

Uma revisão narrativa da tríade stress, células NK e dímero D

A narrative review of the triad about stress, NK cells, and D-dimer

DOI:10.34117/bjdv7n1-152

Recebimento dos originais: 10/12/2020

Aceitação para publicação: 06/01/2021

Anibal Monteiro Magalhães Neto

Doutor em Genética e Bioquímica - Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Professor Associado II da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

Rodovia MT 100, Km 3,5 s/n Pontal do Araguaia, MT

E-mail: professoranibal@yahoo.com.br

Marcio Vinicius de Abreu Verli

Mestrando em Ciências da Saúde - Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

Professor do Centro Educacional David Pinto (CEDAP)

Av. Fernando Correa da Costa, 2367 - Boa Esperança, UFMT, Faculdade de Medicina
2º piso

E-mail: marcioaverli@gmail.com

Ana Maria Walpole Henriques de Freitas

Graduanda em Enfermagem - Centro Universitário do Rio de Janeiro (UNIRJ)

Rua Engenheiro Trindade, 229 – Bairro Campo Grande, Rio de Janeiro

E-mail: henriques_anamaria@yahoo.com.br

Emanuelle Pires da Silva

Graduanda em Enfermagem - Centro Universitário do Rio de Janeiro (UNIRJ)

Rua Engenheiro Trindade, 229 – Bairro Campo Grande, Rio de Janeiro

E-mail: emanuellepiressilva@gmail.com

Geovânia Santos de Jesus

Graduanda em Enfermagem - Centro Universitário do Rio de Janeiro (UNIRJ)

Rua Engenheiro Trindade, 229 – Bairro Campo Grande, Rio de Janeiro

E-mail: santosgeovania221@gmail.com

Taynara Severino da Silva

Graduanda em Enfermagem - Centro Universitário do Rio de Janeiro (UNIRJ)

Rua Engenheiro Trindade, 229 – Bairro Campo Grande, Rio de Janeiro

E-mail: taynasilva.med@gmail.com

Eva de Fátima Rodrigues Paulino

Mestre em Desenvolvimento Local – Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM)

Coordenadora do Curso de Enfermagem do Centro Universitário do Rio de Janeiro
(UNIRJ)

E-mail: eva.trabacademico@gmail.com

Luis Carlos Oliveira Gonçalves

Doutorando em Ciências da Saúde - Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)
Professor do Centro Universitário do Rio de Janeiro (UNIRJ)
Farmacêutico Efetivo da Prefeitura de Itaguaí – RJ
Farmacêutico Efetivo da Prefeitura de Angra dos Reis – RJ
Coordenador Geral de Vigilância Sanitária do Município de Itaguaí - RJ
Av. Fernando Correa da Costa, 2367 - Boa Esperança, UFMT, Faculdade de Medicina
2º piso
E-mail: luisogoncalves@yahoo.com.br

RESUMO

As pandemias aparecem no topo da lista dos principais desafios para governantes, profissionais e pesquisadores, no que tange a criação de protocolos, avaliação dos riscos e escolhas de tratamentos e biomarcadores seguros para o seu monitoramento. Em dezembro de 2019 surgiu no mundo um novo coronavírus, chamado de SARS-CoV2, que causa uma síndrome respiratória aguda grave através da doença chamada COVID-19, que rapidamente se tornou um dos maiores desafios para a saúde pública mundial. As informações desencontradas e o excesso de foco da mídia nesta doença desencadearam um impacto na saúde mental da população mundial, de forma que fenômenos como depressão, ansiedade, insônia, medo e estresse se tornaram tão preocupantes para as autoridades quanto a própria doença. O grande problema é que esses fenômenos emocionais, diminuem a resposta imune, deixando a população ainda mais suscetível à infecção. A presente revisão narrativa da literatura teve como objetivo principal identificar a correlação apontada pela ciência entre saúde mental, imunidade e homeostase vascular, tendo como objetivos específicos traçar uma correlação entre estes e a pandemia por COVID-19. A mídia tem um papel essencial na disseminação do conhecimento, mas pelo apelo jornalístico sem dados científicos e pelo excesso de informações desencontradas a saúde mental da população mundial têm sido afetada, durante a pandemia da COVID-19. Este estresse mental causado pela pandemia pode diminuir a quantidade de células NK, deixando a pessoa mais suscetível a infecção. Somado ao fato do papel importante desta família de células imunes no combate a tumores e células infectadas, as autoridades deviam monitorar a saúde mental da população com mais ênfase neste momento caótico. Um importante achado durante este ano de 2020 foi a correlação entre as concentrações de dímero d e o estado clínico do paciente com COVID-19, trazendo uma importante ferramenta para a avaliação precoce da chance de evoluir para o estado grave. Recomenda-se que os governantes se usem de dados científicos para as suas campanhas sobre esta doença, divulgando à sociedade, principalmente a mais vulnerável, os aspectos relacionados a alimentação, saúde mental, higiene e medidas de prevenção, dando a devida importância a esta pandemia.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Bioquímica..

ABSTRACT

Pandemics appear at the top of the list of the main challenges for governments, professionals and researchers, with regard to the creation of protocols, risk assessment and choice of treatments and safe biomarkers for their monitoring. In December 2019 a new coronavirus, called SARS-CoV2, appeared in the world, which causes a severe acute respiratory syndrome through the disease called COVID-19, which quickly became one of the biggest challenges for public health worldwide. The mismatched information and

the media's excessive focus on this disease have triggered an impact on the mental health of the world population, so that phenomena such as depression, anxiety, insomnia, fear and stress have become as worrying for the authorities as the disease itself. The big problem is that these emotional phenomena, decrease the immune response, leaving the population even more susceptible to infection. The present narrative review of the literature had as main objective to identify the correlation pointed by science between mental health, immunity and vascular homeostasis, having as specific objectives to trace a correlation between these and the pandemic by COVID-19. The media has an essential role in the dissemination of knowledge, but due to the journalistic appeal without scientific data and the excess of mismatched information, the mental health of the world population has been affected during the COVID-19 pandemic. This mental stress caused by the pandemic can decrease the amount of NK cells, making a person more susceptible to infection. In addition to the fact that this family of immune cells plays an important role in fighting tumors and infected cells, the authorities should monitor the mental health of the population with more emphasis in this chaotic moment. An important finding during this year of 2020 was the correlation between the concentrations of d-dimer and the clinical status of the patient with COVID-19, bringing an important tool for the early assessment of the chance of progressing to a serious condition. It is recommended that government officials use scientific data for their campaigns on this disease, disclosing to society, especially the most vulnerable, aspects related to food, mental health, hygiene and preventive measures, giving due importance to this pandemic.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Biochemistry.

1 INTRODUÇÃO

As pandemias aparecem no topo da lista dos principais desafios para governantes, profissionais e pesquisadores, no que tange a criação de protocolos, avaliação dos riscos e escolhas de tratamentos e biomarcadores seguros para o seu monitoramento (PAULES et al., 2017).

Em dezembro de 2019 surgiu no mundo um novo coronavírus, chamado de SARS-CoV2, que causa uma síndrome respiratória aguda grave através da doença chamada COVID-19 (Doença Causada pelo Corona Vírus-2019), que rapidamente se tornou um dos maiores desafios para a saúde pública mundial (SANTOS, 2020).

As informações desencontradas e o excesso de foco da mídia nesta doença desencadearam um impacto na saúde mental da população mundial, de forma que fenômenos como depressão, ansiedade, insônia, medo e estresse se tornaram tão preocupantes para as autoridades quanto a própria doença (TORALES et al., 2020).

O grande problema, que tem sido negligenciado por governantes e profissionais, mas não por pesquisadores é que esses fenômenos emocionais citados acima, diminuem a resposta imune, deixando a população ainda mais suscetível à infecção (KOH, 1998).

Por exemplo, uma família de células da imunidade chamada de NK (natural killer), descoberta na década de 1970 pela sua capacidade de destruir células tumorais e infectadas por vírus (VIVIER et al., 2008; CALSTEN & JÄRAS, 2019), tem tido suas concentrações plasmáticas reguladas pelo estado de humor do indivíduo, de forma que pessoas com as alterações emocionais citadas anteriormente apresentarão diminuição dessas células com maior suscetibilidade a doenças infecciosas e tumorais (BENNETT & LENGANCHER, 2009).

Além da necessidade de se conhecer os fatores ambientais e comportamentais que alteram a resposta imune, pesquisadores tem buscado conhecer seu impacto biomarcadores clássicos para outras doenças, mas que se mostraram eficientes em doenças infecciosas como a COVID-19.

No que tange a biomarcadores para monitoramento dessas citadas doenças infecciosas, o dímero d, que é um produto da degradação de fibrina, e foi historicamente apontado como marcador de escolha para a detecção de doenças cardiovasculares, de forma que níveis elevados desse biomarcador estavam sempre atrelados a risco de formação de trombos no sangue (WEITZ et al., 2017) aparece como possível biomarcador de escolha para acompanhamento da síndrome respiratória aguda grave causada pela COVID-19 (CONNORS & LEVY, 2020) de forma que seus níveis tem sido excelentes preditores de mortalidade em pacientes com esta doença (ZHANG et al., 2020).

A presente revisão narrativa da literatura teve como objetivo principal identificar a correlação apontada pela ciência entre saúde mental, imunidade e homeostase vascular, tendo como objetivos específicos traçar uma correlação entre estes e a pandemia por COVID-19.

2 DÍMERO D E COVID-19

No final do ano de 2019, um surto de pneumonia se iniciou na província de Hubei, na china. A preocupação se instaurou pela capacidade de infecção, o potencial de transmissão e a gravidade causada pelo novo vírus do SARS-COV-2 (Síndrome respiratória aguda grave) causada pelo coronavírus2 (SHI et al.,2020; GONÇALVES & NETO, 2020).

Embora o hospedeiro intermediário responsável pela transmissão do SARS-COV 2 em humanos ainda seja desconhecido, uma análise filogênica realizada por pesquisadores revelou que a sequência do SARS-COV-2 é 89 % idêntica ao coronavírus SARS tipo de morcego (YAN et al., 2020) sugerindo que o SARS-COV-2 pertence a

linhagem B dos betas coronavírus. Um estudo relata que a entrada do vírus na célula pode ser mediada pela ACE2 (enzima mediadora de angiotensina 2) tornando essa enzima um receptor funcional para coronavírus 2 (WALLS et al., 2020).

A doença é transmitida por inalação ou contato com as gotículas infectadas e pode ter um período de incubação de 2 a 14 dias (SINGHAL., 2020). As manifestações clínicas do novo coronavírus podem ser sintomáticas ou assintomáticas de grau leve ou grave, podendo levar o paciente à morte. Os sintomas comuns incluem: tosse, febre e falta de ar. Há outros sintomas relatados são eles: fraqueza, mal-estar, dificuldade respiratória, dor muscular e na garganta e perda do paladar (ESAKANDARI et al., 2020). Por ser de fácil transmissão a doença acomete grande parte da população, sendo mais letal em pacientes idosos e que apresentam comorbidades como hipertensão e diabetes (ZHANG et al., 2020).

O diagnóstico é realizado através de testes moleculares específicos em amostras respiratórias (esfregaço da garganta, esfregaço nasofaríngeo, expectoração, aspirado endotraqueal e lavagem broncoalvelar), através de dosagens de anticorpos ou clinicamente (SINGHAL., 2020).

Vale ressaltar, que o histórico clínico e epidemiológico do paciente é importante para o diagnóstico assim como achados de exames complementares, a radiografia de tórax e a tomografia de tórax podem ser exemplos desses exames, pois revelam imagens características de vidro fosco que também são observadas em pacientes assintomáticos (OLIVEIRA et al., 2020)

A busca por biomarcadores confiáveis para diagnóstico de diferentes doenças e para detectar formas distintas de estresse tem sido o foco de pesquisadores ao longo dos anos (GONÇALVES, et al., 2012; GONÇALVES, et al., 2020).

Um estudo realizado por pesquisadores da universidade de Wuhan, na China demonstrou algumas características dos pacientes com COVID-19 e a coagulopatia está relacionada aos pacientes com maior gravidade e mortalidade pela doença (TANG et al., 2020). Para reduzir os riscos, seriam úteis preditores precoces e eficazes para estratificar o risco de pacientes com COVID-19 (ZHANG et al., 2020).

O Dímero d é um biomarcador de formação e degradação de fibrina, pode ser encontrado no sangue total ou no plasma sanguíneo. Indivíduos saudáveis possuem baixo nível desse biomarcador circulante, geralmente sua elevação está relacionado à trombose, o dímero D foi investigado para diagnóstico de tromboembolismo venoso (TEV) sendo rotineiramente utilizado para essa indicação (WEITZ et al., 2017).

Segundo estudo realizado pelo Wuhan Asia General Hospital, a elevação do dímero d foi um dos achados laborais mais recorrentes em pacientes que necessitavam de hospitalização, e os não sobreviventes possuíam uma elevação desse biomarcador na admissão, indicando um estado hiper coagulável em pacientes com SARS-COV-2 (ZHANG et al., 2020)

Valores aumentados de dímero d são percebidos em pacientes com o SARS-COV-2, esse fato pode ser um importante indicador da eficiência desse biomarcador para prever a gravidade da doença COVID-19 (GIUSEPPE & EMMANUEL, 2020). A concentração de dímero d circulante no organismo denota um processo de coagulação podendo se tratar de uma recuperação pós cirúrgica ou de processos trombóticos no organismo como: Tromboembolismo venoso, embolia pulmonar e trombose venosa profunda (WEITZ et al., 2017). Complicações comuns a pacientes com COVID-19.

Recentemente, vários achados têm apresentado o dímero D como um robusto biomarcador de escolha para avaliar a possibilidade de evolução para o estado grave causado pela doença, principalmente em pacientes com maior suscetibilidade de óbito por Acidente Vascular Cerebral ou infarto agudo do miocárdio, secundariamente à infecção por SARS-CoV-2 (LI et al., 2020; ARTIFONI et al., 2020).

3 STRESS E CÉLULAS NK

O SARS-COV-2 trouxe grande preocupação as entidades mundiais com relação as complicações médicas e pouca ênfase foi dada aos impactos mentais secundários. Uma pesquisa realizada por Vindegaard & Benros (2020) relatou que as pessoas estão com o nível de bem-estar mais baixo e com altos níveis de ansiedade e depressão em comparação com antes da pandemia da COVID-19.

Essa doença trouxe um trauma para quem sofreu ou perdeu um parente próximo e para todos os outros que acompanharam a mídia e as redes sociais (BLACKMAN, 2020).

O estresse psicológico aumenta a suscetibilidade a distúrbios inflamatórios e infecciosos, por influenciar o sistema nervoso, endócrino, cardiovascular, respiratório e hematopoiético, levando a um desequilíbrio imunometabólico (DRAGOS & TANASESCU, 2020).

O hormônio liberador de corticotrofina (CRH) exerce uma função imunossupressora geral aumentando a liberação de corticosteroides, catecolaminas e opiáceos por meio de sua ação simpatoadrenérgica. Vale ressaltar, que a liberação de CRH

do hipotálamo é controlada por influencias comportamentais, nervosas e neuroendócrinas o estresse também modifica a secreção do hormônio do crescimento e da prolactina (DRAGOS & TANASESCU, 2020).

A alteração imunológica constante é um dos caminhos pelo qual o estresse mental crônico aumenta a vulnerabilidade as doenças infecciosas neoplásicas e autoimunes, perturbando assim a homeostasia do organismo (DRAGOS & TANASESCU, 2020).

As células imunológicas também possuem um papel importante no controle da gênese de tumores, sendo a família de células chamada de natural killer (NK) uma das principais (WAHID et al., 2018).

As células NK são geradas a partir de um precursor linfóide originado nas células progenitoras da medula óssea. Sua morfologia é semelhante à dos linfócitos T e B, mas são abundantemente granulados e são identificados pela ausência de CD3 (uma molécula exclusiva para linfócitos T) e expressão de CD16 e CD56(mais de 90% das células NK no sangue periférico expressam ambos), embora existam subpopulações com o CD16-Fenótipos CD56 + e CD16 + CD56-, que constituem entre 5 e 10% do número total deste tipo de células (ORTEGA et al., 2020).

Essas células representam a primeira barreira de defesa contra organismos patogênicos como vírus e também de células tumorais. Sua ativação e inibição ocorrem após o reconhecimento de Alelos humanos do antígeno leucocitário (HLA) por meio de receptores do tipo imunoglobulina que inibem as células assassinas, que podem interagir com um único alelo HLA ou com vários. Independentemente da origem do enxerto (medula óssea, sangue periférico mobilizado ou células do cordão umbilical) (ORTEGA et al., 2020) (WAHID et al., 2018).

As células NK possuem propriedades funcionais e fenotípicas eficazes e rápidas, preservando as células saudáveis e a possibilidade de síntese de novas células (CORRA et al., 2020). Os linfócitos presentes no fígado são enriquecidos em células NK e NKT, que são os principais reguladores das defesas antitumorais, antivirais e da patogênese da doença hepática crônica. Essas células representam 25-40% do total de linfócitos intra-hepáticos (WAHID et al., 2018).

Após o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), a reconstituição das células natural killer (NK) é a principal barreira contra infecções virais (ORTEGA et al., 2020). O declínio nas células NK aumenta a suscetibilidade de metástase tumoral, e seu aumento media a produção de citocinas que estimulam a resposta imune adaptativa,

além de efetuar ataque a células alvo tumorais (WAHID et al., 2018; CORRA et al., 2020).

As células NK também facilitam a resposta precoce às infecções virais, não apenas respondendo às [citocinas](#) produzidas precocemente durante uma infecção viral, mas também pela produção de citocinas que auxiliam diretamente a reposta imune (ORTEGA et al., 2020; WAHID et al., 2018).

Foi observado que durante a progressão dos casos graves da doença por SARS-CoV-2 as células NK diminuíram sensivelmente, retornando aos valores de normalidade juntamente com a melhora clínica dos pacientes, o que aponta esta família de células como um bom biomarcador de acompanhamento do estado desses pacientes (JIANG et al., 2020).

4 A INFLUÊNCIA DA IMUNIDADE PRÉVIA NO APARECIMENTO DA FORMA GRAVE DA DOENÇA DA COVID-19

Mesmo após um ano do início da pandemia, pouco se sabe sobre o comportamento do sistema imune modulado pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), e pesquisadores por todo o mundo buscam informações através de pesquisas científicas (SARIOL et.al., 2020).

Embora as discussões sobre nutrição e COVID-19 não esteja tão em alta, várias vitaminas e oligoelementos tem um papel importante no suporte das células do sistema imunológico, aumentando a resistência às infecções virais. As vitaminas A,C e D tem o importante papel de reduzir o risco e as consequências de infecção, principalmente infecções respiratórias virais (JAYAWARDENA et al., 2020).

A imunidade de rebanho fornece proteção a indivíduos suscetíveis, minimizando a probabilidade de um contato entre um indivíduo suscetível e um infectado. A imunidade de rebanho começará a entrar em vigor quando a população atingir uma proporção de indivíduos que são imunes ao patógeno $1 - 1$. Tem duas abordagens possíveis para construir imunidade generalizada contra SARS-CoV-2: (1) uma campanha de vacinação em massa, que requer a desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura, ou (2) imunização natural de populações globais com o vírus ao longo do tempo. Contudo, as consequências do último são sérias e de longo alcance – um grande fração da população humana precisaria ser infectada com o vírus, e milhões sucumbiriam a ele. (RANDOLPH & BARREIRO, 2020).

5 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

A mídia tem um papel essencial na disseminação do conhecimento, mas pelo apelo jornalístico sem dados científicos e pelo excesso de informações desencontradas a saúde mental da população mundial têm sido afetada, durante a pandemia da COVID-19.

Este estresse mental causado pela pandemia pode diminuir a quantidade de células NK, deixando a pessoa mais suscetível a infecção. Somado ao fato do papel importante desta família de células imunes no combate a tumores e células infectadas, as autoridades deviam monitorar a saúde mental da população com mais ênfase neste momento caótico.

Um importante achado durante este ano de 2020 foi a correlação entre as concentrações de dímero d e o estado clínico do paciente com COVID-19, trazendo uma importante ferramenta para a avaliação precoce da chance de evoluir para o estado grave.

Recomenda-se que os governantes se usem de dados científicos para as suas campanhas sobre esta doença, divulgando à sociedade, principalmente a mais vulnerável, os aspectos relacionados a alimentação, saúde mental, higiene e medidas de prevenção, dando a devida importância a esta pandemia.

REFERÊNCIAS

ARTIFONI, M.; DANIC, G.; GAUTIER, G.; GICQUEL, P.; BOUTOILLE, D.; RAFFI, F.; NEEL, A.; LACOMTE, F. **J Thromb Thrombolysis**. v. 50, n. 1. p. 211-216, 2020.

BENNETT, M.P.; LENGACHER, C. Humor and laughter may influence health IV. Humor and immune function. **Evid Based Complement Alternat Med**. v. 6, n. 2, p. 159-164, 2009.

BLACKMAN, J.S. A psychoanalytic view of reaction to the coronavirus pandemic in china. **The American Journal of Psychoanalysis**. v.80, p. 119-132, 2020.

CARLSTEN, M.; JÄRÅS, M. Natural Killer cells in myeloid malignancies: immune surveillance, NK cell dysfunction, and pharmacological opportunities to bolster the endogenous NK cells. **Frontiers in Immunology**. v. 10, n. 2357, p. 1-18, 2019.

CONNORS, J.M.; LEVY, J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood**. v. 135, n. 23, p. 2033-2040, 2020.

CORRA SÁNCHEZ MD; FERNÁNDEZ L; PÉREZ-MARTÍNEZ A. Beyond CAR-T cells: Natural killer cells immunotherapy. **Med Clin (Barc)**. V. 154, n. 4, p. 134-141, 2020.

DRAGOS, D.; TANASESCU, M.D.; DAVILA, C. **The effects of stress on the defense systems**. **Journal of Medicine and Life**. v.3, p. 10-18, 2020.

ESAKANDARI, H.; AFJADI, M.N.; AFJADI, F.J.; FARAHMANDIAN, N.; MIRESMAEILI, M.S.; BAHREINI, E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. **Biological Procedures Online**. n.19, p. 2-10, 2020.

GIUSEPPE, L.; EMMANUEL, J.F. D- dimer measurement in COVID-19: Silver bullet or clinical distraction? **Thrombosis Research**. v. 196, p.635-637, 2020.

GONÇALVES, L.C.O.; BESSA, A.; FREITAS-DIAS, R.; LUZES, R.; WERNECK-DE-CASTRO, J.P.S.; BASSINI, A.; CAMERON, L.C. A sportomics strategy to analyze the ability of arginine to modulate both ammonia and lymphocyte levels in blood after high-intensity exercise. **Journal of International Society of Sports Nutrition**. v. 9, n. 30, p. 1-9, 2012.

GONÇALVES, L.C.O.; PAULINO, E.F.; FERREIRA, L.P.R.; MATTA, N.L.C.; SILVA, P.L.; LOPES, J.S.S.; NETO, A.M.M. Rhabdomyolysis a narrative review of the main causal factors and physiological outcomes. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v. 9, n. 3, p. 225-235, 2020.

GONÇALVES, L.C.O.; NETO, A.M.M. The use of existing therapeutic agents to combat COVID-19. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**. v. 7, n. 2, p. 912-921, 2020.

JAYAWARDENA,R. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. **ScienceDirect**. v.14, n.4, p. 367-382, 2020.

JIANG, Y.; WEI, X.; GUAN, J.; QUIN, S.; WANG, Z.; LU, H.; QIAN, J.; WU, L.; CHEN, Y.; CHEN, Y.; LIN, X. COVID-19 pneumonia: CD8⁺ and NK cells are decreased in number but compensatory increased in cytotoxic potential. **Clin Immunol.** v. 218, p. 1-10, 2020.

KOH, K.B. Emotion and immunity. **J Psychosom Res.** v. 45, n. 2, p. 107-115, 1998.
LI, Y.; ZHAO, K.; WEI, H.; CHEN, W.; WANG, W.; JIA, L.; LIU, Q.; ZHANG, J.; SHAN, T.; PENG, Z.; LIU, Y.; YAN, X. Dynamic relationship between D-dimer and covid-19 severity. **British Journal of Hematology.** v.190, n.1, p. 24-27, 2020.

OLIVEIRA, B.A.; OLIVEIRA, L.C.; SABINO, E.C. OKAY, T.S. SARS-COV-2 and the covid-19 disease: a mini review on diagnostic methods. **Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine.** v. 44, 2020.

ORTEGA I, NÁJERA-MARTÍNEZ N; GAYTÁN MORALES F; CASTORENA-VILLA I; CORTÉS-FLORES C; LÓPEZ-MARTÍNEZ B; ORTIZ-NAVARRETE V; OLIVERA-GÓMEZ I. Natural killer cell reconstitution after hematopoietic stem-cell transplantation in children. **Gac Med Mex.** v. 156, n. 3, p. 187-193, 2020.

PAULES, C.I.; EISINGER, R.W.; MARSTON, H.D.; FAUCI, A.C. What recent history has taught us about responding to emerging infection diseases threats. **Ann Intern Med.** v. 167, n. 11, p. 805-811, 2017.

RANDOLPH, H.E.; BARREIRO, L.B. Herd immunity: understandind COVID-19. **Immunity.** v. 52, n.5, p. 737-741, 2020.

SANTOS, W.G. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy.** v. 129, p. 1-18, 2020.

SARION, A.; PERLMAN,S. Lessons for COVID-19 immunity from other coronavirus infections. **Immunity.** v.53, n.2, p. 248-263, 2020.

SHI, Y.; WANG, G.; CAI, P.X.; DENG, W.J.; ZHU, H.H.; ZHENG, M.; YANG.B.; CHEN.Z. An overview of covid-19. **Journal of Zhejiang University-Science B.** p.343-360, 2020.

SINGHAL, T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). **The Indian Journal of Pediatrics.** v. 87, p.281-286, 2020.

TANG, N.; LI, D.; WANG, X.; SUN, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coranavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis.** v.18, n.4, p.844-847, 2020.

TORALES, J.; O'HIGGINS, M.; CASTALDELLI-MAIA, J.M.; VENTRIGLIO, A. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. **Int J Soc Psychiatry.** v. 66, n. 4, p. 317-320, 2020.

VINDEGAARD, N.; BENROS, M.E. Covid-19 pandemic and consequences for mental health: Systematic review of current evidence. **Elsevier.** v.89, p.531-542, 2020.

VIVIER, E.; TOMASELLO, E.; BARATIN, M.; WALZER, T.; UGOLINI, S. Functions of natural killer cells. **Nat Immunol.** v. 9, n. 5, p. 503-510, 2008.

WAHID B; ALI A; RAFIQUE S; SALEEM K; WAQAR M; WASIM M; IDREES M. Role of altered immune cells in liver diseases: a review. **Gastroenterol Hepatol.** V. 4, p. 377-388, 2018.

WALLS, A.C.; PARK, Y.J.; TORTORICI, A.M.; WALL, A.; MCGUIRE, A.T.; VEESTER, D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-COV2 spike glycoprotein. **Cell.** v.181, n.6, p.281-292, 2020.

WEITZ, J.I.; FREDENBURGH, J.C.; EIKELBOOM, J.W. A test in context: D-Dimer. **Journal of the American College of Cardiology.** v. 79, n. 19, p. 2411-2420, 2017.

YAN, Y.; SHIN, I.W.; PANG, X.Y.; MENG, Y.; LAI, J.; YOU, C.; ZHAO, H.; LESTER, E.; WU, T.; PANG, C.H. The first 75 days of novel coronavirus (SARS-COV-2) outbreak: recent advances, prevention, and treatment. **International Journal of Environmental Research and Public Health.** v.17, n. 7, 2020.

ZHANG, L.; YAN, X.; FAN, Q.; LIU, H.; LIU, X.; LIU, Z.; ZHANG, Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with covid-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis.** v. 18, p. 1324-1329, 2020.

ZHANG, L.; YAN, X.; FAN, Q.; LIU, H.; LIU, X.; LIU, Z.; ZHANG, Z. **J Thromb Haemost.** v. 18, n. 6, p. 1324-1329, 2020.