

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 5

IMUNOTROMBOSE DE QUADROS INFECCIOSOS: INTERAÇÕES ENTRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO E O SISTEMA DE COAGULAÇÃO

NATHÁLYA CARVALHO FARIAS¹
NATHÁLIA LIVIA RICARTE NÓBREGA¹
KALYNNE EMANUELLA ARAÚJO GONÇALVES¹
RUAN PABLO SILVA SANTOS¹
JÉSSICA NOBERTO GUIMARÃES¹
LARISSA ALVES DA SILVA¹
KARINY SAMARA OLIVEIRA LOPES¹
MARIA MARIANNE ARAÚJO JULIÃO DANTAS¹
KÊNIA MARYANA ARAÚJO CAVALCANTI¹
WANNESSA DE SOUZA RODRIGUES¹
LUCAS BRILHANTE DINIZ¹
LÊDA MARIA MARINHO SANTOS DE FIGUEIREDO²
DANIELLE ROCHA SILVA²
MIRIAN VIEIRA DOS SANTOS²
ANTONIO CARLOS VITAL JÚNIOR²

1. Graduando(a) - Farmácia da Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG).

2. Professor(a) - Farmácia da Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG).

DOI: 10.59290/1095215255

Palavras-chave

Imunologia; Coagulação; Imunotrombose.

INTRODUÇÃO

A hemostasia pode ser definida como o conjunto de fenômenos biológicos desencadeados por uma lesão vascular, que têm como objetivo conter a hemorragia e a formação de trombos, garantindo a estabilidade do sistema hemostático (PAULA *et al.*, 2024). Esses mecanismos bioquímicos são divididos em três etapas distintas: hemostasia primária, hemostasia secundária ou coagulação e hemostasia terciária ou fibrinólise (CAGNOLATI *et al.*, 2015).

O sistema imunológico inato e a hemostasia atuam de forma integrada para conter infecções e limitar a disseminação de patógenos. Conhecido como tromboinflamação ou imunotrombose, esse processo é caracterizado pela ativação de células imunes inatas, citocinas pró-inflamatórias, sistema complemento, plaquetas, liberação de redes extracelulares de neutrófilos (NETs) e ativação do fator tecidual (FT) e da via intrínseca da coagulação (PAULA *et al.*, 2024). Quando esse processo tem uma ativação exacerbada, acaba favorecendo a formação de lesão tecidual secundária e a trombose micro e macrovascular, denominada coagulação intravascular disseminada (CIVD). Quadros de sepse grave e Covid-19 estão relacionados a uma ativação acentuada da imunotrombose, resultando em graves complicações (McDONALD *et al.*, 2017; PAULA *et al.*, 2024).

Dessa maneira, apesar da tentativa do sistema imunológico inato e da hemostasia em manter o equilíbrio entre a coagulação, a formação de trombos e inflamações conforme as necessidades locais, pode ocorrer mudanças na homeostase desses processos fisiológicos devido a reações exageradas a microrganismos e toxinas (VAN HINSBERGH, 2012). Este estudo objetivou-se abordar as principais informações acerca dos mecanismos celulares en-

volvidos na imunotrombose, destacando a integração funcional entre a resposta imunológica inata e a cascata de coagulação, com o intuito de elucidar os eventos que promovem a formação de trombos em estados inflamatórios e infecciosos.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica sistemática da literatura, de natureza básica e descritiva. Utilizou-se de trabalhos científicos publicados em periódicos como Literatura Internacional em Ciências da Saúde (PUBMED), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Estas bases foram selecionadas por possuírem um vasto acervo de trabalhos científicos publicados sobre o tema abordado. Foram utilizados os descritores em ciências da saúde “trombose”, “imunotrombose”, “plaquetas”, “fator tecidual”, “complicações trombóticas”, “armadilhas extracelulares de neutrófilos”.

Foram incluídos 24 trabalhos científicos disponíveis na íntegra, com livre acesso, publicados no período entre 2020 e 2024 nos idiomas português e inglês. Como critérios de exclusão, foram considerados os artigos que não contemplaram o assunto do estudo, disponibilizados apenas no formato de resumo científico, que não retratavam diretamente os mecanismos imunológicos e de coagulação para quadros infecciosos e de trombose. Ademais, também foram excluídos os trabalhos em duplicidade nas bases de dados e estudos mais antigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo fisiológico cujo fim é manter o sangue dentro dos vasos sanguíneos em estado fluido sem que ocorra hemorragia ou trombose

chama-se hemostasia. A estabilidade funcional do sistema hemostático é compreendida por uma série de mecanismos bioquímicos que são regulados simultaneamente para evitar esta perda sanguínea (LIMA, 2021; BARBOSA, 2023). A hemostasia envolve interações complexas entre resposta da parede vascular, plaquetas, os fatores de coagulação e componentes do sistema fibrinolítico, resultando na formação do coágulo e sua posterior dissolução após a reparação do dano (HOFFBRAND, 2013).

A hemostasia pode ser definida como o conjunto de processos fisiológicos que mantêm o sangue em estado líquido dentro dos vasos e, ao mesmo tempo, interrompem o sangramento em decorrência de alguma lesão vascular. Ela envolve uma sequência coordenada e complexa que garante tanto a integridade vascular quanto a prevenção de hemorragias e trombozes (HOFFBRAND, 2013; BARBOSA, 2023). A ativação dos sistemas de defesa do organismo no hospedeiro resulta na ativação da cascata de coagulação e na geração da trombina, uma proteína essencial para a hemostasia e inflamação.

A resposta hemostática ocorre por meio de três fases distintas e interdependentes: 1) hemostasia primária; 2) hemostasia secundária ou coagulação; e 3) hemostasia terciária ou fibrinólise. Na presença de qualquer alteração desses mecanismos, o processo hemostático é prejudicado e pode resultar na formação de trombos ou em sangramentos (LIMA, 2021). A hemostasia primária é compreendida como a primeira fase de formação do trombo, ocorrendo, imediatamente, após a lesão vascular. Com a liberação de vasoconstrictores, do fator tecidual (FT) e o Fator de von Willebrand (FvW), ocorre a redução do fluxo sanguíneo na região e as plaquetas formam um tampão mecânico (ou tampão plaquetário) em resposta à lesão vascular (HOFFBRAND, 2013). Por sua vez, a hemostasia secundária envolve uma série de reações

enzimáticas e está associada à ativação contínua dos fatores da cascata de coagulação, processo que ocorre por meio das vias extrínseca (envolvendo elementos que não estão no ambiente intravascular), intrínseca (iniciada por componentes do ambiente intravascular) e comum (LIMA, 2021). De acordo com Foppa *et al.* (2024), essa cascata é essencial para a hemostasia, sendo a trombina a principal enzima envolvida no processo.

O acoplamento simultâneo entre coagulação e imunidade inata é denominada de imunotrombose (MORAES, 2021). Comumente, a imunotrombose atua tentando facilitar a atividade do sistema imune na erradicação de patógenos e reparo tecidual. Entretanto, quando perturbada, a hemostasia pode evoluir para um estado de hipercoagulabilidade, resultando na formação excessiva de trombos que obstruem o fluxo sanguíneo e comprometem a perfusão tecidual (MORAES, 2021; BORBA JUNIOR, 2022). Diversos estudos têm estabelecido uma correlação significativa entre a Covid-19 e a imunotrombose, evidenciando que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode desencadear uma resposta imunológica que ativa simultaneamente a coagulação, levando à formação de trombos patológicos. Os principais resultados estão apresentados no **Quadro 5.1**.

Um estudo desenvolvido por Nicolai *et al.* (2020) forneceu evidências de que o envolvimento de órgãos e as características pró-trombóticas na Covid-19 estão interligados por meio da imunotrombose. De acordo com os autores, a imunotrombose não é apenas uma condição coadjuvante na Covid-19, mas representa um fator central que liga a insuficiência respiratória à hipercoagulabilidade sistêmica. Os achados publicados reforçam o papel central da imunotrombose na patogênese da Covid-19 e sugerem que a ativação desregulada da coagulação e da

resposta imune inata contribui para o dano tecidual.

De maneira semelhante, Ruggeri *et al.* (2023) evidenciaram que a ativação do sistema complemento e que a formação de NETs foram os principais impulsionadores no desenvolvi-

mento de complicações microvasculares na Covid-19. Esses processos contribuíram significativamente para a formação de trombos arteriais e venosos, exacerbando a gravidade da doença e aumentando o risco de mortalidade, principalmente em casos mais graves.

Quadro 5.1 Imunotrombose nos quadros de infecção e no sistema de coagulação

Título	Autor	Objetivos	Principais resultados
Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy	Nicolai <i>et al.</i> (2020)	Avaliar a presença de trombos microvasculares inflamatórios nos pulmões, rins e coração de pacientes com Covid-19, bem como a formação de NETs associadas a plaquetas, fibrina e neutrófilos-plaquetas.	Os pesquisadores observaram trombos microvasculares inflamatórios nos pulmões, rins e coração de pacientes com Covid-19, contendo NETs associados a plaquetas e fibrina, bem como agregados de neutrófilos-plaquetas.
Immunothrombosis and complement activation contribute to disease severity and adverse outcome in COVID-19	Ruggeri <i>et al.</i> (2023)	Investigar o papel da ativação do sistema complemento e de neutrófilos na forma de armadilhas extracelulares no desenvolvimento de complicações microvasculares na Covid-19.	Os resultados obtidos mostraram que todos os marcadores utilizados, exceto a atividade da desoxirribonuclease I, aumentaram com a gravidade da doença. Além disso, foi observado na doença grave, ativação contínua de neutrófilos e complemento, bem como formação de dímero D e liberação de nucleossomos, enquanto na doença leve e moderada, todos esses marcadores diminuíram ao longo do tempo.
Neutrophil extracellular traps promote hypercoagulability in patients with sepsis	Yang <i>et al.</i> (2017)	Determinar se as NETs promoveram a hipercoagulabilidade e se a anticoagulação precoce reduziu a liberação de NETs durante a sepse.	Os resultados publicados mostraram que a formação de NETs foi significativamente maior em pacientes sépticos em comparação com controles, e que a liberação de NETs aumentou a formação de trombina e fibrina, sugerindo que o controle antecipado da coagulação pode mitigar a coagulopatia associada a sepse e diminuir o risco de tromboembolismo nesses pacientes.
Tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps promote immunothrombosis and disease progression in sepsis-induced lung injury	Zhang <i>et al.</i> (2022)	Investigar o papel dos NETs enriquecidos com fator tecidual na progressão e imunotrombose da lesão pulmonar induzida por sepse.	Os estudos <i>in vitro</i> demonstraram que plaquetas ativadas por trombina interagem com neutrófilos, contribuindo para a progressão da resposta inflamatória e trombótica.

A disseminação de microrganismos durante infecções representa um risco significativo ao organismo. Para conter este processo, o sistema imunológico inato dispõe de diversos mecanismos de defesa que compartilham características que favorecem a formação de trombos venosos (JING *et al.*, 2022). A invasão do organismo

por patógenos é imediatamente reconhecida pelo sistema imune inato. Esse mecanismo ocorre através do reconhecimento de padrões moleculares presentes nos patógenos (PAMPs do inglês *pathogen-associated molecular patterns*) ou em moléculas liberadas durante a le-

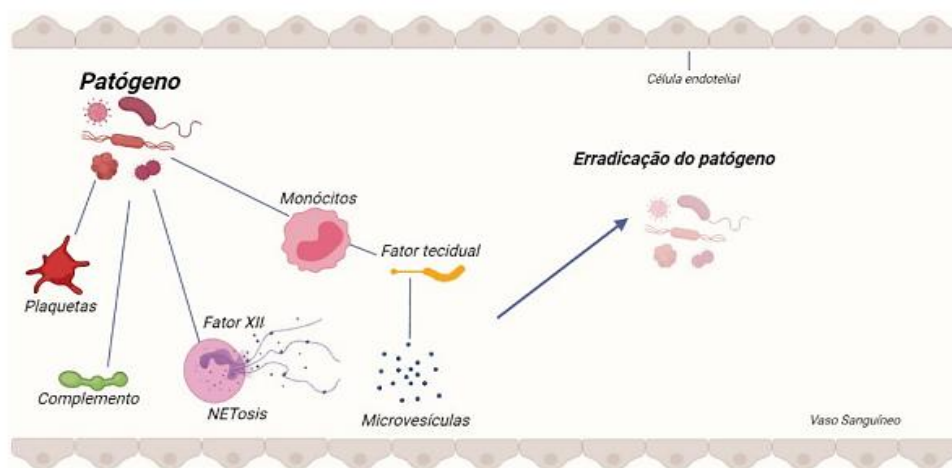
são tecidual (DAMPs, do inglês *danger-associated molecular patterns*) que são reconhecidas por receptores específicos para esta função (BORBA JUNIOR, 2022). Entre os componentes centrais da imunidade inata estão os interferons antivirais do tipo I (IFNs), além de células como os macrófagos, neutrófilos e células NK. A ativação desses elementos leva à produção de citocinas pró-inflamatórias e ao desencadeamento de uma resposta inflamatória eficaz, sendo essencial para restringir a disseminação dos patógenos pelo organismo (MORAES, 2021).

A ativação das defesas do hospedeiro durante uma infecção leva simultaneamente à ativação do sistema de coagulação e à geração de

trombina, uma molécula chave tanto na regulação da hemostasia quanto na resposta inflamatória. Esse processo integrado, que envolve a interação entre coagulação e imunidade inata, é conhecido como tromboinflamação ou imunotrombose (MORAES, 2021).

Dessa forma, a imunotrombose refere-se ao processo pelo qual o sistema imunológico inato induz a coagulação sanguínea para formar trombos que aprisionam e impedem a disseminação de patógenos pelo organismo. Nesse fenômeno, após lesão no endotélio, a coagulação é deflagrada por diversas vias pró-coagulantes, incluindo ativação do sistema complemento, a participação de plaquetas e de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) (Figura 5.1) (JING *et al.*, 2022).

Figura 5.1 Ativação dos compartimentos da imunotrombose

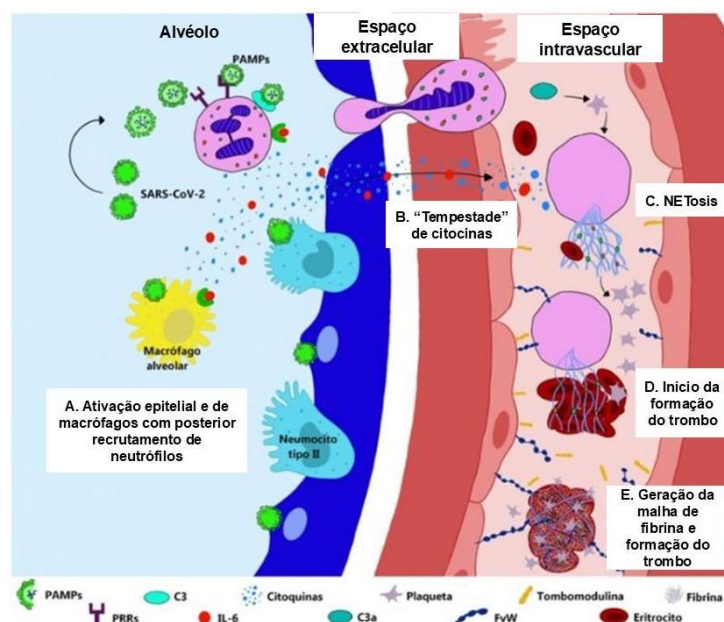


Fonte: MORAES, 2021.

Após o reconhecimento do patógeno, monócitos e células endoteliais aumentam a expressão de fator tecidual (FT) e liberam microvesículas pró-coagulantes, ativando a via intrínseca da coagulação e gerando tromboplastina, o que inicia a conversão de protrombina em trombina, o que leva a formação da malha de fibrina (JING *et al.*, 2022). Adicionalmente, a formação robusta de NETs gera uma rede tridimensional de cromatina e proteínas antimicrobianas

que serve como andaime para a adesão de plaquetas, criando um ambiente propício à coagulação. A agregação plaquetária sobre a malha fibrino-cromatínica incorpora eritrócitos e FvW reforçando o trombo, resultando em coágulos estáveis que aprisionam microrganismos e limitam sua disseminação (Figura 5.2) (GARRIDO *et al.*, 2023).

Figura 5.2 Mecanismos da imunotrombose vascular



Fonte: Adaptado de GARRIDO *et al.*, 2023.

Em condições de regulação inadequada, a imunotrombose pode se tornar disseminada e excessiva, evoluindo para uma trombose patológica. O acúmulo excessivo de NETs e plaquetas leva à formação descontrolada de microtrombos, intensificando lesões trombóticas e processos inflamatórios (McDONALD *et al.*, 2017). Esse ciclo vicioso entre inflamação e coagulação pode culminar em CIVD, caracterizada pela ativação sistêmica da coagulação, formação de microtrombos em toda a vasculatura e consequente disfunção orgânica. Em quadros de sepse grave e Covid-19, esse processo é exacerbado, resultando em complicações trombóticas significativas (McDONALD *et al.*, 2017; ORSINI *et al.*, 2020).

O sistema imunológico atua protegendo o organismo contra agentes infecciosos por meio de reações iniciais da imunidade inata e tardias da imunidade adaptativa. Ambas as imunidades desempenham papéis determinantes no enfrentamento de infecções virais e bacterianas (BRANDÃO *et al.*, 2020). Durante uma res-

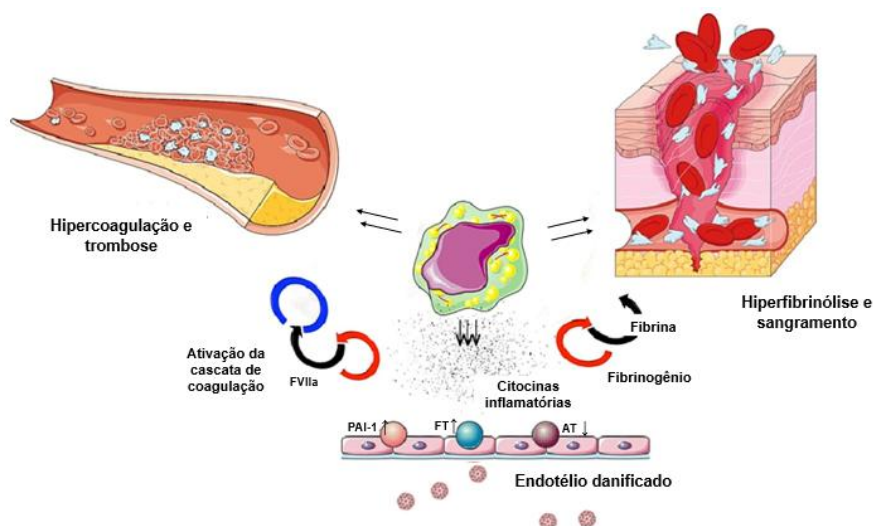
posta inflamatória, diversos sistemas bioquímicos, como a cascata do sistema complemento e o sistema de coagulação são ativados, auxiliando no estabelecimento, evolução e resolução do processo inflamatório (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Diversos eventos tromboembólicos, como os observados na Covid-19 e no processo de sepse, estão intimamente relacionados à ativação excessiva dos sistemas de coagulação e inflamação. Em ambos os casos, as reações provocadas pelo reconhecimento dos patógenos intensificam o risco de graves complicações e comprometem o prognóstico do paciente (GARRIDO *et al.*, 2023). A sepse é caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica desregulada iniciada após uma infecção. Durante a sepse, o processo inflamatório ativa difusamente o sistema de coagulação, consumindo fatores de coagulação e plaquetas, culminando no desenvolvimento da CIVD com a deposição de fibrina na microvasculatura (OKAMOTO *et al.*, 2016).

A CIVD está associada a uma ativação maciça do sistema de coagulação, frequentemente acompanhada pela inibição concomitante dos mecanismos anticoagulantes. Esse processo ocorre, em grande parte, em resposta aos estados hiperinflamatórios provocados pela disfunção orgânica que induz intensa ativação plaquetária e liberação de citocinas pró-inflamatórias (VAN DER POLL *et al.*, 2013). Embora a fisiopatologia da CIVD seja muito complexa, sabe-se que a deposição sistêmica de fibrina resulta

principalmente da intensa geração da trombina. Esse processo é mediado pela ativação do fator VII (FVIIa) e pela inibição ou disfunção dos anticoagulantes naturais, como a antitrombina. Em adição, a fibrinólise é comprometida pelo aumento dos níveis do inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1 (PAI-1), o que impede a adequada degradação da fibrina, favorecendo a formação de trombos na microvasculatura (**Figura 5.3**) (ELSHAZZLY *et al.*, 2021).

Figura 5.3 Patogênese da coagulação intravascular disseminada



Fonte: Adaptado de ELSHAZZLY *et al.*, 2021.

Dessa forma, quando a relação entre o sistema imune e a trombose se encontra desregulada, a interação entre a hemostasia e a imunidade inata passa a atuar de forma patológica, desencadeando o desenvolvimento de vários distúrbios trombóticos associados a infecções e inflamação (NARDI *et al.*, 2024).

Nesse contexto, com base nos estudos analisados, evidencia-se que a imunotrombose atua

CONCLUSÃO

A trombose é caracterizada pela formação de coágulos sanguíneos, os trombos, em locais

como um mecanismo central integrando respostas inflamatórias e hemostáticas em múltiplas condições clínicas, como na Covid-19 e na sepse. Os achados reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas que modulem seletivamente os elementos da imunotrombose de modo a conter a coagulação patológica sem prejudicar a resposta imunológica (MANETA *et al.*, 2023).

não associados a eventos hemorrágicos, constituindo um importante mecanismo fisiopatológico em diversas doenças. Sua ocorrência está intimamente associada a processos inflamatórios e a estados de hipercoagulabilidade, como observados na Covid-19 e na sepse.

Durante processos inflamatórios, especialmente em infecções, ocorre uma ativação simultânea dos sistemas imunológico e de coagulação. Essa interação resulta em um processo denominado imunotrombose, que, embora inicialmente desempenhe papel protetor, pode se intensificar e comprometer a homeostase, le-

vando a formação de trombos em diversas regiões do organismo. Diante disso, torna-se evidente a importância de compreender os mecanismos que integram a inflamação e a coagulação para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que modulem essa resposta de forma balanceada, preservando a hemostasia e a defesa imunológica do organismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBOSA, B.R.P. Síndromes hemorrágicas (distúrbios da coagulação). In: MORAES, L.U. *et al.*, organizadores. As bases do diagnóstico sindrômico. São Paulo: Científica Digital. 2023.
- BORBA JUNIOR, I.T. Avaliação dos níveis de podoplanina e CLEC-2 em pacientes diagnosticados com Covid-19 [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2022.
- BRANDÃO, S.C.S. *et al.* COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 19, e20200131, 2020. doi: 10.1590/1677-5449.200131.
- CAGNOLATI, D. *et al.* Hemostasia e distúrbios da coagulação. Ribeirão Preto, 2015.
- CRUVINEL, W.M. *et al.* Sistema imunitário: fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50, p. 434, 2010. doi: 10.1590/S0482-50042010000400008.
- ELSHAZZLY, M.E. *et al.* A case of subacute brain hemorrhage and disseminated intravascular coagulation secondary to acute promyelocytic leukemia in a pediatric patient. *Cureus*, v. 13, e14922, 2021.
- FOPPA, M. *et al.* Análise dos marcadores de coagulação na prática laboratorial. *Revista Perspectiva*, v. 48, p. 65, 2024. doi: 10.31512/persp.v.48.n.182.2024.414.p.65-74.
- GARRIDO, F.I. *et al.* El rol de las trampas extracelulares de neutrófilos en pacientes con Covid-19. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 55, p. 254, 2023. doi: 10.21877/2448-3877.202300144.
- HOFFBRAND, A.V. Fundamentos em hematologia. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- JING, H. *et al.* Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.992384.
- LIMA, J.M.N. Alteração da coagulação e covid-19: uma associação entre aspectos epidemiológicos e laboratoriais para o monitoramento da COVID-19 [trabalho de conclusão de curso]. Cuité: Universidade Federal de Campina Grande, 2021.
- MANETA, E. *et al.* Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1144229.
- McDONALD, B. *et al.* Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 129, p. 1357, 2017. doi: 10.1182/blood.2021014436.
- MORAES, C.R.P. Avaliação dos níveis circulantes de mediadores da integridade da barreira endotelial na COVID-19 [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2021.
- NARDI, A.C. *et al.* Immunothrombosis and its underlying biological mechanisms. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 46, p. 49, 2024. doi: 10.1016/j.htct.2023.05.008
- NICOLAI, L. *et al.* Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*, v. 142, p. 1176, 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.
- OKAMOTO, K. *et al.* Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care*, v. 4, 2016.
- ORSINI, M.A. *et al.* Coagulação intravascular disseminada e covid-19: mecanismos fisiopatológicos. *Revista de Saúde*, v. 11, p. 87, 2020. doi: 10.21727/rs.v11i1.2330.
- PAULA, E.V. *et al.* Interação entre hemostasia e imunidade inata (imunotrombose): caracterização e exploração fisiopatológica, diagnóstica e terapêutica em doenças infecciosas e inflamatórias. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2024.
- RUGGIERI, T. *et al.* Immunothrombosis and complement activation contribute to disease severity and adverse outcome in COVID-19. *Journal of Innate Immunity*, v. 15, p. 850, 2023. doi: 10.1159/000533339.
- VAN DER POLL, T. *et al.* Cytokines as regulators of coagulation. *Madame Curie Bioscience Database*, 2013.
- VAN HINSBERGH, V.W.M. Endothelium: role in regulation of coagulation and inflammation. *Seminars in Immunopathology*, v. 34, p. 93, 2012. doi: 10.1007/s00281-011-0285-5.
- YANG, S. *et al.* Neutrophil extracellular traps promote hypercoagulability in patients with sepsis. *Shock*, v. 47, p. 132, 2017. doi: 10.1097/SHK.0000000000000741.
- ZHANG, H. *et al.* Tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps promote immunothrombosis and disease progression in sepsis-induced lung injury. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, 2021. doi: 10.3389/fcimb.2021.67790.