

FATORES DESENCADEANTES DA TROMBOCITOPENIA IMUNE ASSOCIADA A INFECÇÃO POR SARS-CoV-2

Jordana Andrade ^{a*}, Nelson Ferreira Jácome Filho ^a, Guilherme Henrique Ribeiro Dos Santos ^a, Yuri Jorge Silva Souza ^a, Ariela Vieira Mauler ^a, Murillo de Sousa Pinto ^b.

^{a*} Curso de Medicina; Instituto de Ciências da Saúde do Centro Universitário Alfredo Nasser (ICS-UNIFAN). ^b Mestre em Assistência e Avaliação em Saúde; Instituto de Ciências da Saúde do Centro Universitário Alfredo Nasser (ICS- UNIFAN).

Palavras-Chave:

Mimetismo molecular autoimune;
COVID-19;
Trombocitopenia Imune.

RESUMO

A COVID-19 segue um curso leve na maioria dos casos, mas alguns pacientes podem apresentar complicações ocasionando múltiplos distúrbios sistêmicos de homeostase. A trombocitopenia foi encontrada como complicação da infecção pelo SARS-CoV-2 causada por uma diminuição na produção de plaquetas, pela formação de autoanticorpos e complexos imunes que destroem as plaquetas e pelo aumento do consumo de plaquetas secundário à lesão endotelial no pulmão, o que leva à formação de microtrombos, sendo este último responsável pela trombocitopenia trombótica. Associado a isso, também foi encontrada como consequência o desenvolvimento de trombocitopenia imune (TPI), que é um distúrbio autoimune causado por autoanticorpos e células T. O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura com o objetivo de verificar se a plaquetopenia na covid-19 ocorre pela indução de autoimunidade devido ao mimetismo molecular do vírus. Os estudos analisados apontam para o fato de haver plaquetopenia por TPI devido a mimetismo molecular do vírus com plaquetas gerando uma desregulação imunológica e destruição dos megacariócitos.

Keywords:

Autoimmune molecular mimicry;
COVID-19;
Immune Thrombocytopenia.

ABSTRACT

COVID-19 typically follows a mild course in most cases, but some patients may experience complications leading to multiple systemic disturbances in homeostasis. Thrombocytopenia has been identified as a complication of SARS-CoV-2 infection, caused by a decrease in platelet production, the formation of autoantibodies and immune complexes that destroy platelets, and increased platelet consumption secondary to endothelial injury in the lungs, which leads to the formation of microthrombi, the latter being responsible for thrombotic thrombocytopenia. Additionally, immune thrombocytopenia (ITP), an autoimmune disorder caused by autoantibodies and T cells, has also been found as a consequence. This study is an integrative literature review aimed at verifying whether thrombocytopenia in COVID-19 occurs due to the induction of autoimmunity resulting from the molecular mimicry of the virus. The analyzed studies indicate that thrombocytopenia due to ITP resulting from the molecular mimicry of the virus with platelets, generating an immunological dysregulation and destruction of megakaryocytes platelets, causing immunological dysregulation and destruction of megakaryocytes.

INTRODUÇÃO

O vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é o agente causador da doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Ainda é incerta a possibilidade do SARS-CoV-2 desencadear uma reação autoimune contra plaquetas e glóbulos vermelhos (Gruden et al., 2021). A COVID-19 segue um curso leve na maioria dos casos, mas alguns pacientes podem apresentar complicações pulmonares e desenvolver outras complicações, aumentando o risco de vida (Ghukasyan; Petrechko; Choi, 2023).

Concomitantemente, a trombocitopenia imune (TPI) é um distúrbio autoimune sem causa conhecida, caracterizado por uma contagem de plaquetas de ($<100 \times 10^9/L$) (Sun et al., 2020). É um achado frequente após ou durante muitas infecções virais, e quando se apresenta de forma leve e associada a linfopenia em um paciente com sinais e sintomas de uma doença infecciosa, levanta a suspeita de uma infecção viral (Raadsen et al., 2021).

Do mesmo modo, a TPI pode ser um mecanismo subjacente na COVID-19, uma vez que, as plaquetas têm papel ativo nas respostas imunológicas, interagem células do sistema imunológico inato e adaptativo, tem papel na patogênese de doenças imunomediadas e infecções e secretam substâncias que atuam na maturação de células dendríticas e células T (Semple; Italiano; Freedman, 2011).

Por conseguinte, os mecanismos de uma baixa contagem de plaquetas associada à COVID-19 foram propostos no estudo de Ahmed et al. (2021) em 3 categorias principais. Primeiro, o vírus causa uma diminuição na produção de plaquetas ao atacar a medula óssea e destruir células progenitoras por meio da ativação da tempestade de citocinas. Segundo, a destruição de plaquetas pode ser aumentada pela formação de autoanticorpos e complexos imunes, e terceiro, há aumento do consumo de plaquetas secundário à lesão endotelial no pulmão, o que leva à formação de microtrombos.

Entretanto, o mecanismo de trombocitopenia induzida por vírus não foi claramente elucidado, já que, os vírus não só podem causar uma diminuição na produção de plaquetas ao infectar megacariócitos, que respondem a infecção viral secretando altos níveis de interferon alfa e beta que reduzem a produção de plaquetas por sinalização autócrina (Hottz; Bozza; Bozza, 2018), como também, podem provocar a diminuição da maturação e ploidia de megacariócitos, diminuição da expressão do receptor de trombopoietina c-Mpl, infectar células-tronco hematopoiéticas e resultar em uma diminuição de células progenitoras e na indução de unidades formadoras de colônias de megacariócitos deficientes em crescimento, devido à produção desordenada de citocinas pelas células infectadas na medula óssea. (Assinger, 2014). Em seguida,

*ANDRADE, Jordana, 2025.

outra proposta para trombocitopenia induzida por vírus é pela destruição de plaquetas, onde os vírus interagem diretamente com as plaquetas ou reconhecem imunocomplexos de IgGs e antígenos virais (Rasizadeh et al., 2024).

É importante entender os mecanismos da TPI associada a infecção do SARS-cov-2 para abordar as preocupações em relação ao risco de pacientes com TPI prévia adquirirem COVID, e como manejar pacientes com COVID-19 e TPI secundária a infecção, porque a COVID-19 provavelmente se manterá por pelo menos alguns meses ou anos. Assim, o presente estudo tem como objetivo associar a infecção pelo SARS-COV-2 com a TPI avaliando a literatura disponível na tentativa de encontrar os possíveis mecanismos fisiológicos envolvidos neste processo.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada em 6 etapas: 1) escolha do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão(Souza; Silva; Carvalho, 2010).

Na primeira etapa, para formular a pergunta orientadora utilizou-se parcialmente da estratégia PICO: P: Problema, I: Interesse, Co: contexto(13). Desse modo, a seguinte questão central orientou o estudo: “a plaquetopenia na covid-19 ocorre pela indução de autoimunidade devido ao mimetismo molecular do vírus?”.

Para responder a esta pergunta, foi adotada uma abordagem analítica e integrativa de busca e análise de dados relevantes. Inicialmente, foi realizada a busca de artigos nas bases de dados eletrônicas Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed). Utilizou-se os termos de busca “SARS-COV-2”, “COVID”, “COVID-19”, “thrombocytopenia”, “immune”, combinadas com os operadores booleanos “AND” e “OR”, e o “NOT” para o termo “vaccine”. A busca foi realizada entre os meses de agosto e setembro do ano de 2024. Como critério de inclusão, limitou-se a artigos publicados nos anos de 2019 a 2024, que abordassem o tema pesquisado, escritos em língua inglesa, disponíveis eletronicamente de forma integral, classificados como resenha, revisão sistemática, metanálise e ensaios clínicos. Como critério de exclusão, artigos que não tiveram enfoque nos possíveis fatores desencadeantes da TPI associada a infecção por sars-cov-2 foram excluídos.

O levantamento inicial resultou em 62 artigos, que foram analisados por dois autores com base nos critérios estabelecidos. Desses, 9 artigos foram selecionados para leitura completa, dos

*ANDRADE, Jordana, 2025.

quais 3 foram excluídos por não atenderem aos critérios, resultando em 6 artigos para a análise final. A discussão considerou as implicações clínicas e limitações metodológicas dos estudos revisados. O resultado da busca podem ser visualizados no Quadro 1.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Quadro 01: Síntese das informações obtidas a partir dos artigos elegíveis na investigação de fatores associados a trombocitopenia Imune associada a infecção por SARS-COV-2.

Título	Autor/Ano	Objetivo e Metodologia	Resultados e Conclusões
Immune thrombocytopenia and COVID-19: Case report and review of literature.	Alonso-Beato <i>et al.</i> , 2021	Revisar e analisar os casos de púrpura trombocitopênica imune associada à COVID-19 relatados na literatura, com foco nas características clínicas, no curso da doença, e na resposta ao tratamento. Os dados coletados incluíram idade, sexo, momento do diagnóstico de TPI, contagem de plaquetas, manifestações hemorrágicas e resposta ao tratamento. Além disso, foi incluído na análise um caso específico de um paciente com lúpus e histórico de TPI.	Os autores sugerem que a TPI pode ocorrer em pacientes com COVID-19, inclusive em casos leves e em pessoas anteriormente saudáveis. O diagnóstico é crucial, especialmente devido ao risco de sangramento e ao uso frequente de anticoagulantes no tratamento da COVID-19. A COVID-19 parece desencadear TPI por mecanismos imunológicos, como mimetismo molecular e autoimunidade viral. É essencial uma abordagem cuidadosa para diagnosticar TPI e excluir outras causas de trombocitopenia.
Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review.	Bhattacharjee; Banerjee, 2020	Revisar sistematicamente a literatura para analisar as características clínicas, diagnósticos, parâmetros de hemograma, estratégias terapêuticas e resultados de pacientes com COVID-19 que desenvolveram púrpura trombocitopênica imune de novo, ou seja, sem histórico prévio da condição. Foi realizada uma análise aprofundada dos casos de TPI em pacientes com COVID-19, identificando padrões clínicos e terapêuticos relevantes,	O estudo revisa os casos de púrpura trombocitopênica imune TPI associados à COVID-19, destacando que essa condição ocorre mais frequentemente em pacientes idosos (>60 anos) e em casos moderados a graves de infecção. A TPI pode também se manifestar em pacientes assintomáticos ou durante o período pós-recuperação. A patogênese envolve múltiplos mecanismos, incluindo o mimetismo molecular, que ocorre quando o vírus induz

*ANDRADE, Jordana, 2025.

		considerando idade, sexo, gravidade da COVID-19, comorbidades, contagem de plaquetas, sintomas de TPI, tempo para recuperação e desfechos clínicos.	uma resposta autoimune através da geração de anticorpos que atacam as plaquetas. Além disso, a desregulação imunológica que inclui a destruição das plaquetas pelo sistema imunológico, inibição da produção de megacariócitos e resposta inflamatória sistêmica, pode provocar a trombocitopenia. O estudo enfatiza a necessidade de testes de COVID-19 em pacientes recém-diagnosticados com TPI e acompanhamento rigoroso devido ao risco de recaídas.
COVID-19 presenting with immune thrombocytopenia: A case report and review of the literature.	Murt <i>et al.</i> , 2021	O estudo relata um caso grave de trombocitopenia imune primária em um paciente de 41 anos com COVID-19, tratado com IVIG e favipiravir. Além do relato de caso, foi realizada uma revisão da literatura com 32 artigos, abrangendo 56 casos de trombocitopenia associada à COVID-19, totalizando 57 casos analisados. O foco foi nas características clínicas, manejo e desfechos em pacientes com TPI relacionada à infecção por SARS-CoV-2.	Os autores destacam que a trombocitopenia é um fator de mau prognóstico na COVID-19, mas pode ter diferentes causas. Em casos graves, a trombocitopenia associada à COVID-19 pode ser causada por invasão direta da medula óssea, liberação de citocinas que induzem linfocitose hemofagocítica, ou destruição autoimune de plaquetas no sangue periférico, como ocorre na TPI. A trombocitopenia associada à TPI pode ser menos severa e se desenvolver em diferentes estágios da doença.
COVID-19 Induced immune thrombocytopenic purpura; Immunopathogenesis and clinical implications	Bahadoram <i>et al.</i> , 2022	O texto aborda como a infecção pelo SARS-CoV-2 pode levar à trombocitopenia imune primária, detalhando os mecanismos imunológicos envolvidos. Os autores investigam as manifestações clínicas da TPI associada à COVID-19 e suas implicações no tratamento e manejo de pacientes. A revisão de evidências de outros estudos destaca a prevalência e os mecanismos patológicos da TPI em pacientes com COVID-19,	Os autores abordam a imunopatogênese da trombocitopenia imune (TPI) induzida pela COVID-19. Sugere-se que o vírus SARS-CoV-2 pode desencadear uma resposta imune que leva à destruição ou inibição da produção de plaquetas. A desregulação das células T, o mimetismo molecular de glicoproteínas da membrana plaquetária e a ativação do inflamassoma NLRP3 são apontados como mecanismos

*ANDRADE, Jordana, 2025.

		ênfatizando a necessidade de mais pesquisas para entender melhor essa condição e desenvolver tratamentos eficazes.	possíveis para o desenvolvimento da TPI. Os autores concluem que a infecção por SARS-CoV-2 desencadeia uma resposta imune significativa, implicando desregulação imunológica em ambas as condições, mas a compreensão completa da imunopatogênese ainda é insuficiente.
Severe Thrombocytopenia as a Manifestation of COVID-19 Infection.	Mocan <i>et al.</i>, 2022	Relatar dois casos clínicos raros de trombocitopenia grave associada à infecção por COVID-19, destacando o manejo terapêutico e a evolução clínica dos pacientes e avaliar o tratamento com corticosteróides imunossupressores, considerando o risco de complicações hemorrágicas e infecciosas. O autor apresentou um caso de TPI e um caso de coagulação intravascular disseminada (DIC). A análise explora como a gravidade da infecção por SARS-CoV-2 está associada ao desenvolvimento de trombocitopenia imune e trombocitopenia trombótica com maior prevalência nos casos graves.	A trombocitopenia é um biomarcador de mau prognóstico, associado à hipercoagulação e hiperinflamação em infecções virais. Os autores fazem uma distinção entre a trombocitopenia associada ao consumo de plaquetas e a trombocitopenia imune, tendo a última um desfecho clínico melhor que a primeira. O mecanismo da TPI envolve a destruição precoce de plaquetas pelo sistema imunológico, devido a anticorpos gerados contra proteínas das plaquetas. Além disso, ressalta-se que a COVID-19 pode provocar a recorrência de trombocitopenia em pacientes com histórico de doenças autoimunes.
Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series.	Mahévas <i>et al.</i>, 2020	O estudo visa caracterizar o curso clínico da trombocitopenia imune induzida pela COVID-19, analisando a apresentação clínica, desfechos e opções de tratamento em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Os autores investigaram a eficácia dos tratamentos e estabeleceram uma relação causal entre a infecção e a trombocitopenia. Os dados	Os autores afirmam que a TPI pode ser desencadeada por ou associada a muitos vírus, incluindo o vírus da hepatite C, o vírus da imunodeficiência humana, o citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr e outros como o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave-1 (SARS-CoV-1). A COVID-19, assim como outros vírus, pode causar tanto a púrpura

*ANDRADE, Jordana, 2025.

		foram coletados de registros clínicos, incluindo informações demográficas, sintomas da COVID-19, contagens de plaquetas, tratamentos e desfechos clínicos, visando fornecer evidências da indução de trombocitopenia imune pela infecção.	trombocitopênica idiopática (PTI) de forma temporária e resolutive quanto desencadear uma perda de tolerância imunológica, o que pode resultar em TPI persistente ou crônica. Para os autores o mecanismo causal exato da TPI permanece especulativo e precisa de mais estudos experimentais.
--	--	---	---

Fonte: Proprio autor, 2025,

De acordo com Alonso-Beato et al. (2021), o TPI pode ser desencadeado pelo COVID-19 por meio de mecanismos imunológicos, como mimetismo molecular e autoimunidade viral. Tal conclusão concorda com o encontrado por Bhattacharjee e Banerjee (2020), que concluíram que esse processo de mimetismo ocorre quando o vírus induz uma resposta autoimune através da geração de anticorpos que atacam as plaquetas.

Somado a isso, segundo Bhattacharjee e Banerjee (2020), também há uma desregulação imunológica que inclui a destruição das plaquetas pelo sistema imunológico, inibição da produção de megacariócitos e resposta inflamatória sistêmica, que pode provocar a trombocitopenia. O mesmo foi reforçado por Murt et al. (2021), que em situações severas, a trombocitopenia relacionada à COVID-19 pode resultar da invasão direta da medula óssea, da liberação de citocinas que promovem a linfocitose hemofagocítica, ou ainda da destruição autoimune das plaquetas na corrente sanguínea periférica.

Em concordância com esses dados, Bahadoram et al. (2022), concluíram que a infecção por SARS-CoV-2 desencadeia uma resposta imune significativa por meio da desregulação das células T, o mimetismo molecular de glicoproteínas da membrana plaquetária e a ativação do inflamassoma NLRP3. Esse dado também foi encontrado por Mocan et al. (2022), que concluiu que o desenvolvimento de TPI envolve a destruição precoce de plaquetas pelo sistema imunológico, devido a anticorpos gerados contra proteínas das plaquetas.

No entanto, para Mahévas et al. (2020), apesar de o quadro de TPI ter relação com diversos quadros virais, não só o vírus SARS-CoV-2, como o vírus da hepatite C, o vírus da imunodeficiência humana, o citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr e outros como o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave-1 (SARS-CoV-1), o mecanismo causal dessa complicação ainda não está elucidado fazendo-se necessário mais estudos experimentais para compreendê-lo.

*ANDRADE, Jordana, 2025.

CONCLUSÕES

A análise demonstra que a TPI associada a COVID-19 não possui a imunopatogênese muito bem elucidada. Nos estudos analisados nesta revisão foram encontradas relações entre a plaquetopenia por TPI devido a mimetismo molecular, desregulação imunológica e destruição dos megacariócitos. No entanto, os dados encontrados são insuficientes, o que torna necessário estudos experimentais adicionais sobre os aspectos imunopatológicos comuns da TPI provocada pelo SARS-COV-2 para uma completa compreensão do quadro.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores relatam que não há interesses conflitantes a declarar.

ORCID

Murillo de Sousa Pinto  <http://orcid.org/0000-0003-2325-1374>

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os autores declaram que todos os dados inerentes a pesquisa estão disponíveis no corpo do artigo.

*ANDRADE, Jordana, 2025.

REFERÊNCIAS

- AHMED, Nayab et al. Treatment of severe immune thrombocytopenic purpura associated with COVID-19. **The American Journal of Case Reports**, v. 22, p. e932557-1, 2021.
- ALHARBI, Mohammed Ghannam et al. COVID-19 associated with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. **Expert review of hematology**, v. 15, n. 2, p. 157-166, 2022.
- ALONSO-BEATO, R. et al. Immune thrombocytopenia and COVID-19: case report and review of literature. **Lupus**, v. 30, n. 9, p. 1515-1521, ago. 2021. DOI: 10.1177/09612033211021161.
- ASSINGER, Alice. Platelets and infection—an emerging role of platelets in viral infection. **Frontiers in immunology**, v. 5, p. 649, 2014.
- BAHADORAM, Mohammad et al. COVID-19-induced immune thrombocytopenic purpura; Immunopathogenesis and clinical implications. **Le infezioni in medicina**, v. 30, n. 1, p. 41, 2022.
- BHATTACHARJEE, S.; BANERJEE, M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a systematic review. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v. 2, n. 11, p. 2048-2058, 2020. DOI: 10.1007/s42399-020-00521-8.
- DE LIMA DANTAS, Hallana Laisa et al. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, n. 37, p. 334-345, 2022.
- FONSECA, Dennyson Leandro M. et al. Severe COVID-19 patients exhibit elevated levels of autoantibodies targeting cardiolipin and platelet glycoprotein with age: a systems biology approach. **npj Aging**, v. 9, n. 1, p. 21, 2023.
- GHUKASYAN, Hayk; PETRECHKO, Oksana; CHOI, Horyun. A case of COVID-19-induced immune thrombocytopenia (ITP) in an adult female: an under-recognized emerging phenomenon. **Cureus**, v. 15, n. 4, 2023.
- GRUDEN, Gabriella et al. Treatment with eltrombopag of severe immune thrombocytopenia and hemolytic anemia associated with COVID-19 pneumonia: a case report. **Therapeutic Advances in Hematology**, v. 12, p. 20406207211011353, 2021.
- GUSEV, Evgenii et al. SARS-CoV-2-specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 3, p. 1716, 2022.
- HOTTZ, Eugenio D.; BOZZA, Fernando A.; BOZZA, Patrícia T. Platelets in immune response to virus and immunopathology of viral infections. **Frontiers in medicine**, v. 5, p. 121, 2018.
- MAHÉVAS, M. et al. Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. **British Journal of Haematology**, v. 190, n. 4, p. e224-e229, ago. 2020. DOI: 10.1111/bjh.17024.
- MOCAN, Mihaela et al. Severe thrombocytopenia as a manifestation of COVID-19 infection.

*ANDRADE, Jordana, 2025.

Journal of Clinical Medicine, v. 11, n. 4, p. 1088, 2022.

MURT, Ahmet et al. COVID-19 presenting with immune thrombocytopenia: a case report and review of the literature. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 1, p. 43, 2021.

RAADSEN, Matthijs et al. Thrombocytopenia in virus infections. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 4, p. 877, 2021.

RASIZADEH, Reyhaneh et al. Viruses and thrombocytopenia. **Heliyon**, 2024.

SEMPLE, John W.; ITALIANO, Joseph E.; FREEDMAN, John. Platelets and the immune continuum. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 4, p. 264-274, 2011.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? How to do it?. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

SUN, Siyu et al. Platelet activation mechanisms and consequences of immune thrombocytopenia. **Cells**, v. 10, n. 12, p. 3386, 2021.

*ANDRADE, Jordana, 2025.