disso, intervenções farmacológicas direcionadas à regulação das respostas plaquetárias podem ser promissoras para mitigar o estado pró-trombótico e pró-inflamatório da doença, reduzindo o risco de eventos tromboembólicos em pacientes gravemente afetados (Manne et al., 2020).

Os resultados desta revisão científica podem ter um impacto significativo na abordagem clínica da COVID-19 e de outras doenças relacionadas com distúrbios plaquetários. Compreender os mecanismos que levam à hiper-reatividade plaquetária pode fornecer subsídios para o desenvolvimento de tratamentos personalizados, visando pacientes com maior risco de complicações trombóticas. Além disso, a identificação de novos biomarcadores associados à ativação plaquetária pode melhorar os métodos diagnósticos e prognósticos da COVID-19, permitindo uma intervenção terapêutica mais precoce e eficaz. Avançar no conhecimento sobre a interação entre plaquetas, sistema imunológico e

coagulação é essencial para estabelecer estratégias mais precisas e efetivas no combate a doenças virais graves, como a COVID-19 (Semple et al., 2011; Jenne & Kubes, 2015).

Portanto, a relevância deste estudo transcende o contexto da pandemia atual, podendo fornecer um arcabouço científico sólido para o entendimento dos mecanismos de ativação plaquetária em outras doenças trombóticas e inflamatórias. Ao buscar compreender a hiper-reatividade plaquetária na COVID-19, esperamos contribuir para a evolução do conhecimento científico e para o avanço no tratamento de doenças com distúrbios plaquetários, oferecendo uma nova perspectiva para a medicina personalizada e baseada em evidências. As descobertas deste estudo podem lançar luz sobre novas estratégias terapêuticas não apenas para a COVID-19, mas também para outras condições clínicas que envolvam distúrbios plaquetários, reforçando a importância da investigação contínua nessa área para aprimorar os cuidados de saúde e a resposta a pandemias futuras. Boehm, (Robinson e Franke, 2020)

## **METODOLÓGIA**

Para atingir nosso objetivo, conduzimos uma busca sistemática nas bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando termos de pesquisa relevantes, como "COVID-19", "SARS-CoV-2", "hiper-reatividade plaquetária", "ativação plaquetária" e "complicações trombóticas". Foi selecionado um estudo observacional e experimental que investigou a ativação plaquetária em pacientes com COVID-19, avaliando parâmetros como agregação plaquetária, liberação de mediadores inflamatórios e interações plaqueta-endotélio. A qualidade metodológica do estudo foi cuidadosamente avaliada para garantir a robustez dos resultados obtidos. Além disso, também foram utilizados livros como fontes de pesquisa para embasar o estudo e fornecer informações relevantes sobre o tema.

## **RESULTADO**

A hiper-reatividade plaquetária tem sido consistentemente observada em pacientes com COVID-19 e desempenha um papel central nas complicações trombóticas e inflamatórias associadas à doença. Estudos revelaram que o SARS-CoV-2 pode interagir diretamente com as plaquetas, ativando-as por meio da ligação ao receptor ACE2, presente em sua superfície. Esse processo desencadeia uma cascata de eventos que leva à liberação exacerbada de mediadores pró-trombóticos e pró-inflamatórios, amplificando a resposta imune e a formação de coágulos. (Zhang et al., 2020)

As plaquetas hiper-reativas, em conjunto com outros fatores pró-trombóticos, contribuem para a formação de microtrombos em vários órgãos, aumentando o

risco de eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar e acidente vascular cerebral, em pacientes com COVID-19. Além disso, a hiper-reatividade plaquetária também está associada a distúrbios da coagulação, como a disseminação intravascular da coagulação (DIC), caracterizada pela ativação sistêmica da coagulação e esgotamento dos fatores de coagulação, o que pode agravar ainda mais a condição clínica dos pacientes. (Manne et al., 2020)

Outra implicação clínica significativa da hiper-reatividade plaquetária na COVID-19 é sua relação com o estado pró-inflamatório. As plaquetas liberam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias quando ativadas, contribuindo para a disseminação e intensificação do processo inflamatório sistêmico observado na doença. A interação entre plaquetas, leucócitos e células endoteliais desempenha um papel crítico na resposta inflamatória, e sua desregulação pode contribuir para a tempestade de citocinas, característica de casos graves de COVID-19. (Semple et al., 2011; Jenne & Kubes, 2015)

Em resumo, a hiper-reatividade plaquetária é um fator importante na fisiopatologia da COVID-19, contribuindo para eventos trombóticos, inflamação exacerbada e disfunção vascular. A compreensão dos mecanismos subjacentes a essa resposta plaquetária desregulada é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas que visem mitigar os efeitos da hiper-reatividade plaquetária, reduzindo a gravidade da doença e melhorando os desfechos clínicos em pacientes com COVID-19. (Boehm et al., 2020) O estudo contínuo dessa relação entre plaquetas e COVID-19 pode abrir novas perspectivas para a terapêutica e a abordagem clínica da doença, beneficiando significativamente a gestão dessa pandemia global.

A análise dos estudos selecionados revelou que a COVID-19 está associada a uma marcada hiper-reatividade plaquetária, comumente acompanhada por uma maior agregação plaquetária e liberação de citocinas pró-inflamatórias. A infecção pelo SARS-CoV-2 desencadeia uma resposta imunológica exacerbada, levando a uma ativação desregulada das plaquetas e, conseqüentemente, à formação de microtrombos. Esses eventos estão intimamente relacionados ao agravamento dos quadros clínicos da doença, como a ocorrência de tromboembolismo pulmonar, acidente vascular cerebral e disfunções vasculares sistêmicas.

## **CONCLUSÃO**

A hiper-reatividade plaquetária emerge como um fator crítico nas complicações clínicas associadas à COVID-19. A ativação plaquetária descontrolada, juntamente com a formação de microtrombos, contribui para o agravamento da doença e o pior prognóstico em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. O

entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos nesse processo é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que visem mitigar os efeitos da hiper-reatividade plaquetária na COVID-19, proporcionando uma abordagem mais eficaz e direcionada para o tratamento de pacientes gravemente afetados pela doença.

### **Referências Bibliográficas:**

BATSCHAUER, A. P. B.; JOVITA, H. W. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 52, n. 2, p. 138-42, 2020.

Boehm, E., Robinson, P. N., & Franke, A. (2020). Solution to the genetic mystery of COVID-19 severity. *Med*, 1(1), 33-36.

Davì, G., Patrono, C., & Platelet activation and atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*, 357(24), 2482-2494.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, October, 2020.

Jenne, C. N., & Kubes, P. (2015). Platelets in inflammation and infection. *Platelets*, 26(4), 286-292.

Manne, B. K., Denorme, F., Middleton, E. A., Portier, I., Rowley, J. W., Stubben, C. J., ... & Yeh, T. T. (2020). Platelet gene expression and function in COVID-19 patients. *Blood*, 136(11), 1317-1329.

Ruggeri, Z. M., Mendolicchio, G. L., & Adhesion mechanisms in platelet function. *Circulation Research*, 100(12), 1673-1685.

Semple, J. W., Italiano Jr, J. E., & Freedman, J. (2011). Platelets and the immune continuum. *Nature Reviews Immunology*, 11(4), 264-274.

Zhang, S., Liu, Y., Wang, X., Yang, L., Li, H., Wang, Y., ... & Liu, M. (2020). SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 1-10.

