

cGMP and cAMP in modulating NETs formation and highlight the potential of targeting the production of these cyclic nucleotides as a novel approach for treating ARDS and other inflammatory conditions associated with excessive NETs release.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.835>

CAUSAS DE TROMBOSE E TROMBOCITOPENIA CONCOMITANTE DECORRENTE DA PANDEMIA COVID-19

LF Alves, CCB Silva, SP Silva, PLS Araujo,
LB Almeida, CP Vieira, LKA Rocha

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução/Objetivos: Trombose e plaquetopenia podem apresentar-se de maneira síncrona durante a manifestação da doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, COVID-19 (do inglês, *Coronavirus disease 2019*), denominada, em inglês, pela sigla TTS (*Thrombosis with thrombocytopenia syndrome*), ou ainda, como manifestação pós-vacinal para esse vírus, situação denominada em inglês, pela sigla VITT (*Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*). Em ambos os casos, se trata de uma emergência médica e ainda possui como fatores de confusão outros diagnósticos diferenciais que podem mimetizar tal situação crítica, o que obriga o médico a ser rápido no diagnóstico e no descarte dos diagnósticos diferenciais, e preciso na abordagem clínica. O objetivo do presente trabalho visa evidenciar as características dessa apresentação clínica, bem como apresentar os prováveis diagnósticos diferenciais através de uma revisão bibliográfica. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma busca por artigos de revisão sobre o tema na base de dados do PUBMED a partir de janeiro de 2020. Foram utilizados os descritores: *thrombosis*, *thrombocytopenia*, *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*, *thrombosis with thrombocytopenia syndrome* e *differential diagnosis*. A busca resultou em 3.071 artigos, dos quais, foram escolhidos 52 artigos por apresentarem o tema de forma mais precisa e abrangente. **Resultados:** Entre as possíveis causas sugeridas, a mais em voga é que a proteína Spike do coronavírus esteja envolvida diretamente, tanto na patogênese da plaquetopenia, quanto nos eventos de trombose. **Discussão:** Durante a infecção pelo vírus, ensaios clínicos têm sugerido que a proteína Spike se liga no receptor da enzima conversora de angiotensina-2, o que desencadearia a ativação da via complemento e, por consequência, vasoconstrição e lesão endotelial. Por outro lado, proteínas do complemento ativariam os neutrófilos, que, por meio de armadilhas extracelulares de neutrófilos (sigla em inglês, NETs), ativariam a cascata de coagulação, o que, na soma dos eventos, poderia provocar trombose. Na situação pós-vacinal, os ensaios clínicos também têm sugerido que a patogênese está associada ao epítipo Spike, que induziria a liberação, pelas plaquetas, do PF4 (sigla em inglês, para *platelet factor 4*). O DNA viral e/ou seu capsídeo formariam um complexo PF4/poliânion, que induziria a formação de anticorpos anti-PF4 e, por

consequência, eventos pró-trombóticos. Estudos sugerem que tanto a trombocitopenia durante a infecção pelo Sars-Cov-2, quanto aquela pós-imunização poderiam ocorrer como resultado da ativação da coagulação ou por consequência de processo inflamatório provocado pela presença da própria proteína Spike, que geraria destruição plaquetária e dano endotelial sistêmico. Diante disso, faz-se necessário o diagnóstico diferencial principalmente com trombocitopenia induzida por heparina, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome do anticorpo antifosfolípido, coagulação intravascular disseminada e hemoglobinúria paroxística noturna. **Conclusão:** A compreensão cada vez maior da relação da proteína Spike com eventos de trombose e de trombocitopenia poderão promover a geração de exames laboratoriais que auxiliem o diagnóstico rápido e preciso desta emergência médica, seja no combate às consequências da infecção pelo vírus Sars-Cov-2, ou seja para prevenção de situações críticas pós-vacinação.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.836>

CORRELAÇÃO ENTRE APC RESISTENCE V X SNP RS6025 (FVL) E ASSOCIAÇÃO DE MUTAÇÕES DE GENES RELACIONADOS AO PAINEL DE TROMBOFILIA EM VOLUNTÁRIOS QUE TIVERAM COVID-19 E SEVERIDADE DA DOENÇA

DRC Silva ^{a,b}, DD Meira ^b, ASS Zetum ^b,
EN Vargas ^a, HN Silva ^a, LS Batista ^b,
VDP Ventorim ^b, HP Rosa ^c, MC Casotti ^b,
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

Introdução: A pandemia de COVID-19 despertou o interesse em estudos que investigaram as mutações do Fator V de Leiden (FVL) e a Protrombina (FII) em pacientes infectados por SARS-Cov-2. **Objetivo:** Avaliar a correlação entre o teste de Resistência à Proteína C Ativada (APCR) e o FVL por biologia molecular em voluntários que tiveram COVID-19 e possível associação dos SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) rs6025 (FVL) e rs1799963 (FII) com a severidade da doença. **Materiais e métodos:** Foram selecionados 226 pacientes (Covid Leve (60), moderado (65) e grave (101)), recrutados entre nov 2020 a dez 2021, seguindo as diretrizes da OMS. Critérios de seleção: sobreviventes de COVID-19 confirmados por RT-PCR, 18-65 anos, sem sintomas agudos há pelo menos 30 dias após infecção e não vacinados (considerando as 2 doses). Os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), responderam um questionário online e tiveram amostras de sangue coletadas. Os testes utilizados foram: resistência à proteína C ativada baseado em TTPA em

excesso de plasma reagente em FV (APC ResistenceV) (Hemo-sil) e os teste de genotipagem SNP rs6025 e SNPrs1799963 por PCR em tempo real com sondas TaqMan (Thermofisher). As correlações estatísticas foram realizadas por R spearman e as análises das variáveis categóricas foram feitas através de proporções e testes qui-quadrado ou exato de Fisher ($p < 0,05$). **Resultados:** Acorrelação entre o SNPrs6025 e o teste APC ResistenceV apresentaram um valor significativo de $p = 0,0068^{**}$. Entretanto, a presença das mutações foram consideradas não significativas entre os grupos Leve, Moderado e Grave, ou seja, a amostra indica independência entre a gravidade do Covid-19 e o SNP rs6025 e o teste APC ResistenceV individualmente ($p = >0,9999$ para FVL e $p = 0,8800$ para FII). **Discussão:** Diversos trabalhos abordam a correlação entre os ensaios plasmáticos funcionais (APCR) e a genotipagem do SNP rs6025. Este trabalho corrobora os estudos anteriores e exalta a maior viabilidade da implantação do ensaio funcional em maior quantidade de laboratórios clínicos. Em nossa coorte, não encontramos diferenças estatísticas significativas entre os grupos estudados, sugerindo que a mutação não foi um fator preditivo para a gravidade da doença. Uma possível explicação é a variação na composição das coortes estudadas, incluindo diferenças nas características sociodemográficas, anticoagulação profilática, e até mesmo a prevalência dos SNPs rs6025 e rs1799963 na população analisada. **Conclusão:** Nossos achados reforçam a correlação entre o SNP rs6025 e o teste que analisa o aumento da resistência à proteína C ativada plasmática, podendo o teste funcional ser uma alternativa viável na investigação de pacientes com histórico de trombofilia. Entretanto, não descartamos a necessidade da genotipagem, uma vez que resultados borderlines do teste funcional podem induzir a um erro de diagnóstico. Embora a mutação do FVL e FII não tenham sido um fator preditivo para a gravidade da doença, nosso estudo contribui para o entendimento da possível influência genética da trombofilia relacionada à severidade da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.837>

PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES NA FASE DE CONVALESCENÇA POR COVID-19 E ACOMPANHAMENTO POR ATÉ 6 MESES.

DRC Silva ^{a,b}, DD Meira ^b, ASS Zetum ^b,
EN Vargas ^a, HN Silva ^a, BL Silveira ^b,
VDP Ventorim ^b, HP Rosa ^c, LNR Alves ^b,
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

Introdução: A presença de anticorpos antifosfolípides (aPL) na COVID-19 foi relatada em pacientes com COVID-19 durante a

fase aguda. A detecção de aPL em pacientes com COVID-19 grave levanta questões sobre o papel desses anticorpos nos distúrbios de coagulação observados durante a infecção e sua permanência após o contágio. **Objetivo:** Associar a presença de aPL na fase de convalescença em voluntários que tiveram COVID-19 com o nível de severidade da doença na fase aguda e avaliar a permanência desses anticorpos por até 6 meses nos grupos Moderados (M) e Graves (G). **Materiais e métodos:** Foram recrutados 226 voluntários (nov. 2020 a dez. 2021), não vacinados, com RT-PCR positivo por pelo menos 30 dias. A coorte foi dividida em 3 grupos: Leve (L, 60), M (65) e G (101), conforme a OMS2. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), responderam um questionário e tiveram amostras de sangue coletadas. Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética (n° 37094020.6.0000.5060) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). A pesquisa de aPL incluiu as dosagens de anti-coagulante Lúpico (LAC) (Werfen), anticorpos anticardiolipina (aCL) IgG/IgM e anti β 2 glicoproteína I (a β 2GPI) IgG/IgM (Orgentec). Foram considerados positivos para aPL qualquer participante com um dos critérios para Síndrome Antifosfolípide (SAAF) dosados acima do cut-off. Os voluntários dos grupos M e G que positivaram foram reconvocados após 6 meses. Os resultados foram analisados pelo teste Qui-quadrado, o teste exato de Fisher e o teste de McNemar. ($p < 0,05$). **Resultados:** A presença de aPL na primeira convocação mostrou uma associação significativa com a gravidade da COVID-19 entre os grupos ($p < 0,05$). Dos que positivaram, 3 (5%) eram do grupo L, 12 (18,46%) do grupo M e 23 (22,77%) do grupo G. Dos 35 participantes que positivaram (G/M), 24 compareceram após 6 meses e 9 (37,5%) permaneceram positivos para aPL. Os resultados indicam uma associação significativa ($p < 0,05$) entre o tempo e a probabilidade de testar positivo ou negativo para aPL, o que pode indicar que a presença continuada ou ausência dos anticorpos não são apenas um evento aleatório, ou seja, a presença de aPL não se comportou como transitório em nossa coorte. **Discussão:** Vollmer et al. realizaram ensaios de aPL entre 3 e 6 meses após um primeiro teste LAC positivo em indivíduos pós-COVID-19. Nesse estudo, o LAC foi frequente na fase aguda, porém, normalizou após 6 meses, ao contrário do nosso estudo. Já com relação aos demais aPLs, 23,8% tiveram pelo menos um aPL positivo. A maioria desses pacientes testaram positivo para aPL no início da infecção e permaneceram positivos por pelo menos 12 semanas, sugerindo que a trombopatia relacionada a aPL na COVID-19 é uma forma primária da SAAF. Apesar desse resultado, estudos contestaram a relevância clínica de aPL positivo na COVID-19, contudo, não descartaram a hipótese desses pacientes possuírem maiores probabilidades de desenvolver trombose em uma nova reinfeção ou patologia. **Conclusão:** A infecção por COVID-19 está associada a distúrbios de coagulação e, neste estudo, foi observada a presença significativa de aPL no grupo grave. Apesar da importância de aPL na fase aguda da doença, poucos estudos se concentram no acompanhamento desses pacientes, destacando a importância de trabalhos nessa área.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.838>