

**ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES
POLITRAUMATIZADOS****ANALYSIS OF THE CORRELATION OF INFLAMMATORY CYTOKINES AND DIC IN
POLYTRAUMATED PATIENTS****ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN DE CITOQUINAS INFLAMATORIAS Y DIC EN PACIENTES
POLITRAUMADOS**Eduardo de Sá Barbosa¹, Kerolayne de Melo Nogueira², Luan Kelves Miranda de Souza³

e26148

<https://doi.org/10.53612/recisatec.v2i6.148>

PUBLICADO: 06/2022

RESUMO

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é caracterizada pela ativação *in vivo* do sistema de coagulação, o que resulta na deposição intravascular de fibrina e sangramento excessivo. O paciente politraumatizado sofre de um quadro de inflamação sistêmica mediada por citocinas inflamatórias. Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho é relacionar as citocinas inflamatórias com o quadro de coagulação intravascular disseminada em pacientes politraumatizados. A revisão de literatura foi realizada a partir do levantamento de artigos científicos encontrados nas principais plataformas de busca de artigos científicos: *ScienceDirect*, PubMed, SciELO e BIREME, no período de março de 2021 a março de 2022, usando os descritores: traumatismo múltiplo; Citocinas; Coagulação Intravascular Disseminada. A resposta inflamatória sistêmica, por estar associada à CIVD onde as citocinas e quimiocinas atuam como mediadores-chave. Há ampla evidência de que há considerável *cross-talk* entre ativação inflamatória e atividade hemostática. Essa interação é bidirecional, de modo que a inflamação não apenas leva à ativação da coagulação, mas ativa as proteases de coagulação também regulam de forma importante a inflamação. Mudanças nas concentrações das citocinas G-SCF, Gro- α , IL-6, IL-8, IL-10 e MCP-1 correlacionaram-se com gravidade do quadro de pacientes politraumatizados sugerindo que essas citocinas podem estar desempenhando papéis protetores na imunopatogênese de pacientes politraumatizados, sendo assim, todas essas citocinas podem ser potenciais biomarcadores confiáveis para predizendo o desenvolvimento da síndrome de CIVD em pacientes com politraumatismo.

PALAVRAS-CHAVE: Traumatismo múltiplo. Citocinas. Coagulação Intravascular Disseminada.**ABSTRACT**

Disseminated intravascular coagulation (CIVD) is characterized by in vivo activation of the coagulation system, which results in intravascular deposition of fibrin and excessive bleeding. The polytraumatized patient suffers from systemic inflammation mediated by inflammatory cytokines. In this context, the objective of the present study is to relate inflammatory cytokines with the condition of disseminated intravascular coagulation in polytraumatized patients. The literature review was carried out from the survey of scientific articles found in the main search platforms for scientific articles: ScienceDirect, PubMed, SciELO and BIREME, from March 2021 to March 2022, using the descriptors: multiple trauma; cytokines; Disseminated Intravascular Coagulation. The systemic inflammatory response may be associated with DIC where cytokines and chemokines act as key mediators. There is ample evidence that there is considerable cross-talk between inflammatory activation and hemostatic activity. This interaction is bidirectional, so inflammation not only leads to activation of clotting, but activates clotting proteases that also importantly regulate inflammation. Changes in the concentrations of the cytokines G-SCF, Gro- α , IL-6, IL-8, IL-10 and MCP-1 correlated with the severity of the condition of

¹ Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí/ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – FAHESP/IESVAP.

² Laboratório de Estudos da Fisiologia Farmacologia Gastrointestinal – LEFFAG - Universidade Federal do Ceará (UFC).

³ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba - IESVAP



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS
Eduardo de Sá Barbosa, Kerolayne de Melo Nogueira, Luan Kelves Miranda de Souza

polytraumatized patients, suggesting that these cytokines may be playing protective roles in the immunopathogenesis of polytraumatized patients, thus all these cytokines may be potential reliable biomarkers for predicting the development of CVID syndrome in patients with polytrauma.

KEYWORDS: *Multiple trauma. Cytokines. Disseminated Intravascular Coagulation.*

RESUMEN

La coagulación intravascular diseminada (IVC) se caracteriza por la activación in vivo del sistema de coagulación, lo que resulta en la deposición intravascular de fibrina y sangrado excesivo. El paciente politraumatizado padece un cuadro de inflamación sistémica mediada por citoquinas inflamatorias. En este contexto, el objetivo de este estudio es relacionar las citoquinas inflamatorias con la coagulación intravascular diseminada en pacientes politraumatizados. La revisión de la literatura se realizó a partir de la encuesta de artículos científicos encontrados en las principales plataformas para la búsqueda de artículos científicos: ScienceDirect, PubMed, SciELO y BIREME, de marzo de 2021 a marzo de 2022, utilizando los descriptores: trauma múltiple; Citoquinas; Coagulación intravascular diseminada. La respuesta inflamatoria sistémica, porque se asocia con DCI donde las citoquinas y quimioquinas actúan como mediadores clave. Existe amplia evidencia de que existe una considerable diafonía entre la activación inflamatoria y la actividad hemostática. Esta interacción es bidireccional, por lo que la inflamación no solo conduce a la activación de la coagulación, sino que activa las proteasas de coagulación que también regulan significativamente la inflamación. Los cambios en las concentraciones de citoquinas G-SCF, Gro- α , IL-6, IL-8, IL-10 y MCP-1 se correlacionaron con la gravedad de la condición de los pacientes politraumatizados, lo que sugiere que estas citoquinas pueden estar desempeñando funciones protectoras en la inmunopatogénesis de pacientes politraumatizados, por lo que todas estas citoquinas pueden ser biomarcadores confiables potenciales para predecir el desarrollo del síndrome CVID en pacientes con politraumatismos.

PALABRAS CLAVE: *Trauma múltiple. Citoquinas. Coagulación intravascular diseminada.*

INTRODUÇÃO

O trauma pode ser conceituado como um conjunto de perturbações ou lesões em qualquer tecido, órgão ou parte do corpo ocasionadas de maneira súbita. Já o traumatismo é caracterizado por uma força energética externa de origem e extensão variada que lesionam o corpo e podem ocasionar tanto alterações estruturais quanto fisiológicas e ainda múltiplas danos. Nesse contexto, os acidentes de trânsito são um dos principais causadores de traumas, responsáveis por mais de 1,25 milhão de mortes por ano, configurando a principal causa de morte na faixa etária entre 15 e 29 anos, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil, o trauma representa um dos problemas mais importantes de saúde pública, tendo como preferência à população jovem e sadia, possuindo como letalidade uma média de 120.000 vidas por ano, em mais de 70% dos casos (DE ALMELIDA *et al.*, 2016; VAN BREUGEL *et al.*, 2020).

Um dos tipos de trauma é o politraumatismo, que é caracterizado quando o indivíduo é acometido por múltiplas lesões instantaneamente, onde ocorre uma troca de energia entre os tecidos e o meio. Um dos principais problemas associado aos traumas são os processos de coagulação disseminados. Cita-se, por exemplo, a coagulação intravascular disseminada (CIVD), que é caracterizada pela ativação *in vivo* do sistema de coagulação, o que resulta na deposição intravascular de fibrina e sangramento excessivo. A CIVD é uma complicação hemostática grave do



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS
Eduardo de Sá Barbosa, Kerolayne de Melo Nogueira, Luan Kelves Miranda de Souza

trauma, podendo ser claramente distinguida da resposta hemostática fisiológica ao trauma usando marcadores moleculares coagulofibrinolíticos (JOHANSSON *et al.*, 2011; GANDO; LEVI; TOH, 2016; LEVI *et al.*, 2020)

Ademais, a hemostasia fisiológica às lesões é semelhante em todos os tipos de trauma, sem exceção. Além disso, pode-se mencionar que existe um considerável aumento de citocinas pró-inflamatórias circulantes em pacientes politraumatizados. Acredita-se que essa condição possa contribuir para uma CIVD. Sabe-se também que, os níveis elevados de citocinas podem promover a ativação da coagulação, através de respostas mediadas por fatores teciduais e supressão da via anticoagulante, por exemplo (GANDO *et al.*, 2020).

Nas fases iniciais após a lesão, o dano tecidual causado por contusões, lacerações, hipóxia ou hipotensão induz uma resposta inflamatória local e sistêmica com o intuito de estimular a resposta imunológica, bem como os mecanismos de reparo (KEEL; TRENTZ 2005). Nesse sentido, os Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs), levam à ativação do sistema imunológico e ao desenvolvimento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). Além disso, a reperfusão leva a um aumento significativo de espécies reativas de oxigênio (EROs), e estas podem contribuir para uma maior ativação da resposta imunológica. Dependendo da gravidade da agressão e do estado imunológico dos pacientes, a resposta pós-traumática muitas vezes leva à liberação exacerbada de mediadores inflamatórios, principalmente citocinas pró-inflamatórias, que lesam consideravelmente os tecidos. Essa supressão contrarreguladora de diferentes funções imunes celulares e humorais foi denominada de síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (CARS) (IBA *et al.*, 2019).

Pesquisas na última década sugeriram um papel importante das citocinas pró e anti-inflamatórias no desenvolvimento da SIRS. As citocinas são moléculas sinalizadoras do sistema imunológico, que são secretadas pelas diferentes células desse sistema. Outras células, como as células endoteliais, também são capazes de produzir citocinas para interagir com o sistema imunológico. Na resposta imune aguda, a citocina fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina (IL)-1 β são as principais citocinas secretadas (WADA *et al.*, 2020).

Estes moduladores inflamatórios induzem uma resposta imune secundária, onde IL-6 e a citocina anti-inflamatória IL-10 são liberados. Pacientes com inflamação sistêmica mostraram níveis séricos elevados de TNF- α , IL-1 β ou IL-8, enquanto a IL-6 foi correlacionada com o escore de gravidade da lesão, incidência de falência múltipla de órgãos, sepse e prognóstico de sobrevivência (VOLPIN *et al.*, 2014; DEKKER; KRIJNEN; SCHIPPER; 2016; GUIASOLA *et al.*, 2018). Portanto, o indivíduo politraumatizado pode evoluir para coagulopatias a nível sistêmico como a coagulação intravascular disseminada (CIVD). Nesse contexto, o objetivo do referido trabalho é analisar a relação de citocinas inflamatórias com o quadro de coagulação intravascular disseminada em pacientes politraumatizados.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS
Eduardo de Sá Barbosa, Kerolayne de Melo Nogueira, Luan Kelves Miranda de Souza

METODOLOGIA

Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem exploratória e descritiva, com realização de interpretação e análise dos elementos obtidos. A pesquisa foi realizada a partir do levantamento de artigos científicos encontrados nas principais plataformas de busca de artigos científicos: *ScienceDirect*, PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), e Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED) (DE MELO *et al.*, 2022).

Usando os descritores presentes em Ciências da Saúde (DeCS) que são: Traumatismo múltiplo (politraumatismo); Citocinas; Coagulação Intravascular Disseminada. Os termos foram pesquisados de forma isolada e/ou combinados em português e inglês junto ao operador Booleano "e", "and" em todas as bases, eventualmente associando os termos com o uso de aspas (""). Tendo em vista a necessidade de realizar uma busca mais ampla, tais palavras-chave e o operador Booleano foram sempre utilizados no campo de busca relacionado ao resumo. Esses descritores foram combinados com o intuito de encontrar o maior número possível de publicações adequadas para a revisão. A revisão foi realizada entre março de 2021 e março de 2022.

Para a coleta dos artigos, foram usados os limitadores de pesquisa foram escolhidos (*free full text, 10 years, humans*) para especificar os resultados e assim coletar informações pertinentes para fundamentação do tema em questão. Assim, na primeira pesquisa foram encontrados 4071 artigos na Busca I, após aplicar os filtros na Busca II, a pesquisa retornou 535 artigos e desses foram selecionados 10 artigos para a revisão sistemática. Na base de dados SCIELO, não foi encontrado nenhum artigo que se encaixasse nos critérios de inclusão. Após a seleção, foi feita a leitura minuciosa dos títulos, palavras-chave e resumos de todas as publicações resultantes da averiguação feita pela estratégia de busca, com o objetivo de analisar os textos adequados aos critérios de inclusão e filtros previamente estabelecidos. Com isso, foi realizada a leitura integral de todos os 10 artigos selecionados. Na última fase, os artigos foram analisados e discutidos para assim extrair todas as informações que eram pertinentes a pesquisa para formulação do trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1: Distribuição dos dados da pesquisa em relação aos resultados e tipo de artigo.

<p>FECHER, Alison <i>et al.</i> <i>The Pathophysiology and Management of Hemorrhagic Shock in the Polytrauma Patient. Journal of clinical medicine</i>, v. 10, n. 20, p. 4793, 2021.</p>	<p>Distúrbios de hemostasia são detectáveis em aproximadamente 25-56% dos pacientes politraumatizados antes de iniciar a reanimação. Ocorrem profundas alterações da hemostasia no paciente politraumatizado tais como: danos sistêmicos ao endotélio, depleção de fibrinogênio, disfunção do Fator de von Willebrand, ou distúrbios de fibrinólise, incluindo hiperfibrinólise fulminante e desligamento fibrinolítico.</p>	<p>Revisão bibliográfica.</p>
--	--	-------------------------------

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS
Eduardo de Sá Barbosa, Kerolayne de Melo Nogueira, Luan Kelves Miranda de Souza

<p>GUISASOLA, Maria Concepción <i>et al.</i> <i>An overview of cytokines and heat shock response in polytraumatized patients. Cell stress and chaperones</i>, v. 23, n. 4, p. 483-489, 2018.</p>	<p>As citocinas pró-inflamatórias também ativam a cascata de coagulação ao longo da via clássica e do sistema de coagulação intrínseco. Na fase inicial, a formação aprimorada de trombina aumenta a clivagem do fibrinogênio e reduz a polimerização dos monômeros de fibrina para formar coágulos de fibrina estáveis (hipercoagulabilidade), razão pela qual a depleção do fibrinogênio é observada. Nas horas seguintes, na presença de hipoperfusão tecidual e geração significativa de trombina, pela qual a trombina não é mais utilizada para geração de fibrina, mas para produzir proteína C ativada e anticoagulação sistêmica precoce. Uma vez que menos trombina está disponível para clivar o fibrinogênio, níveis mais altos de fibrinogênio são detectados no plasma.</p>	<p>Revisão bibliográfica.</p>
<p>VOLPIN, Gershon <i>et al.</i> <i>Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGFβ) As potential biomarkers of systemic inflammatory response in patients. International orthopaedics</i>, v. 38, n. 6, p. 1303-1309, 2014.</p>	<p>Com base nos achados deste estudo ocorre um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias IL-6, TGFβ e IL-8, com os níveis mais altos em pacientes gravemente feridos em comparação com níveis baixos significativos de IL-4 em todos os pacientes feridos, sugere-se que níveis séricos elevados dessas citocinas podem ser usados como potenciais biomarcadores confiáveis para predizendo o desenvolvimento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) em pacientes com politraumatismo.</p>	<p>Estudo clínico</p>
<p>ADELBORG, Kasper; LARSEN, Julie B.; HVAS, Anne-Mette. <i>Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. British Journal of Haematology</i>, v. 192, n. 5, p. 803-818, 2021.</p>	<p>Apesar dos recentes avanços na compreensão da patogênese da CIVD, o prognóstico dos pacientes com CIVD permanece sombrio. A doença permanece difícil de diagnosticar precocemente em seu curso antes do desenvolvimento de falência de órgãos, formação universal de microtrombos e sangramentos.</p>	<p>Revisão de literatura</p>
<p>VOGEL, Mona <i>et al.</i> <i>Distinct dynamics of stem and progenitor cells in blood of polytraumatized patients. Shock (Augusta, Ga.)</i>, v. 51, n. 4, p. 430, 2019.</p>	<p>Mudanças nas concentrações das citocinas G-SCF, Gro-α, IL-6, IL-8, IL-10 e MCP-1 correlacionaram-se com gravidade do quadro de pacientes politraumatizados. Tanto a IL-8 quanto a IL-6 também aumentaram significativamente em 24 h, MCP-1 até 48 h. IL-8 e G-CSF são ambos conhecidos além de seu papel na inflamação também por seu papel na indução de migração e mobilização de células-tronco e progenitoras</p>	<p>Estudo clínico</p>

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS
Eduardo de Sá Barbosa, Kerolayne de Melo Nogueira, Luan Kelves Miranda de Souza

<p>DEKKER, Anne-Britt E.; KRIJNEN, Pieta; SCHIPPER, Inger B. <i>Predictive value of cytokines for developing complications after polytrauma. World journal of critical care medicine</i>, v. 5, n. 3, p. 187, 2016.</p>	<p>De acordo com a revisão atual, os padrões de secreção de citocinas são diferentes para pacientes que desenvolvem complicações, em comparação com pacientes com curso pós-traumático sem intercorrências. Algumas dessas citocinas, como IL-6, IL-8 e IL-10, parecem ter valor na predição de efeitos deletérios secundários após trauma. O monitoramento cuidadoso dessas citocinas poderia direcionar os médicos para a terapia apropriada de pacientes de “alto risco”, reduzindo assim a morbidade e mortalidade após politrauma.</p>	<p>Revisão bibliográfica</p>
<p>KHURANA, Surbhi <i>et al.</i> <i>Crosstalk between T Helper Cell Subsets and Their Roles in Immunopathogenesis and Outcome of Polytrauma Patients. Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine</i>, v. 24, n. 11, p. 1037, 2020.</p>	<p>Aumento dos níveis de IL-6 e IL-10 no soro de pacientes politraumatizados que evoluíram com complicações e naqueles que evoluíram para óbito. Tanto Th-9 quanto Tregs secretam IL-10, e células Th-1, Th-2, Th-17 e Th-22 foram relatadas como secretando IL-6 e IL-10. Foi encontrada uma correlação da resposta de IL-6 e IL-10 no trauma com gravidade e mortalidade da lesão, nas primeiras 24 horas.⁴⁵ Vários outros estudos também mostraram o papel da IL-6 no diagnóstico precoce de complicações pós-trauma.</p>	<p>Estudo clínico</p>
<p>APAGEORGIU, Chrysoula <i>et al.</i> <i>Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis</i>, v. 24, n. 9_suppl, p. 8S-28S, 2018.</p>	<p>A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é uma síndrome com risco de vida caracterizada pela ativação disseminada e muitas vezes descontrolada da coagulação. Esta síndrome está associada a um alto risco de trombose macro e microvascular e coagulopatia de consumo progressivo, o que leva a um risco aumentado de sangramento. Diversas condições patológicas podem desencadear CIVD como: sepse, câncer, trauma e calamidade obstétrica. A prevalência de CIVD depende do contexto de internação e é maior em pacientes graves internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Nesse subconjunto de pacientes, a prevalência de CIVD varia de 8,5% a 34%, dependendo dos diagnósticos subjacentes.</p>	<p>Estudo clínico</p>
<p>LEVI, Marcel; SIVAPALARATNAM, Suthesh. <i>Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. Expert review of hematology</i>, v. 11, n. 8, p. 663-672, 2018.</p>	<p>Nos últimos anos, uma compreensão muito melhor dos caminhos subjacentes que levam à coagulopatia da CIVD foram identificados, incluindo fatores teciduais dependentes para o início da coagulação, interação aumentada da parede do vaso plaquetário, perda de função anticoagulante e a interação bidirecional entre inflamação e coagulação.</p>	<p>Revisão bibliográfica</p>



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS
Eduardo de Sá Barbosa, Kerolayne de Melo Nogueira, Luan Kelves Miranda de Souza

<p>GANDO, S. <i>et al.</i> A multicenter prospective validation study on disseminated intravascular coagulation in trauma-induced coagulopathy. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i>, v. 18, n. 9, p. 2232-2244, 2020.</p>	<p>Este estudo mostrou que DIC e TIC provocam as mesmas respostas coagulofibrinolíticas em pacientes com trauma grave. Os pacientes com DIC e TIC apresentaram aumento da geração de trombina, controles insuficientes de anticoagulação, lesão endotelial e aumento da fibrinólise seguido de elevação do PAI-1, levando à coagulopatia de consumo imediatamente após a apresentação ao pronto-socorro. A coagulopatia de consumo e o aumento da fibrinólise podem explicar a alta frequência de transfusão maciça em pacientes com CIVD.</p>	<p>Estudo transversal descritivo prospectivo multicêntrico</p>
--	--	--

Atualmente, a morte decorrente de traumatismos é, sem dúvida, um problema de saúde pública mundial. As vítimas de acidentes politraumatizadas, que geralmente estão em um estado mais grave, apresentam sangramento maciço, que estão diretamente relacionados a alterações hematológicas, mais especificamente no processo de coagulação. Na maioria das vezes, esse sangramento, se não for revertido, pode levar, inevitavelmente, o paciente traumatizado até a morte (VAN BREUGEL *et al.*, 2020).

Nesse contexto, pode-se mencionar a coagulação intravascular disseminada (CIVD), que é classificada como uma síndrome adquirida, que apresenta uma ativação difusa da coagulação no espaço intravascular, favorecendo à formação e deposição de fibrina na microvasculatura. Com isso, pode-se mencionar que o politrauma grave está frequentemente relacionado à CIVD, bem como na liberação de fosfolípidios tissulares na circulação, hemólise e consequente lesão no endotélio vascular, o que pode contribuir para uma ativação sistêmica da coagulação, resultando, por consequência, na disfunção de múltiplos órgãos (ADELBORG; LARSEN, 2021; FECHER *et al.*, 2021).

Os distúrbios associados a hemostasia são detectáveis em aproximadamente 25-56% dos pacientes politraumatizados antes de iniciar a reanimação. Sabe-se que, ocorrem profundas alterações no paciente politraumatizado tais como: danos sistêmicos ao endotélio, depleção de fibrinogênio, disfunção do Fator de von Willebrand (vWF), hiperfibrinólise fulminante e desligamento fibrinolítico. Entretanto, em circunstâncias fisiológicas normais, a superfície endotelial aumenta o efeito das proteínas anticoagulantes endógenas antitrombina e proteína C. O heparan sulfato no glicocálice potencializa o efeito inibitório da antitrombina sobre a trombina. O receptor da proteína C endotelial e trombomodulina são expressos na superfície da célula endotelial em repouso e são necessários para a ativação da proteína C. No entanto, traumas ou estímulos inflamatórios levam à ativação ou dano endotelial com consequente aumento da permeabilidade vascular. Isso expõe ativadores subendoteliais, como Fator Tecidual (FT) e colágeno, ao sangue (FECHER *et al.*, 2021; WU *et al.*, 2020; LUPU; KINASEWITZ; DORMER, 2020).



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS
Eduardo de Sá Barbosa, Kerolayne de Melo Nogueira, Luan Kelves Miranda de Souza

As proteínas anticoagulantes também podem diminuir devido ao extravasamento através do endotélio permeável. Além disso, após ativação ou dano endotelial, glicocálice e proteínas de superfície são clivadas das células endoteliais por proteases e liberadas na circulação e, assim, o endotélio perde suas propriedades anticoagulantes. Níveis plasmáticos elevados de proteínas endoteliais, incluindo trombosmodulina solúvel, sindecana-1 e heparan sulfato, estão relacionados a distúrbios de coagulação e aumento da mortalidade na sepse. Além disso, os níveis plasmáticos de antitrombina, proteína C e proteína S diminuem devido ao consumo, diminuição da síntese hepática e degradação pela elastase de neutrófilos. Da mesma forma, a coagulação pode aumentar a resposta inflamatória tanto pela liberação de mediadores das plaquetas e pela ativação de células inflamatórias promovendo interações célula-célula que levam a exacerbação das respostas inflamatórias (APAGEORGIUO *et al.*, 2018; LEVI *et al.*, 2018; WU *et al.*, 2020; STOKOL, 2020).

Com isso, a resposta inflamatória sistêmica, que acompanha a maioria das condições subjacentes conhecidas por estar associada à coagulação, é um fator crucial na patogênese da CIVD, no qual citocinas e quimiocinas atuam como mediadores-chave para esse processo. Há ampla evidência de que há considerável *cross-talk* entre ativação inflamatória e atividade hemostática. Essa interação é bidirecional, de modo que a inflamação não apenas leva à ativação da coagulação, como também ativa as proteases de coagulação, que regulam de forma direta e indireta a inflamação. Em alguns casos, como na infecção grave ou sepse, a ativação sistêmica da inflamação e coagulação podem se manifestar de forma órgão-específica, o que pode ser relevante para a disfunção orgânica subsequente (VOLPIN *et al.*, 2014; GUIASOLA *et al.*, 2018; VOGEL *et al.*, 2019).

O principal iniciador da ativação do fator de coagulação na CIVD é o FT mesmo com pequenos estímulos experimentais, como a infusão sistêmica de lipopolissacarídeo (LPS) de baixa dose em seres humanos saudáveis, podem causar um aumento de mais de 100 vezes nos níveis de mRNA do fator tecidual em células mononucleares circulantes resultando na ativação e geração de trombina. A geração excessiva de trombina desencadeada pela superexpressão do FT relacionada ao processo da doença subjacente e ativação plaquetária por vias anticoagulantes naturais defeituosas, incluindo inibidor da via do fator tecidual (TFPI), antitrombina (AT) e proteína C (PC) além de degradação insuficiente da fibrina devido a fibrinólise prejudicada ou degradação exagerada da fibrina e do fibrinogênio por ativação concomitante do processo inflamatório (KHURANA *et al.*, 2020).

Na fisiopatologia da CIVD é observado a formação de fibrina acompanhada pela ativação da fibrinólise, cuja extensão depende do Inibidor do Ativador do Plasminogênio tipo 1 (PAI-1), do inibidor de fibrinólise ativável pela trombina (TAFI) e de outros fatores relacionados à doença subjacente e à capacidade dos mecanismos reguladores. Se não for adequadamente neutralizada pela fibrinólise, a deposição de fibrina pode causar obstrução difusa da microvasculatura. Além disso, a expressão de FT em monócitos e células endoteliais é induzida por mediadores inflamatórios, predominantemente por mecanismos transcricionais. Com isso, a superexpressão de FT por monócitos ativados e células endoteliais desencadeiam a ativação da coagulação. Ademais, micropartículas fosfolipídicas (MPs)

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS
Eduardo de Sá Barbosa, Kerolayne de Melo Nogueira, Luan Kelves Miranda de Souza

originárias de monócitos ativos e complexos plaquetas-monócitos são outra fonte de FT. O aumento da exposição de superfícies fosfolipídicas carregadas negativamente facilita ainda mais a montagem de protrombinase (fator Xa [FXa]/FVa/fosfolipídios/Ca⁺⁺) e tenase intrínseca (FIXa/FVIIIa/fosfolipídios/Ca⁺⁺) levando à propagação da geração de trombina (GUISASOLA et al., 2018; GANDO et al., 2020).

Nesse contexto, as superfícies pró-coagulantes da membrana celular, ricas em fosfatidilserina, são fornecidas pela exteriorização do folheto interno das membranas celulares na ativação e apoptose. Com isso, a trombina ativa as plaquetas, levando à translocação da P-selectina e a subsequente regulação positiva da expressão de TF. Isto indica que a P-selectina pode desempenhar um papel significativo na iniciação da geração de trombina em CIVD. No entanto, a P-selectina está positivamente correlacionada com a pontuação CIVD, consumo de fibrinogênio, fibrinólise, marcadores de ativação de trombina e inibidor do fator tissular (YAMAMOTO et al., 2021).

As interações complexas entre as vias inflamatórias e de coagulação são bem descritas na literatura uma vez que a inflamação está associada à elevação reativa de fibrinogênio e proteína C-reativa, que aumenta PAI-1 e promove a formação de fator tecidual levando a fibrinólise e desencadeando coagulopatias. Outras citocinas inflamatórias também modulam o processo de coagulação, cita-se, por exemplo, o TNF- α , que diminui a trombomodulina e inativa a proteína C, favorecendo a ocorrência de eventos pró-coagulantes. A IL-6, outra citocina, libera o ligante CD40, que induz o fator tecidual, resultando na ativação da via de coagulação, e também aumenta a liberação de mais citocinas inflamatórias. A IL-6 também aumenta a exposição da P-selectina na superfície plaquetária e inibe a atividade da ADAMTS13 (enzima que regula o funcionamento do vWF) de converter multímeros de Fator de von Willebrandem em formas menores e menos trombogênicas. Essa tempestade de citocinas propicia a instalação de um estado pró-coagulante (BEDET et al., 2018).

A coagulopatia, por sua vez, exacerba a inflamação. O fator Xa, a trombina e o complexo fator tecidual-fator VIIa podem dar origem a um estado pró-inflamatório. A trombina, em particular, pode induzir a produção de IL-6 nas células endoteliais. O complexo tecido-fator VIIa induz a maior expressão de histocompatibilidade do antígeno-II em macrófagos. Já as plaquetas ativadas também podem liberar o ligante CD40, exacerbando a quantidade de citocinas inflamatórias. Em contraste, a proteína C ativada e a antitrombina-III têm efeitos anti-inflamatórios em células mononucleares e granulócitos, separados de sua atividade anticoagulante. No entanto, os níveis de ambos estão diminuídos em estados inflamatórios, tanto a endotoxina, IL-1 β e TNF- α regulam negativamente a trombomodulina e o receptor de proteína C das células endoteliais, diminuindo assim a geração de proteína C ativada e suprimindo suas propriedades anti-inflamatórias. Essa interação de inflamação e coagulação acaba por causar CIVD grave (LEVI et al., 2019; ITO et al., 2019).

Nas primeiras horas, após o trauma as citocinas pró-inflamatórias ativam o recrutamento e a atividade fagocitária dos leucócitos polimorfonucleares (PMNLs), a primeira linha de defesa imunológica, e estimulam os PMNLs a liberarem espécies reativas de oxigênio. Ocorre um aumento



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS
Eduardo de Sá Barbosa, Kerolayne de Melo Nogueira, Luan Kelves Miranda de Souza

na produção de granulócitos e sua liberação para o sangue periférico, bem como uma redução na apoptose de PMNL que resulta em leucocitose durante a SIRS, independentemente da presença de sepse. Foi demonstrado que 92% dos pacientes com lesões graves desenvolvem uma resposta SIRS durante a 1ª semana de internação e que esta leucocitose não está correlacionada com a possível presença de bacteremia. O principal efeito da IL-6 é induzir a síntese de proteínas de fase aguda no fígado, como a proteína C-reativa (PCR). Níveis aumentados de PCR são aparentes 8 h após o trauma e os valores máximos geralmente são alcançados em 48 h. A diminuição da PCR é paralela à resolução do estímulo que a originou, enquanto a persistência de um nível elevado de PCR indica que o processo inflamatório persiste. A concentração de PCR geralmente é maior do que o normal na admissão ao pronto-socorro e aumenta gradativamente até atingir valores de pico em 48 h (PATEL *et al.*, 2019; GANDO *et al.*, 2019).

O grau de envolvimento das diferentes citocinas no curso clínico de pacientes politraumatizados é bastante dispar. Neste, há um fator de viés resultante da meia-vida de cada citocina, do tempo de seu pico de produção e do tempo em que as amostras de sangue são colhidas em cada estudo. TNF- α e IL-1 β são considerados citocinas pró-inflamatórias hiperagudas com efeitos 1-2 h após o politrauma, enquanto a IL-8 quanto a IL-6 são citocinas subagudas, com picos entre 1 e 4 h após a agressão e, posteriormente, mantém os níveis sustentados, o que as tornam mais facilmente detectáveis quando comparadas ao TNF- α e a IL-1 β . O TNF- α tem meia-vida no plasma curta de 14-18 min, picos em 1 ou 2 h sendo fundamentais na ativação da SIRS, podendo diminuir seus níveis significativamente entre 4 e 6 horas (KANY; VOLLRATH; RELJA, 2019; JIANG *et al.*, 2022).

A maioria dos estudos sobre TNF- α disponíveis em pacientes com múltiplas lesões, se concentram na evolução clínica de pacientes com choque séptico secundário a patologia abdominal internados em unidades de terapia intensiva. Por sua vez, a IL-1 β atua induzindo febre, hipotensão, adesão de células endoteliais pró-coagulante e quimiotaxia de PMNs e macrófagos, e atua sinergicamente com o TNF- α . A meia-vida da IL-1 β é de aproximadamente 10 minutos, o que torna sua detecção após o trauma mais improvável. Portanto, os problemas pré-analíticos para IL-1 β são semelhantes aos do TNF- α (VOLPIN, 2014; LEVI; SIVAPALARATNAM, 2018; VOGEL 2019).

Em contrapartida, a IL-6 é uma citocina secundária que é induzida por TNF- α , IL-1 β e outros fatores. É menos transitória e, portanto, mais facilmente medida do que TNF- α ou IL-1 β . Níveis elevados de IL-6 foram demonstrados a partir da 1ª hora após trauma e se mantém elevados por bastante tempo. A IL-6 é atualmente considerada como o marcador de prognóstico mais preciso de desfecho em pacientes traumatizados com SIRS, sepse ou SFMO (VOLPIN *et al.*, 2014). Nesse contexto, foi realizada uma análise de regressão logística, onde os pesquisadores demonstraram que a IL-6 está relacionada com o risco de SFMO, bem como está associada ao desenvolvimento de SFMO com uma precisão geral de 84,7%. Com isso, pode-se salientar que, a IL-6 é considerada como um dos parâmetros que melhor avaliam a possibilidade de quadros mais severos associados a processos inflamatórios (LEVI; SIVAPALARATNAM, 2018; KANY; VOLLRATH; RELJA, 2019).



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS
Eduardo de Sá Barbosa, Kerolayne de Melo Nogueira, Luan Kelves Miranda de Souza

A pesquisa de VOLPIN (2014) e colaboradores mostraram que ocorre um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como, IL-6 e IL-8, e que isso pode estar associado a casos de pacientes mais gravemente feridos, quando comparado com níveis significativos menores de IL-4 em pacientes com lesões consideradas menos graves. Com isso, pode-se sugerir que, os níveis séricos elevados dessas citocinas podem ser usados como potenciais biomarcadores confiáveis para prever o desenvolvimento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) em pacientes com politraumatismo.

Portanto, mudanças nas concentrações das citocinas G-SCF, Gro- α , IL-6, IL-8, IL-10 e MCP-1 correlacionam-se com a gravidade do quadro de pacientes politraumatizados. Tanto a IL-8 quanto a IL-6 também aumentam significativamente em 24 h, MCP-1 até 48 h. A IL-8 e G-CSF são conhecidos por possuir importante papel na inflamação, bem como na indução, migração e mobilização de células-tronco progenitoras (VOGEL et al., 2019). Existe a correlação da resposta de IL-6 e IL-10 no trauma com gravidade e mortalidade da lesão, nas primeiras 24 horas além disso outros estudos também mostraram o papel da IL-6 no diagnóstico precoce de complicações pós-trauma (OSUKA et al., 2014; DEKKER; KRIJNEN; SCHIPPER, 2016; NAMAS et al., 2015; KHURANA et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resposta inflamatória sistêmica que acompanha a maioria das condições subjacentes, é um fator crucial na patogênese da CIVD, pela qual citocinas e quimiocinas atuam como mediadores-chave. Há ampla evidência de que há considerável *cross-talk* entre ativação inflamatória e atividade hemostática. Essa interação é bidirecional, de modo que a inflamação não apenas leva à ativação da coagulação, mas também ativa proteases associadas a esse processo. Da mesma forma, a coagulação pode aumentar a resposta inflamatória tanto pela liberação de mediadores plaquetários e pela ativação de células inflamatórias promovendo interações célula-célula que levam a exacerbação das respostas inflamatórias, portanto o aumento ou diminuição da expressão dessas citocinas produz um efeito coagulante.

O grau de envolvimento das diferentes citocinas no curso clínico de pacientes politraumatizados é bastante díspar. Neste, há um fator de viés resultante da meia-vida de cada citocina, do tempo de seu pico de produção e do tempo em que as amostras de sangue são colhidas em cada estudo, alguns estudos mostraram resultados diferentes em virtude da metodologia de manejo pré-analítico que pode ser crucial para a detecção das citocinas. Portanto, o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias correlacionou-se com gravidade do quadro de pacientes politraumatizados. Mudanças nas concentrações das citocinas G-SCF, Gro- α , IL-6, IL-8, IL-10 e MCP-1 correlacionaram-se com gravidade do quadro de pacientes politraumatizados sugerindo que essas citocinas podem estar desempenhando papéis protetores na imunopatogênese de pacientes politraumatizados. Sendo assim, todas essas citocinas podem ser potenciais biomarcadores confiáveis para prever o desenvolvimento da síndrome de CIVD em pacientes com politraumatismo.

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS
Eduardo de Sá Barbosa, Kerolayne de Melo Nogueira, Luan Kelves Miranda de Souza

REFERÊNCIAS

ADELBORG, K.; LARSEN, J. B.; HVAS, A. M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. **British Journal of Haematology**, v. 192, n. 5, p. 803-818, 2021.

APAGEORGIU, C. *et al.* Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 24, n. 9, suppl, p. 8S-28S, 2018.

BEDET, A. *et al.* Mechanisms of thrombocytopenia during septic shock: a multiplex cluster analysis of endogenous sepsis mediators. **Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches**, v. 49, n. 6, p. 641-648, 2018.

DE ALMEIDA, C. E. R. *et al.* Traumatic brain injury epidemiology in Brazil. **World neurosurgery**, v. 87, p. 540-547, 2016.

DE MELO, I. S. F. *et al.* Candida SP, uma breve revisão bibliográfica. **RECISATEC-Revista Científica Saúde e Tecnologia**, v. 2, n. 5, p. e35129-e35129, 2022. ISSN 2763-8405

DEKKER, A. E.; KRIJNEN, P.; SCHIPPER, I. B. Predictive value of cytokines for developing complications after polytrauma. **World journal of critical care medicine**, v. 5, n. 3, p. 187, 2016.

EFRON, P. A.; MOORE, F. A.; BRAKENRIDGE, S. C. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism after severe injury or infection. **Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2018**, p. 25-35, 2018.

FANG, Y. *et al.* Paeoniflorin alleviates lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation by inhibiting inflammation and coagulation activation. **Drug Development Research**, v. 81, n. 4, p. 517-525, 2020.

GANDO, S. *et al.* A multicenter prospective validation study on disseminated intravascular coagulation in trauma-induced coagulopathy. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 9, p. 2232-2244, 2020.

GANDO, S.; LEVI, M.; TOH, C.H. Disseminated intravascular coagulation. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 1, p. 1-16, 2016.

GUISASOLA, M. C. *et al.* An overview of cytokines and heat shock response in polytraumatized patients. **Cell stress and chaperones**, v. 23, n. 4, p. 483-489, 2018.

HONORE, P. M. *et al.* Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going?. **Annals of intensive care**, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2019.

IBA, T. *et al.* The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. **Thrombosis research**, v. 179, p. 11-14, 2019.

ITO, T. *et al.* Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions—a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 1-11, 2019.

JIANG, S. *et al.* Associations Among Disseminated Intravascular Coagulation, Thrombocytopenia Cytokines/Chemokines and Genetic Polymorphisms of Toll-Like Receptor 2/4 in Chinese Patients with Sepsis. **Journal of Inflammation Research**, v. 15, p. 1, 2022.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CIVD EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS
Eduardo de Sá Barbosa, Kerolayne de Melo Nogueira, Luan Kelves Miranda de Souza

JOHANSSON, P. I. *et al.* Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study. **Critical Care**, v. 15, n. 6, p. 1-10, 2011.

KANY, S.; VOLLRATH, J. T.; RELJA, B. Cytokines in inflammatory disease. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 23, p. 6008, 2019.

KHURANA, S. *et al.* Crosstalk between T Helper Cell Subsets and Their Roles in Immunopathogenesis and Outcome of Polytrauma Patients. **Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, v. 24, n. 11, p. 1037, 2020.

LEVI, M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. **International journal of laboratory hematology**, v. 40, p. 15-20, 2018.

LEVI, M.; SIVAPALARATNAM, S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. **Expert review of hematology**, v. 11, n. 8, p. 663-672, 2018.

LUPU, F.; KINASEWITZ, G.; DORMER, K. The role of endothelial shear stress on haemodynamics, inflammation, coagulation and glycocalyx during sepsis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 21, p. 12258-12271, 2020.

NAMAS, R. A. *et al.* Insights into the role of chemokines, damage-associated molecular patterns, and lymphocyte-derived mediators from computational models of trauma-induced inflammation. **Antioxidants & redox signaling**, v. 23, n. 17, p. 1370-1387, 2015.

OSUKA, A. *et al.* Immune response to traumatic injury: harmony and discordance of immune system homeostasis. **Acute Medicine & Surgery**, v. 1, n. 2, p. 63-69, 2014.

PATEL, P. *et al.* Markers of inflammation and infection in sepsis and disseminated intravascular coagulation. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 25, p. 1076029619843338, 2019.

STOKOL, T. Disseminated intravascular coagulation. **Schalm's veterinary hematology**, p. 837-847, 2022.

VAN BREUGEL, J. M. M. *et al.* Global changes in mortality rates in polytrauma patients admitted to the ICU a systematic review. **World Journal of Emergency Surgery**, v. 15, n. 1, p. 1-13, 2020.

VOGEL, M. *et al.* Distinct dynamics of stem and progenitor cells in blood of polytraumatized patients. **Shock (Augusta, Ga.)**, v. 51, n. 4, p. 430, 2019.

VOLPIN, G. *et al.* Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGF β) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in patients. **International orthopaedics**, v. 38, n. 6, p. 1303-1309, 2014.

WADA, T. *et al.* Disseminated intravascular coagulation immediately after trauma predicts a poor prognosis in severely injured patients. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2021.

WU, F. *et al.* Resuscitative Strategies to Modulate the Endotheliopathy of Trauma: From Cell to Patient: Resuscitation of the Endothelium. **Shock (Augusta, Ga.)**, v. 53, n. 5, p. 575, 2020.

YAMAMOTO, A. *et al.* Soluble C-type lectin-like receptor 2 is a biomarker for disseminated intravascular coagulation. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 13, p. 2860, 2021.