

**Moduladores de coagulação alterados comprometem os pacientes infectados com COVID-19****Altered coagulations modulators compromise COVID-19 infected patients**

DOI:10.34119/bjhrv3n5-021

Recebimento dos originais: 08/08/2020

Aceitação para publicação: 02/09/2020

**Ana Clara Silva Carvalho**

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Cesmac  
Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol CEP: 57071-160, Maceió, Alagoas, Brasil  
E-mail: anaclara.sc@outlook.com

**Luanni Souto de Albuquerque Barros**

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Cesmac  
Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol CEP: 57071-160, Maceió, Alagoas, Brasil  
E-mail: luannisouto@gmail.com

**Emanuelle Costa Pereira Tavares Tenório**

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Cesmac  
Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol CEP: 57071-160, Maceió, Alagoas, Brasil  
E-mail: emanuellec2013@gmail.com

**Tadeu Peixoto Lopes**

Médico da Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol CEP: 57071-160, Maceió, Alagoas, Brasil  
E-mail: tadeupl@hotmail.com

**Lorena Peixoto Lopes**

Médico da Universidade Federal de Alagoas - UFAL  
Docente do Centro Universitário Cesmac  
Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol CEP: 57071-160, Maceió, Alagoas, Brasil  
E-mail: lorennapeixotolopes@gmail.com

**Cristiane Monteiro da Cruz**

Docente do Centro Universitário Cesmac e Centro Universitário Tiradentes  
Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol CEP: 57071-160, Maceió, Alagoas, Brasil  
E-mail: cristhy@gmail.com

**RESUMO**

O novo coronavírus, denominado de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave tipo 2 (SARS-CoV-2), foi responsável por causar um surto de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, China em dezembro de 2019. A doença causada pelo SARS-CoV-2, conhecido como COVID-19, apresenta elevada morbimortalidade e transmissibilidade, proporcionando sua expansão mundial e ocasionando um estágio pandêmico. O SARS-CoV-2 tem como receptor a enzima conversora de angiotensina 2 e, após fusão com as células do hospedeiro, promove uma tempestade de citocinas que resulta em inflamação excessiva capaz de causar hipercoagulabilidade

em pacientes críticos com COVID-19, associando a doença com um aumento na incidência de embolia pulmonar e trombose microvascular nos pulmões. Portanto, o objetivo do estudo é compreender a cascata de sinalização dos diferentes marcadores laboratoriais de pacientes com COVID-19, a fim de verificar possíveis distúrbios de coagulação em pacientes gravemente infectados.

**Palavras-chave:** Coagulação Sanguínea, COVID-19, Inflamação, Prognóstico, Trombose.

### **ABSTRACT**

The new coronavirus, called the coronavirus of severe acute respiratory syndrome type 2 (SARS-CoV-2), was responsible for causing an outbreak of pneumonia in the city of Wuhan, Hubei province, China in December 2019. The disease caused by SARS-CoV-2, known as COVID-19, it has high morbidity and mortality and transmissibility, providing its worldwide expansion and causing a pandemic stage. SARS-CoV-2 has the angiotensin-converting enzyme 2 as a receptor and, after fusing with host cells, promotes a storm of cytokines that results in excessive inflammation capable of causing hypercoagulability in critically ill patients with COVID-19, associating a disease with an increased in the incidence of pulmonary embolism and microvascular thrombosis in the lungs. Therefore, the objective of the study is to understand the signaling cascade from the different laboratory markers of patients with COVID-19, in order to verify possible coagulation disorders in severely infected patients.

**Keywords:** Blood Coagulation, COVID-19, Inflammation, Prognosis, Thrombosis.

## **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1 HISTÓRICO**

Os coronavírus (CoVs), conhecidos desde 1960, são uma família de vírus causadora de infecções respiratórias em homens e animais, pertencentes à subfamília Orthocoronavirinae da família Coronaviridae, Order Nidovirales (TUFAN; GULER; MATTUCI-CERINIC, 2020). Existem quatro gêneros na subfamília Orthocoronavirinae, a saber: Alphacoronavírus ( $\alpha$ -CoV), Betacoronavirus ( $\beta$ -CoV), Gammacoronavirus ( $\gamma$ -CoV) e Deltacoronavirus ( $\delta$ -CoV). Os gêneros  $\alpha$ - e  $\beta$ -CoV infectam mamíferos, enquanto que os  $\delta$  e  $\gamma$ -CoV infectam as aves (TUFAN; GULER; MATTUCI-CERINIC, 2020).

Os primeiros relatos de uma infecção por betacoronavírus, o SARS-CoV, ocorreram por volta de 2002 na China (TOTURA; BARIC, 2012) (STADLER et al., 2003). Esse vírus se disseminou pela América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia, infectando mais de 8000 pessoas e causando cerca de 10% de mortes, até que a epidemia global fosse controlada em 2003 (TOTURA; BARIC, 2012) (HILGENFELD; PEIRIS, 2013). Em 2012, descobriu-se outro tipo de coronavírus identificado, inicialmente, na Arábia Saudita e depois em outros países da Europa, Oriente Médio e África. Esse vírus foi nomeado de coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) devido a sua localização inicial dos casos e por sua disseminação

estar restrita ao Oriente Médio, com exceção dos casos importados de outras regiões (WIT et al., 2016).

O novo coronavírus, agora denominado de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave do tipo 2 (SARS-CoV-2) foi responsável por causar um surto de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China em dezembro de 2019 (MCLNTOSH, 2020) (SPIEZIA et al., 2020). A doença causada pelo SARS-CoV-2, conhecida como COVID-19, possui alta morbimortalidade (CONNORS; LEVY, 2020) e transmissibilidade, proporcionando sua expansão a nível mundial e causando um estágio de pandemia. Dados recentes da Organização Mundial da Saúde evidenciam que o vírus já adentrou 216 países, totalizando 20.730.456 casos confirmados e 751.154 óbitos (WHO, 2020).

## 1.2 PATOGÊNESE

O SARS-CoV-2 possui como material genético RNA de fita simples de sentido positivo com nucleocapsídeo. Para compreender como ocorre a patogênese viral, é necessário o estudo das proteínas fundamentais para esse processo, como a proteína spike (S), proteína envelope (E), proteína de membrana (M) e proteína nucleocapsídeo (N) (HASOKSUZ; KILIÇ; SARAÇ, 2020).

A proteína S é responsável pela fusão da membrana viral com o receptor do vírus, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), e pela internalização do material genético do vírus (WALLS et al., 2020). A proteína N, por sua vez, atua como antagonista da via do interferon, regulando uma das respostas mais importantes da imunidade inata. Já a proteína M é o componente mais abundante do envelope viral, semelhante à proteína E. Além disso, o envelope também possui atividade de canal iônico, contribuindo com o fator de ativação do inflamassoma (TUFAN; GULER; MATTUCI-CERINIC, 2020).

## 1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

As principais manifestações clínicas encontradas nos pacientes com COVID-19 são febre (86,7% - 100%) e tosse (76,5% - 87,7%). Entretanto, sintomas como dispneia (28% - 70,6%) e diarreia (32,5% - 57,1%) também podem estar presentes (DU et al., 2020) (WAN et al., 2020)(ZHANG et al., 2020).

Além disso, taquiarritmias e bradiarritmias também podem compor o quadro sintomatológico da COVID-19 (BANSAL, 2020), bem como anosmia e ageusia (VAIRA et al., 2020). A inflamação sistêmica observada na COVID-19 – resultado da tempestade de citocinas – pode causar lesão endotelial e reforçar a propriedade pró-trombótica da doença (BANSAL, 2020).

Ao exame radiológico, evidenciam-se anormalidades nas tomografias computadorizadas de tórax dos pacientes, prevalecendo a opacidade em vidro fosco que, no exame histopatológico, pode representar uma fase exsudativa precoce da pneumonia por COVID-19, e a consolidação, característica de uma infiltração neutrofílica resultante de possível infecção bacteriana secundária (JIN et al., 2020) (GUO et al., 2020) (TIAN et al., 2020).

Por fim, as complicações graves mais comuns da doença são síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), lesão cardíaca aguda – demonstrada pela elevação da troponina I cardíaca (BANSAL, 2020), lesão renal aguda (LRA) e choque (JIANG et al., 2020) (RODRIGUEZ-MORALES et al.; 2020).

#### 1.4 PROCESSO INFECCIOSO PELA COVID

A infecção causada por diferentes patógenos inicia respostas inflamatórias sistêmicas complexas no indivíduo como parte da imunidade inata e adaptativa (CRUVINEL et al., 2010). A ativação dos sistemas de defesa estimula diferentes respostas imunes (PASCOAL et al., 2020) e ativa fatores de coagulação, gerando trombina como componente da vias humoral e celular, termo conhecido como tromboinfecção ou imunotrombose (CONNORS; LEVY, 2020).

A coagulação é gerada pela resposta inflamatória através de várias vias pró-coagulantes (JOSE; MANUEL, 2020). Os microrganismos, no hospedeiro, liberam polifosfatos que, por sua vez, ativam plaquetas, mastócitos e fator XII (FXII) na via de contato, e atuam como amplificadores da resposta pró-coagulante da via intrínseca da coagulação. Além disso, o sistema complemento e a armadilha extracelular de neutrófilos do DNA e das histonas também podem ativar fatores de coagulação e aprimorar outras vias pró-trombóticas, resultando na geração de trombina (CONNORS; LEVY, 2020).

Os pacientes com SARS-CoV-2 desenvolvem uma inflamação significativa, resultado de uma tempestade de citocinas (PASCOAL et al., 2020) (MEI; HU, 2020). A coagulopatia associada à COVID-19 (CAC) está sendo utilizada para descrever as alterações da coagulação. Entretanto, os mecanismos pró-coagulantes ativados pelo SARS-CoV-2 são resultados de uma resposta inflamatória profunda, e não de um processo intrínseco ao vírus (CONNORS; LEVY, 2020).

#### 1.5 COAGULOPATIA EM PACIENTES INFECTADOS COM COVID

A coagulação é o resultado de uma série de reações entre proteínas plasmáticas denominadas fatores de coagulação (CARLOS; FREITAS, 2007). Esse processo pode ocorrer pela via extrínseca, onde a substância ativadora de protrombina é gerada em resposta ao contato do sangue com os tecidos extravasculares, e pela via intrínseca, onde a coagulação inicia pelo contato

do sangue com uma superfície diferente do endotélio e das células sanguíneas (BOZZINI; MOLINAS, 2004). As etapas para produção do coágulo incluem a fase de contato, ativação do fator X, formação de trombina e formação de fibrina insolúvel. Por fim, a via comum se inicia com ativação do fator X, pela combinação de várias substâncias, como o fator III, cálcio, fator VII e fosfolípidios teciduais na via extrínseca e, da mesma forma, o FP3, fator IX e o fator VII na via intrínseca (CARLOS; FREITAS, 2007).

A COVID-19 está relacionada a um evento de coagulopatia demonstrado, principalmente, nos pacientes críticos na infecção do SARS-CoV-2 pelo aumento de fatores pró-coagulantes (IBA et al., 2020). Além disso, foi associada à doença um aumento na incidência de embolia pulmonar e trombose microvascular nos pulmões, decorrente da tempestade de citocinas iniciada pelo vírus e pelo recrutamento e ativação de leucócitos.

## 1.6 AVALIAÇÃO DA COAGULOPATIA

A monitoração do estado de coagulação dos pacientes com COVID-19 é um processo dinâmico, no qual deve-se avaliar os indicadores de coagulação, como os níveis de D-dímero, fibrinogênio, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada (GIANNIS; ZIOGAS; GIANNI, 2020) além do risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV). Dentre os fatores de risco associados ao TEV, há o longo tempo de internamento, que pode ser significativo em caso de pacientes infectados pelo novo coronavírus em estado grave da doença.

### 1.6.1 Indicadores de Coagulação

Para avaliar a hemostasia e o coagulograma, é necessário observar marcadores laboratoriais como a plaquetometria, fibrinogênio plasmático, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e produtos de degradação da fibrina e fibrinogênio sérico (CARLOS; FREITAS, 2007). A avaliação dos glóbulos brancos e dos linfócitos estão relacionados com a defesa do organismo, diretamente associados à resposta imune. Nesse sentido, a alteração em sua quantidade presente no corpo presume uma invasão patogênica, como a que ocorre pela infecção do SARS-CoV-2 (WANG et al., 2020) (WANG et al., 2020). As plaquetas, ou trombócitos, por sua vez, são fragmentos citoplasmáticos dos megacariócitos e estão associadas à formação de coágulos, participando da defesa de forma indireta. Já a troponina I cardíaca é um indicador de lesão cardíaca aguda que pode resultar de diversos mecanismos, como lesão miocárdica e inflamação sistêmica. Sua análise é de fundamental importância, visto que a lesão cardíaca é uma das complicações mais comuns relatadas em pacientes com COVID-19 (BANSAL, 2020). Por fim, o tempo de protrombina indica a quantidade total dessa proteína no sangue. Esse marcador é muito utilizado

para identificar anormalidades no sistema extrínseco da coagulação, como protrombina e fatores V, VII e X (CARLOS; FREITAS, 2007). Já o tempo de tromboplastina parcial ativada é útil para verificar o sistema intrínseco, como protrombina, fibrinogênio e fatores VIII, IX, X, XI e XII (CARLOS; FREITAS, 2007).

### 1.7 RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA

O monitoramento de diferentes preditores laboratoriais pode auxiliar na avaliação precoce da condição de gravidade dos pacientes com COVID-19 (WANG, 2020). Como a doença causa uma inflamação sistêmica, avaliar os indicadores laboratoriais que corroboram na existência de uma resposta pró-inflamatória esclarece a coagulopatia instaurada em pacientes com a enfermidade e auxilia a determinar o nível de gravidade em que os pacientes se encontram (HENRY et al., 2020). A proteína C reativa (PCR) e a ferritina, por exemplo, são proteínas produzidas pelo fígado após a indução de citocinas, como IL-6 e IL-1 respectivamente. Tais proteínas estão presentes no sangue quando há inflamação aguda, infecção ou dano tecidual no organismo (WANG et al., 2010) (LIU et al., 2020). Já a lactato desidrogenase (LDH), enzima encontrada em diferentes células do corpo, é liberada na corrente sanguínea quando as células são danificadas ou destruídas, indicando lesão em diferentes órgãos, consistente com a infecção respiratória causada pelo SARS-CoV-2 (LI et al., 2020).

O SARS-CoV-2, ao agredir o epitélio respiratório, desencadeia um processo de inflamação, que pode resultar em um estado de hipercoagulabilidade nas pessoas gravemente infectadas ocasionando eventos trombóticos. Na COVID-19, os pacientes com essa condição apresentam uma produção exagerada de citocinas que aumentam o feedback inflamatório (TUFAN; GULER; MATTUCI-CERINIC, 2020). Nesse sentido, torna-se fundamental compreender a cascata de sinalização a partir dos diferentes marcadores laboratoriais dos pacientes com COVID-19, para verificar possíveis distúrbios de coagulação.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 ETAPAS DO ESTUDO

Inicialmente, foi definido o objetivo principal do estudo e os descritores (DECs e Mesh) escolhidos que, por sua vez, compuseram a estratégia de busca: (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR Coronavirus OR Coronavirus Infections) AND Blood Coagulation Disorders, para posterior discussão dos critérios de inclusão e exclusão entre os pesquisadores. As buscas foram realizadas durante o mês de junho de 2020 nas bases de dados Medline (via PubMed), Lilacs (via BVS), Cochrane Library, Web of Science, Scielo e Opengrey, selecionando, inicialmente, os títulos

relevantes, para consecutiva eliminação dos artigos duplicados; depois, foi realizada leitura dos resumos e, por fim, leitura dos textos completos para seleção dos artigos incluídos. Após essa seleção, ocorreu a extração dos dados e o debate entre os pesquisadores dos dados apreendidos. Finalmente, houve a definição dos tópicos abordados, tabulação e análise dos dados, bem como a elaboração do texto final.

## 2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os artigos incluídos são observacionais, analíticos ou descritivos, que abordaram os níveis laboratoriais de pacientes testados positivos para SARS-CoV-2, bem como coagulopatias ou manifestações clínicas que demonstraram padrões alterados da coagulação em pacientes com COVID-19.

## 2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

A exclusão dos artigos baseou-se nos seguintes critérios: estudos que não abordaram distúrbios de coagulação discriminados em níveis laboratoriais, revisões de literatura, estudos estritamente epidemiológicos, análises não-científicas e artigos que analisaram a infecção simultânea do SARS-CoV-2 com outro patógeno.

## 2.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS

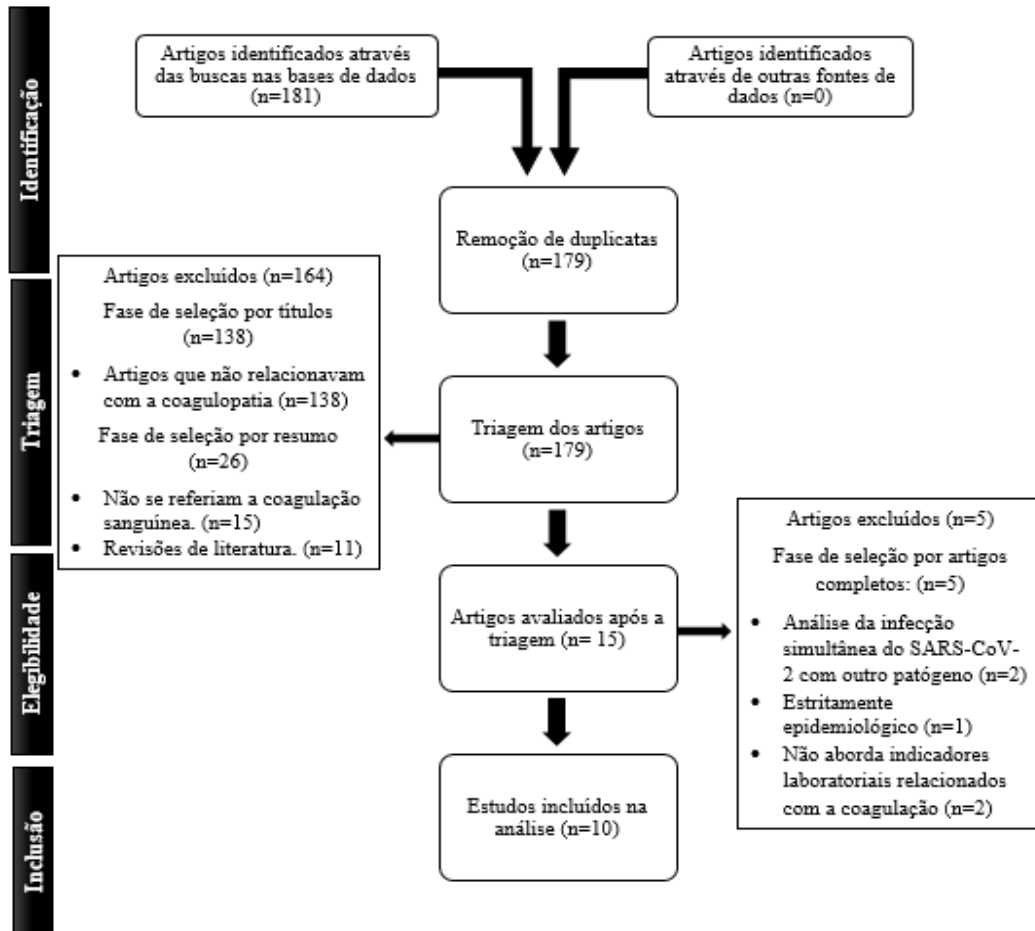
O processo de seleção de títulos e resumos dos artigos foi realizada de modo independente entre dois autores. Quando não houve consenso, um terceiro autor foi convocado para determinar a decisão final. Os textos considerados elegíveis foram observados por completo por todos os autores. A estruturação do artigo foi realizada pelo Documentos, via Google e os dados foram tabulados utilizando a ferramenta Planilhas Online, também do Google. Para a tabulação, foram analisados o título dos artigos, os autores, a descrição do tipo de estudo, a estratégia de busca utilizada, a revista, a nacionalidade, o idioma e a data de publicação. Não foi necessário contactar autores para a obtenção de informações adicionais.

## 3 RESULTADOS

O diagrama de fluxo que evidencia as etapas de seleção dos estudos é mostrado na Figura 1. Foram encontrados 453 artigos nas bases de dados, dos quais, após a remoção das duplicatas, sobraram 447 publicações. Dos 41 títulos considerados relevantes, 15 artigos foram selecionados e 10 artigos foram incluídos neste estudo após seleção por leitura dos resumos e do texto completo,

estando descritos na Tabela 1 (SMADJA et al., 2020) (TANG et al., 2020) (ZHANG et al., 2020) (QUINTAVALLE et al., 2020)(RIVAS-POLLMAR et al., 2020)(CUI., 2020)(ZULFIQAR et al., 2020)(TANG et al., 2020)(CUI et al., 2020)(PANIGADA et al., 2020). Todos os artigos incluídos são observacionais descritivos ou analíticos. As características que motivaram a exclusão dos 05 artigos são apresentadas na Tabela 2.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.



Tabela 1 – Características dos artigos incluídos

| <b>Autores</b>         | <b>Amostra</b> | <b>Data</b> | <b>Descrição</b> | <b>Idioma</b> | <b>Nacionalidade</b> |
|------------------------|----------------|-------------|------------------|---------------|----------------------|
| Cui D et al            | 1              | 13/04/2020  | Relato de caso   | Inglês        | China                |
| Cui S et al            | 81             | 04/04/2020  | Observacional    | Inglês        | China                |
| Panigada M et al       | 24             | 17/04/2020  | Coorte           | Inglês        | Itália               |
| Quintavalle G et al    | 1              | 09/06/2020  | Relato de caso   | Inglês        | Itália               |
| Rivas-Pollmar MI et al | 1              | 11/06/2020  | Relato de caso   | Inglês        | Espanha              |
| Smadja DM et al        | 40             | 27/05/2020  | Coorte           | Inglês        | França               |
| Tang N et al           | 449            | 24/03/2020  | Analítico        | Inglês        | China                |
| Tang N et al           | 183            | 18/02/2020  | Observacional    | Inglês        | China                |
| Zhang Y et al          | 3              | 08/04/2020  | Relato de caso   | Inglês        | China                |
| Zulfiqar AA et al      | 1              | 15/04/2020  | Relato de caso   | Inglês        | França               |

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Tabela 2 – Textos completos excluídos do estudo

| <b>Autores</b>     | <b>Ano</b> | <b>Motivo</b>   | <b>Nacionalidade</b> |
|--------------------|------------|---|----------------------|
| Franchini M et al  | 2020       | Não aborda indicadores laboratoriais relacionados com a coagulação. | Itália               |
| Martinelli I et al | 2020       | Análise da infecção simultânea do SARS-CoV-2 com outro patógeno.    | Itália               |
| Román MTA et al    | 2020       | Não aborda indicadores laboratoriais relacionados com a coagulação. | Espanha              |
| Román MTA et al    | 2020       | Estritamente epidemiológico.  | Espanha              |
| Zátroch I et al    | 2020       | Análise da infecção simultânea do SARS-CoV-2 com outro patógeno.    | Hungria              |

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

As pesquisas selecionadas para este estudo incluíram o idioma inglês (100%) com as nacionalidades chinesa (50%), francesa (20%), italiana (20%) e espanhola (10%), publicadas nos meses de fevereiro (10%), março (10%), abril (50%), maio (10%) e junho (20%) de 2020. Observou-se 784 exames laboratoriais de pacientes indicando níveis de linfócitos, glóbulos brancos, plaquetas, angiopoietina-2, D-dímero, E-selectina, fibrinogênio, hemoglobina e troponina I cardíaca, além do tempo de protrombina e de tromboplastina parcial ativada (SMADJA et al., 2020) (TANG et al., 2020) (ZHANG et al., 2020)(QUINTAVALLE et al., 2020)(RIVAS-POLLMAR et al., 2020)(CUI., 2020)(ZULFIQAR et al., 2020)(TANG et al., 2020)(CUI et al., 2020)(PANIGADA et al., 2020). As características sociodemográficas dos pacientes foram

demonstradas na tabela 3, enquanto as médias dos preditores laboratoriais dos pacientes de cada estudo estão apresentadas na tabela 4.

Tabela 3 – Características sociodemográficas

| <b>Autor</b>             | <b>Cidade</b>       | <b>Configuração do estudo</b> | <b>Gênero feminino</b> | <b>Gênero masculino</b> | <b>Média da idade em anos</b> | <b>Total de pacientes</b> |
|--------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Cui D. et al             | Wuhan, China        | Relato de caso                | 0                      | 1 (100%)                | 35                            | 1                         |
| Cui S. et al             | Wuhan, China        | Coorte retrospectiva          | 44 (54%)               | 37 (46%)                | 59,9                          | 81                        |
| Panigada M. et al        | Milão, Itália       | Coorte                        | Não específica         | Não específica          | 56                            | 24                        |
| Quintavalle G. et al     | Placência, Itália   | Relato de caso                | 1 (100%)               | 0                       | 61                            | 1                         |
| Rivas-Pollmar M.I. et al | Madri, Espanha      | Relato de caso                | 1 (100%)               | 0                       | 49                            | 1                         |
| Smadja D.M. et al        | Paris, França       | Coorte prospectiva            | 12 (30%)               | 28 (70%)                | 56                            | 40                        |
| Tang N. et al            | Wuhan, China        | Coorte retrospectiva          | 181 (40,4%)            | 268 (59,6%)             | 65                            | 449                       |
| Tang N. et al            | Wuhan, China        | Coorte retrospectiva          | 85 (46,5%)             | 98 (53,5%)              | 54                            | 183                       |
| Zhang Y. et al           | Wuhan, China        | Série de casos                | 1 (33,3%)              | 2 (66,7%)               | 68                            | 3                         |
| Zulfiqar A.A. et al      | Estrasburgo, França | Relato de caso                | 1 (100%)               | 0                       | 65                            | 1                         |

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Tabela 4 – Média dos preditores laboratoriais

| <b>Preditor laboratorial</b> | <b>Cui D. et al</b> | <b>Cui S. et al</b> | <b>Panigada M. et al</b> | <b>Quintavalle G. et al</b> | <b>Rivas-Pollmar M.I. et al</b> | <b>Smadja D.M. et al</b> | <b>Tang N. et al</b> | <b>Tang N. et al</b> | <b>Zhang Y. et al</b> | <b>Zulfiqar A.A. et al</b> |
|------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|
| Angiopietina -2              | -                   | -                   | -                        | -                           | -                               | 5479,9                   | -                    | -                    | -                     | -                          |
| D-dímero (ng/mL)             | -                   | 3.000               | 4.877                    | 2.540                       | 220                             | 930                      | 1.940                | 660                  | 3.035                 | -                          |
| E-selectina                  | -                   | -                   | -                        | -                           | -                               | 45.434                   | -                    | -                    | -                     | -                          |
| Ferritina (µg/L)             | -                   | -                   | 1.485                    | -                           | 54                              | -                        | -                    | -                    | 2.207,8               | -                          |
| Fibrinogênio (g/L)           | -                   | -                   | 6,8                      | -                           | 2,9                             | 5,8                      | -                    | 4,55                 | 4,9                   | 5                          |

|   |      |       |      |      |      |       |      |      |        |        |
|---|------|-------|------|------|------|-------|------|------|--------|--------|
| Glóbulos<br>brancos<br>(x10 <sup>9</sup> ) por L        | 3,64 | 7,2   | -    | -    | -    | 6,6   | -    | -    | 11,07  | Normal |
| Hemoglobina<br>(g/L)                                    | 137  | 124,2 | -    | 102  | 156  | 135,5 | -    | -    | 100,6  | 142    |
| LDH (U/L)   | -    | -     | -    | -    | -    | -     | -    | -    | 427,3  | -      |
| Linfócitos<br>(x10 <sup>9</sup> ) por L                 | 0,85 | 1,05  | -    | 0,85 | 0,84 | 0,8   | -    | -    | 0,5    | -      |
| Plaquetas<br>(x10 <sup>9</sup> ) por L                  | 214  | 247,7 | 348  | -    | 124  | 185,2 | 215  | -    | 112,3  | 183    |
| Proteína C<br>reativa (mg/L)                            | 12,6 | -     | 161  | 55,1 | 1    | 111,4 | -    | -    | 97,8   | 55     |
| Tempo de<br>protrombina<br>(seg)                        | -    | 15,5  | 1,16 | 1,3  | -    | -     | 15,2 | 13,7 | 16,4   | Normal |
| Tempo de<br>tromboplastin<br>a parcial<br>ativada (seg) | -    | 37,75 | 0,98 | -    | 18,9 | -     | -    | 41,6 | 45,5   | Normal |
| Troponina I<br>cardíaca<br>(pg/mL)                      | -    | -     | -    | -    | -    | -     | -    | -    | 1338,8 | -      |

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Dentre os 784 pacientes apresentados nesta revisão, todos testaram positivo para o RNA do SARS-CoV-2 e em 54% (424/784) foram relatadas comorbidades pré-existent; entretanto, esse dado pode estar subvalorizado devido a não especificação de alguns autores (SMADJA et al., 2020) (TANG et al., 2020) (ZHANG et al., 2020) (QUINTAVALLE et al., 2020) (RIVAS-POLLMAR et al., 2020) (CUI., 2020)(ZULFIQAR et al., 2020)(TANG et al., 2020)(CUI et al., 2020)(PANIGADA et al., 2020). Além disso, as manifestações clínicas mais observadas nos pacientes com a doença foram febre, tosse, dispneia, diarreia, dor de cabeça e fadiga (ZHANG et al., 2020) (QUINTAVALLE et al., 2020) (RIVAS-POLLMAR et al., 2020) (CUI., 2020) (ZULFIQAR et al., 2020).

#### 4 DISCUSSÃO

A metade das pesquisas incluídas nesta revisão (50%) são originárias da China - país onde surgiu o surto de COVID-19 e os primeiros estudos emergiram - e datadas entre os meses de

fevereiro, março, abril, maio e junho, período que foram relatados os distúrbios de coagulação relacionados com a doença, estando demonstradas na tabela 1.

Os principais marcadores alterados em pacientes com COVID-19, mostrados na tabela 4, foram D-dímero, fibrinogênio, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, evidenciando a relação direta do SARS-CoV-2 com os distúrbios de coagulação, resultante do ambiente pró-inflamatório causado pelo vírus (ZHANG et al., 2020) (QUINTAVALLE et al., 2020) (CUI et al., 2020). Além disso, estímulos inflamatórios exógenos induzem a liberação de angiopoietina-2 que aprimora as propriedades de mediadores pró-inflamatórios específicos, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  (GUTBIER et al., 2018). Esse marcador está diretamente relacionado com a fraca complacência pulmonar em pacientes com COVID-19 e também se mostrou muito eficiente em prever a transferência dos pacientes para UTI (SMADJA et al., 2020).

Os leucócitos ativados podem danificar o endotélio capilar e interromper o estado trombo-protetor das células endoteliais (SMADJA et al., 2020) resultando na liberação de ativadores de plasminogênio, o que pode explicar as altas concentrações de D-dímero como produto de degradação de fibrina, na tentativa do organismo de pacientes graves com COVID-19 desfazer coágulos (LEVI et al., 2020). Os níveis elevados de D-dímero que resultam da quebra dos trombos pelo sistema fibrinolítico e serve como marcador da ativação da coagulação e fibrinólise (WEITZ; FREDENBURGH; EIKELBOOM, 2017) são encontrados em condições associadas à trombose e, por isso, são frequentemente utilizados para diagnosticar e monitorar coagulação intravascular disseminada e identificar pacientes com alto risco para tromboembolismo venoso (QUINTAVALLE et al., 2020)(CUI et al., 2020)(WEITZ; FREDENBURGH; EIKELBOOM, 2017). Na COVID-19, a elevação de D-dímero está diretamente relacionada à necessidade de internação em UTI e à alta mortalidade hospitalar (SMADJA et al., 2020) (ZHANG et al., 2020). Se o valor desse produto é quatro vezes maior que o limite superior normal e não houver contraindicações, a terapia de anticoagulação em pacientes com COVID-19 deve ser considerada e consiste na administração de heparina (100U/kg por 12h por injeção subcutânea de 3 a 5 dias) (LIN et al., 2020).

O fibrinogênio é uma glicoproteína responsável pela agregação plaquetária na hemostasia (FLOYD; FERRO, 2012). Ele é um biomarcador sugestivo de lesão, infecção ou inflamação produzido pelos hepatócitos sob o estímulo de citocinas, como a IL-6 (WEISEL, 2005). Os níveis elevados de fibrinogênio em pacientes com COVID-19 estão associados à hipercoagulabilidade e,

consequentemente, possível trombose (CONNORS; LEVY, 2020) (ZHANG et al., 2020) (ZULFIQAR et al., 2020).

O tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativada são utilizados para avaliar a função geral das vias de coagulação extrínsecas (TP) e intrínsecas (TTPA). O tempo de protrombina é mais sensível às deficiências do fator VII, portanto, esse tempo costuma ser prolongado em pacientes com doenças hepáticas. Já o tempo de tromboplastina parcial ativada tem sido considerado historicamente como um teste unilateral, visto que apenas TTPA prolongado tem relevância clínica (NG, 2009). Entretanto, recentemente, estudos sugeriram que o encurtamento desse indicador pode ser utilizado para avaliar o risco de ocorrência de doenças venosas (AMGALAN; OTHMAN, 2020). Na COVID-19, o prolongamento espontâneo do TP e TTPA é uma coagulopatia tida como um preditor independente de complicações trombóticas, estando associada a um mau prognóstico (ZHANG et al., 2020) (YERUVA et al., 2020).

Estudos demonstraram resultados compatíveis com um estado de coagulação intravascular disseminada, que foram baseados em marcadores bioquímicos dos produtos de degradação de fibrina, como D-dímero, TP/TTPA prolongado e baixa contagem de plaquetas (TANG et al., 2020).

Nos pacientes graves com COVID-19, também é evidente uma trombocitopenia secundária: inicialmente, a contagem de plaquetas está alta, dada a alta produção de citocinas que estimulam a síntese de megacariócitos; depois, há um rápido declínio plaquetário, ligado ao surgimento da coagulação intravascular disseminada (CID) e a um mau prognóstico (QU et al., 2020). O SARS-CoV-2 causa danos aos megacariócitos e plaquetas ao se combinarem com os receptores CD13 e com células tronco hematopoiéticas (AMGALAN; OTHMAN, 2020). Isto ocorre devido à capacidade do vírus de infectar células estromais da medula óssea ou de ativar o sistema complemento que, por consequência, causam inibição da produção de células sanguíneas e redução da produção de plaquetas ou destruição destas. O estado superativado do sistema imune dos pacientes com COVID-19 pode explicar a liberação de grandes quantidades de fatores inflamatórios, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF $\alpha$  (ZUO et al., 2020), que levam aos danos causados no sistema hematopoiético e às células subjacentes, bem como os danos no sistema microvascular e ativação anormal do sistema de coagulação (MEI; HU, 2020). Além disso, o novo coronavírus pode causar problemas como a hipóxia, que é capaz de promover o enfraquecimento das propriedades anticoagulantes das células endoteliais e o desequilíbrio da fibrinólise, favorecendo a agregação plaquetária e a disfunção no processo de coagulação (MEI; HU, 2020).

O desequilíbrio da coagulação em pacientes com COVID-19 pode ser explicado por diversos mecanismos, como as armadilhas externas de neutrófilos, liberadas a partir de sua ativação, que constitui uma mistura de DNA nucleico, histonas e nucleossomos, e são capazes de adicionar substâncias pró-coagulantes associadas à hipercoagulabilidade do plasma e aumentar o risco de trombose (PANIGADA et al., 2020). Outro mecanismo é a inflamação causada pelo vírus, que também está intimamente associada à trombose, visto que as citocinas pró-inflamatórias são moduladores da ativação da coagulação, pelo aumento da geração de trombina, e redução da fibrinólise endógena e podem explicar a coagulação associada à COVID-19 (CAC). Essa reação inflamatória inadequada é responsável pela progressão da CAC, com aumentado D-dímero, e isso pode ser associado a um pior prognóstico (RIVAS-POLLMAR et al., 2020).

A desordem endotelial também pode desempenhar um papel adicional nesse processo: as células endoteliais proporcionam um ambiente antitrombótico ao expressarem inibidores de coagulação e enzimas que lisam coágulos sanguíneos, além de apresentarem um glicocálice com propriedades anticoagulantes, que é revertido após a formação da tempestade de citocinas estabelecida em pacientes com COVID-19 (TEUWEN et al., 2020). O rompimento da barreira trombo-protetora endotelial pode explicar, parcialmente, os episódios de coagulopatia amplamente descritos em pacientes com a doença (SMADJA et al., 2020) (RIVAS-POLLMAR et al., 2020). Além disso, a disfunção das células endoteliais também é responsável pela geração excessiva de trombina e pelo desligamento da fibrinólise, indicando um estado hipercoagulável da infecção (TANG et al., 2020). Por fim, a hipóxia encontrada nos pacientes com COVID-19 em estado grave pode estimular a trombose não apenas aumentando a viscosidade do sangue, como também por meio de uma sinalização dependente do fator de transcrição induzível por hipóxia (TANG et al., 2020).

Além dos marcadores de coagulação, diferentes preditores laboratoriais podem indicar a presença de uma resposta inflamatória aguda em pacientes com COVID-19 que levam a ativação da hipercoagulabilidade, como níveis de PCR (LIU et al., 2020), LDH (LI et al., 2020) e ferritina (KNOVICH et al., 2009). Nesse sentido, nos pacientes com COVID-19, essas proteínas são utilizadas para prever a gravidade da infecção e a possível evolução crítica da doença (HENRY et al., 2020) (LIU et al., 2020). A PCR é uma molécula de reconhecimento de padrões, que se liga a configurações moleculares específicas expostas durante a morte celular ou encontradas nas superfícies de patógenos. Sua concentração plasmática aumenta durante estados inflamatórios, contribuindo para a defesa do hospedeiro e integrando a resposta imune inata (BLACK; KUSHNER; SAMOLS, 2004) por meio da ativação do sistema complemento e aumento da

fagocitose (WANG, 2020). Além disso, essa proteína exerce um papel pró-trombótico ao atuar na fibrinólise e estimular respostas plaquetárias, bem como aumentar o fator de von Willebrand, fragmento de protrombina e concentração de D-dímero por meio de citocinas como IL-6 e IL-8 (LIPPI et al., 2010). Em pacientes com COVID-19, a elevação da PCR está diretamente relacionada com a gravidade da doença e pode ser utilizada como fator independente para prever o risco da doença (SMADJA et al., 2020) (LIU et al., 2020) (PANIGADA et al., 2020).

A LDH, por sua vez, é uma enzima intracelular presente na maioria dos sistemas orgânicos, liberada na corrente sanguínea quando há dano celular (WACHSMANN; LAMPRECHT, 2012). Pelo fato de estar presente no tecido pulmonar e a COVID-19 acometer principalmente esse sistema, é esperado que os pacientes com infecções graves pela doença liberem uma maior quantidade dessa enzima na circulação, sendo um importante preditor relacionado à maior chance de mortalidade (ZHANG et al., 2020) (HENRY et al., 2020). Já a ferritina sérica é um fator reagente de fase aguda de infecção por intermédio de citocinas inflamatórias como a IL-1 (KNOVICH et al., 2009). Ela interage com uma proteína do soro humano, o cininogênio de alto peso molecular, que é um cofator na cascata intrínseca da coagulação (KNOVICH et al., 2009). Sendo assim, essa proteína é um regulador angiogênico capaz de aumentar o crescimento de vasos sanguíneos, constituindo uma resposta fisiológica à inflamação (WANG et al., 2010). Na COVID-19, o nível elevado desse preditor mostrou-se eficiente em antever a gravidade da doença (COLAFRANCESCO et al., 2020).

Por fim, para minimizar os riscos trombóticos relacionados ao novo vírus, os pacientes devem ser aconselhados a se manterem ativos em casa (BIKDELI et al., 2020), e a profilaxia farmacológica com anticoagulantes deve ser limitada a pacientes que apresentam histórico familiar ou pessoal de trombose prévia ou elevação do D-dímero quatro vezes maior que o limite superior normal e não houver contraindicações (LIN et al., 2020). Se a profilaxia farmacológica não for permitida, há possibilidade de realizar a prevenção mecânica em pacientes imobilizados, que consiste na realização de compressão pneumática intermitente (BIKDELI et al., 2020).

Dentre as limitações do presente estudo, destacam-se o baixo número de relatos na literatura até o presente momento e a baixa qualidade metodológica dos artigos, o que é esperado devido ao tipo de análise e à situação emergencial. Entretanto, estudos como este possuem grande valor por incentivarem mais pesquisas sobre o tema, bem como auxiliar os profissionais de saúde, visto que a atual dinâmica de manejo clínico dos pacientes é baseada em informações científicas que direcionam a propedêutica médica.

**5 CONCLUSÃO**

As principais alterações evidenciadas no estudo foram elevação do D-dímero e do fibrinogênio, bem como prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada. Todos esses marcadores estão relacionados a um pior prognóstico da COVID-19, visto que são mais evidentes em pacientes em estado grave da doença. Além disso, em alguns casos, o distúrbio hemostático pode precipitar uma coagulopatia associada à COVID-19 (CAC) ou até mesmo uma coagulação intravascular disseminada (CID). O vírus é capaz de promover esse processo por meio de armadilhas de neutrófilos, inflamação exacerbada, disfunção endotelial e hipóxia, proporcionando um ambiente pró-trombótico que pode intervir na gravidade da doença.



**REFERÊNCIAS**

- AMGALAN, A.; OTHMAN, M. Exploring Possible Mechanisms for COVID-19 Induced Thrombocytopenia: Unanswered Questions. *J Thromb Haemost*, 2020 Jun;18(6):1514-1516. doi: 10.1111/jth.14832.
- BANSAL, M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*, 2020 May-June; 14(3): 247–250.
- BIKDELI, B. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020.
- BLACK, S.; KUSHNER, I.; SAMOLS, D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*, 2004; 279(47):48487-90. doi: 10.1074/jbc.R400025200.
- BOZZINI, C.E.; MOLINAS F. Hemostasia. In: Hous say A.B., Cirgolani H.E. *Fisiologia Humana de Houssay*, 2004 7 ed. Artmed, Porto Alegre.
- CARLOS, M.M.L.; FREITAS, P.D.F.S. Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. *Acta Veterinaria Brasília*, 2007. v.1, n.2, p.49-55.
- COLAFRANCESCO, S. et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome?. *Autoimmunity reviews*, 2020.
- CONNORS, J.M.; LEVY, J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 2020; 135 (23): 2033–2040. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.
- CRUVINEL, W.M. et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev. Bras. Reumatol*, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008>.
- CUI, D. et al. Clinical findings in a patient with haemophilia A affected by COVID-19. *Haemophilia*, 2020;10.1111/hae.14000. doi:10.1111/hae.14000.
- CUI, S. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 2020;18(6):1421-1424. doi:10.1111/jth.14830.
- DU, Y. et al. Clinical characteristics of 85 fatal cases of Wuhan COVID-19: A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020; 201 (11): 1372-1379. doi: 10.1164 / rccm.202003-0543OC.
- FLOYD, C.N.; FERRO, A. The platelet fibrinogen receptor: from megakaryocyte to the mortuary. *JRSM cardiovascular disease*, 2012, doi:10.1258/cvd.2012.012007
- GIANNIS, D.; ZIOGAS, I.A.; GIANNI, P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*, 2020 Jun; 127: 104362.

GUO, L. et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*, 2020.

GUTBIER B. et al. Prognostic and Pathogenic Role of Angiotensin-1 and -2 in Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018 Jul 15;198(2):220-231. doi: 10.1164/rccm.201708-1733OC.

HASOKSUZ, M.; KILIÇ, S.; SARAÇ, F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*, 2020; 50(3): 549–556.

HENRY, B.M. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 2020. doi:10.1515/cclm-2020-0369.

HENRY, B.M. et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2020, doi:10.1016/j.ajem.2020.05.073.

HILGENFELD, R.; PEIRIS, M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Res*, 2013 Oct; 100(1): 286–295.

IBA T. et al. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Critical care medicine*, 27 May. 2020. doi:10.1097/CCM.0000000000004458.

JIANG, F. et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*, 2020 May; 35(5): 1545–1549.

JIN Y. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 2020. DOI:10.3390/v12040372.

JOSE, R.J.; MANUEL, A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine* vol. 8,6 (2020): e46-e47. doi:10.1016/S2213-2600(20)30216-2.

KNOVICH, M.A. et al. Ferritin for the clinician. *Blood reviews*, 2009; 95-104. doi:10.1016/j.blre.2008.08.001.

LEVI, M. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020 Jun; 7(6): e438–e440.

LI, L.Q. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*, 2020;92(6):577-583. doi:10.1002/jmv.25757.

LIN, L. et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*, 2020; 9(1): 727–732.

LIPPI, G. et al. C-reactive protein and venous thromboembolism: causal or casual association?. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2010.

LIU, F. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*, 2020. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370.

MCLNTOSH, K. Novel Coronavirus (2019-nCov). UpToDate, 2020. Disponível em: [uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19)).

MEI, H.; HU, Y. Characteristics, Causes, Diagnosis and Treatment of Coagulation Dysfunction in Patients With COVID-19. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2020.

NG, V.L. Prothrombin Time and Partial Thromboplastin Time Assay Considerations. *Clin Lab Med*, 2009. doi: 10.1016/j.cll.2009.05.002.

PANIGADA, M. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost*, 2020;10.1111/jth.14850. doi:10.1111/jth.14850.

PASCOAL, D. et al. Síndrome respiratória aguda: uma resposta imunológica exacerbada ao COVID19. *Brazilian Journal of Health Review*, 2020. doi: 10.34119/bjhrv3n2-138.

QU, R. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*, 2020. doi:10.1002/jmv.25767.

QUINTAVALLE, G. et al. Severe bleeding in a patient with Factor XIII deficiency and COVID-19. *Haemophilia*, 2020;10.1111/hae.14088. doi:10.1111/hae.14088.

RIVAS-POLLMAR, M.I. et al. Thromboprophylaxis in a patient with COVID-19 and severe hemophilia A on emicizumab prophylaxis. *J Thromb Haemost*, 2020;10.1111/jth.14954. doi:10.1111/jth.14954.

RODRIGUEZ-MORALES, A.J. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*, 2020 March-April; 34: 101623.

SMADJA, D.M. et al. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09730-0>.

SPIEZIA, L. et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost*, 2020 Jun; 120(6): 998–1000.

STADLER, K. et al. SARS — beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol*, 2003; 1(3): 209–218.

TANG, N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 2020;18:844–847.

TANG, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*, 2020;18(5):1094-1099. doi:10.1111/jth.14817.

TEUWEN, L.A. et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*, 2020.

TIAN S. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology*, 2020.

TOTURA, A.L.; BARIC, R.S. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol*, 2012 Jun; 2(3): 264–275.

TUFAN, A.; GULER, A.A.; MATUCCI-CERINIC. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci*, 2020; 50(3): 620–632.

VAIRA, L.A. et al. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *The Laryngoscope*, 2020.

WACHSMANN, P.; LAMPRECHT, A. Polymeric Nanoparticles for the Selective Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Nanomedicine - Cancer, Diabetes, and Cardiovascular, Central Nervous System, Pulmonary and Inflammatory Diseases*, 2012. 377–397. doi:10.1016/b978-0-12-391860-4.00019-7.

WALLS, A.C. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.

WAN S. et al. Clinical features and treatment of COVID19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*, 2020; 92:797–806. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>.

WANG, F. et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*, 2020; 221(11):1762-1769. doi:10.1093/infdis/jiaa150.

WANG, J. et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*, 2020. doi:10.1002/JLB.3COVR0520-272R.

WANG, L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect*, 2020 Jun; 50(4): 332–334.

WANG, W. et al. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*, 2010;1800(8):760-769. doi:10.1016/j.bbagen.2010.03.011.

WEISEL, J. W. Fibrinogen and Fibrin. *Adv Protein Chem*. 247–299. 2005. doi:10.1016/s0065-3233(05)70008-5.

WEITZ, J.I.; FREDENBURGH, J.C.; EIKELBOOM, J.W. A test in context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017.

WIT, E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 2016; 14(8): 523–534.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

YERUVA, S.L.H. et al. COVID-19–associated coagulopathy. *The Hospitalist*, 2020.

ZHANG, Y. et al. Clinical and Coagulation Characteristics of 7 Patients With Critical COVID-2019 Pneumonia and Acro-Ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2020 Mar 28;41(0):E006. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.

ZHANG, Y. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2020;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575.

ZULFIQAR, A.A. et al. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med*, 2020;382(18):e43. doi:10.1056/NEJMc2010472.

ZUO, Y. et al. Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *JCI Insight*, 2020 Jun 4;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.