

treated with immunoglobulin infusion for two days and oral steroids for three days. Subsequently, he was anticoagulated with the new oral anticoagulant edoxaban after platelet numbers recovery. In a few days, platelets normalized, and D-dimer levels decreased, while anti-PF4-dependent enzyme-immunoassay test results showed a slow decline. He was discharged taking oral edoxaban without any sequel.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1179>

CONTRIBUTION OF NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS (NETS) AND PLATELET ACTIVATION TO COVID-19 CLINICAL COURSE AND INHIBITORY EFFECT OF ANTICOAGULANTS AND PLATELETS ON NETS RELEASE

JD Oliveira, LQ Silva, CO Vaz, BC Jacintho, APRD Santos, GR Leonardi, BM Mazetto, FZ Monica, E Paula, FA Orsi

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Campinas, SP, Brazil

Introduction: Thrombotic events are common in the course of COVID-19 and are related to the release of Neutrophil Extracellular Traps (NETs). Identifying the moment during the time course of the disease when the stimulus for NETs and platelet activation occurs and finding potential drugs that inhibit these mechanisms is mandatory. **Aim:** To evaluate changes in the levels of inflammatory, platelet activation and NETs markers during COVID-19 hospitalization and their association with adverse outcomes. We also analyzed whether antiplatelets and anticoagulants were capable of inhibiting NETs release “in vitro”. **Methods:** First we quantified circulating levels of IL-8, IL-6, TNF- α , RANTES and citrullinated histone H3 (cit-H3) on four occasions during COVID-19 hospitalization (admission, day 4, day 8 and end of hospitalization) between May and July 2020 and we assessed their association with clinical outcomes. Second, we stimulated healthy neutrophils with Phorbol Myristate Acetate (PMA) or serum from severe COVID-19 patients (n=15) in the presence of heparin (25 ug/mL, 50 ug/mL and 100 ug/mL), enoxaparin (25 ug/mL, 50 ug/mL and 100 ug/mL), aspirin (1 mM, 2.5 mM and 5 mM) or ticagrelor (1 uM, 2.5 uM and 5 uM) and in the absence of these drugs. Images of the cells incubation were obtained after 1.5 hour using Incucyte, the number of cells that suffered netosis and did not suffer was obtained. Finally, the percentage of netosis was calculated. **Results:** IL-6 levels were higher in non-survivors than in survivors from day 4 to the end of hospitalization and remained unchanged from admission until the end of hospitalization in non-survivors while decreased in survivors. IL-8 levels were higher in non-survivors than in survivors during the entire hospitalization period. TNF- α levels remained higher in non-survivor than in survivors during the entire hospitalization. CitH3 levels were similar between non-survivors and survivors until day 8, but were 2-fold higher in non-survivors at the end of hospitalization. CitH3 levels were 2-fold higher on day 4 of hospitalization in patients who had thrombosis than in those without

this complication. RANTES levels were similar between survivors and non-survivors and were not associated with thrombosis. The percentage of COVID-19-induced NETs were higher in non-treated neutrophils than in pretreated neutrophils with heparin and enoxaparin at all 3 concentrations. Aspirin was capable of modulating COVID-19 induced netosis at the two highest concentrations, but not at 1 mM. Heparin and enoxaparin also decreased netosis at the 3 concentrations after PMA stimulus, while aspirin reduced netosis induced by PMA only at 2.5 mM and 5 mM. Ticagrelor showed no effect on either COVID-19 or PMA induced NETs release. **Conclusion:** IL-6, IL-8, TNF- α and cit-H3 levels were related to poor clinical outcomes in COVID-19 patients. Since the beginning of the hospitalization, an increased inflammatory response was observed, while markers of NETs arose later. Heparin, enoxaparin and aspirin were capable of “in vitro” reducing netosis induced by COVID-19 and PMA. Such findings suggest that thromboinflammatory stimulus occurs later during COVID-19 clinical course and provide evidence on possible effects of heparin and aspirin on modulating NETs formation.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1180>

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SOLÚVEIS DE PODOPLANINA E CLEC-2 EM PACIENTES COM COVID-19

IT Borba-Junior, CP Moraes, F Lima, MS Barbosa, DR Oliveira, B Bombassaro, L Velloso, E Mansour, J Annichino-Bizzacchi, EV Paula

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Campinas, SP, Brasil

A imunotrombose é definida pela ativação da hemostasia resultante de uma resposta inflamatória e/ou infecciosa. Recentemente, a via PDPN/CLEC-2 tem se destacado em processos que medeiam a ativação plaquetária e a formação trombótica. Além disso, alguns estudos em modelos animais sugerem que a via pode desempenhar um papel importante no processo de proteção pulmonar na Lesão Pulmonar Aguda (LPA). Embora o papel da via PDPN/CLEC-2 não seja totalmente compreendido, evidências sugerem que ela pode se encaixar como uma nova via no conceito de imunotrombose. O objetivo do estudo foi avaliar os níveis circulantes de PDPN e CLEC-2 em pacientes com COVID-19 e explorar sua relação com a gravidade da doença e a ativação da hemostasia. Foram incluídos 30 pacientes diagnosticados com COVID-19, além de 30 controles saudáveis, com aprovação ética (CAAE 36528420.3.0000.5404 e 30227920.9.0000.5404). As medidas de PDPN foram realizadas com kits de ELISA nos momentos D0 e D4 (4º dia após a admissão); A dosagem de CLEC-2 também foi realizada por ELISA apenas no tempo D0. Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos de prontuários eletrônicos. Para avaliar a expressão de PDPN em células pulmonares foi realizada uma análise “in silico” de scRNAseq. O tempo médio de permanência hospitalar (LOS) foi de 12,9±9,8 dias, doze pacientes (40%) necessitaram de UTI com tempo médio de UTI de 6,1±9,7 dias. O D-dímero médio foi de 3,609±

14,440 ng/mL. A dosagem de PDPN foi menor em pacientes com COVID-19 quando comparada a indivíduos saudáveis ($p < 0,0001$), e a dosagem de CLEC-2 não mostrou diferença entre os grupos. Houve correlação da PDPN com hemostasia e marcadores de gravidade, tais como: D-dímero ($R = -0,529$), RNL ($R = -0,481$), fibrinogênio ($R = -0,401$) e vWF ($R = -0,513$). Em relação aos dados clínicos, os níveis de PDPN estavam mais diminuídos no grupo que necessitou de UTI ($p = 0,04$). Além disso, dados “in silico” de scRNAseq mostram uma diminuição de PDPN no tecido pulmonar em pacientes COVID-19 quando equiparados a indivíduos saudáveis. Recentemente, estudos “in vivo” realizados em modelos animais destacam a via PDPN/CLEC-2 como importante no processo de proteção pulmonar frente a LPA, que ocorre devido a ligação da CLEC-2 oriunda do complexo plaqueta-neutrófilo à PDPN expressa por macrófagos alveolares, esta ligação promove a inibição de citocinas/quimiocinas locais, reduzindo o estado inflamatório local. Atualmente, nenhum trabalho avaliou a via PDPN/CLEC-2 na COVID-19, sendo um modelo interessante onde há ativação da hemostasia concomitante a lesão pulmonar, assim nossos resultados supõem que a via possa estar envolvida no processo de proteção pulmonar, uma vez que a diminuição da PDPN na COVID-19 foi correlacionada com hemostasia e marcadores de gravidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1181>

OS VALORES DE REFERÊNCIA DO D-DÍMERO NO CONTEXTO DA COVID-19: O QUE SABEMOS ATÉ AGORA?

GB Lima, ARJ Parente, TP Cavalcante, CB Sousa, RER Filho, GWC Linhares, LS Gurgel, GHO Trévia, FWRD Santos

Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: Correlacionar a associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2, a coagulação intravascular disseminada e a relação do D-dímero com o agravamento do quadro clínico em pacientes com a COVID-19. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura realizada pela análise de onze artigos publicados entre 2020 e 2022, nas línguas portuguesa e inglesa obtidos através das bases de dados PubMed e SciELO. Os descritores utilizados na pesquisa estão de acordo com o Sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e são respectivamente “Coagulação Intravascular Disseminada” e “COVID-19”. **Resultados:** O SARS-CoV-2, agente etiológico responsável pela COVID-19, pode causar um estado de hipercoagulabilidade devido ao seu efeito no aumento de citocinas inflamatórias. Sendo o D-dímero um produto de degradação da fibrina, que tem sua produção influenciada pela inflamação, este se torna um importante marcador de gravidade para diagnóstico e manejo de eventos trombóticos. Uma das principais complicações dessa disfunção da hemostasia no COVID-19 é o Tromboembolismo Pulmonar (TEP), que foi observado em cerca de 25% dos casos graves com maiores elevações do D-dímero. Ademais, a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) se enquadra como outra complicação

que ocorre, principalmente, nos casos em que a infecção é fatal, sendo relatada em 71,4% dos pacientes que vieram a óbito e 0,6% dos sobreviventes. Níveis de D-dímero aumentados mais de 6 vezes o limite da normalidade foram associados com desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo, piora do padrão radiológico e aumento da mortalidade. Ainda, os valores desse parâmetro variavam entre 2.614 $\mu\text{g/L}$ e 3.780 $\mu\text{g/L}$ nos pacientes que vieram a óbito, enquanto nos sobreviventes, na maioria das vezes, não ultrapassavam 1.705 $\mu\text{g/L}$. Corroborando a isso, alguns estudos consideraram valores de D-dímero acima de 1.500 $\mu\text{g/L}$ na admissão um ponto de corte para prever um maior risco de mortalidade dos pacientes com COVID-19. **Discussão:** Em caso de manifestação grave da infecção, pode repercutir em sepse, sendo uma circunstância em que o sistema antitrombina, a proteína C e o inibidor da via do fator tecidual e a fibrinólise estão disfuncionais, ocorrendo um desbalanço do sistema de coagulação. Ademais, a hipóxia fomentada pela infecção pode ser outro fator contributivo para essa disfunção. Esse estado pró-trombótico é denominado Coagulopatia Induzida pela Sepse (SIC) e precede a CIVD, uma condição caracterizada por uma excessiva ativação da trombina com formação e deposição de fibrina na microvasculatura. As formas mais graves de COVID-19 estão relacionadas com a SIC, que está presente na maioria dos casos mais fatais. Tendo em vista que os marcadores laboratoriais podem se encontrar bastante alterados em decorrência do desequilíbrio da coagulação provocado pela SIC, a avaliação laboratorial por meio do monitoramento do D-dímero se torna importante para a profilaxia de eventos tromboembólicos mediante uso da terapia anticoagulante, sendo assim, quanto mais estudos forem feitos acerca do tema, melhor a indicação dessa terapêutica aos pacientes. **Conclusão:** Desse modo, segundo os artigos pesquisados, houve uma importante relação entre os níveis de D-dímero e um pior prognóstico, sendo os pacientes mais susceptíveis a desenvolver CIVD e ao desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos como TEP, e, conseqüentemente, estes estariam mais indicados a receber profilaxia anticoagulante.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1182>

MARCADORES DE ENDOTELIOPATIAS CONTINUAMENTE ELEVADOS APÓS A ALTA HOSPITALAR POR COVID-19 RELACIONADOS AO TEMPO DE INTERNAÇÃO DOS PACIENTES

DRC Silva ^{a,b}, VE Oliveira ^a, EN Vargas ^a, LC Resende ^a, HS Vitória ^b, NDSR Santos ^b, VDP Ventorim ^c, HP Rosa ^c, ASS Zetum ^d, ID Louro ^b

^a Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

^b Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

^c Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha, ES, Brasil

^d Faculdade Salesiana de Vitória (UNISALES), Vitória, ES, Brasil