

ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
PÓS GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

AKEME LUISA REIS

**ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO EM PACIENTES CONTAMINADOS PELO
SARS-CoV-2**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2025

AKEME LUISA REIS

**ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO EM PACIENTES CONTAMINADOS PELO
SARS-CoV-2**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a
Academia de Ciências e Tecnologia como parte
dos requisitos para a conclusão do curso de pós
graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2025

AKEME LUISA REIS

**ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO EM PACIENTES CONTAMINADOS PELO
SARS-CoV-2**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a
Academia de Ciências e Tecnologia como parte
dos requisitos para a conclusão do curso de pós
graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial.

Aprovada em: ____/ ____/ ____.

Prof.(a)

Academia de Ciências e Tecnologia

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2025

Dedico este trabalho aos meus pais: Clerimar Marciano Bessa dos Reis e José Mauricio dos Reis que me incentivaram, apoiaram e tornaram esse momento possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela minha vida e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos.

Aos meus pais, que são meu alicerce agradeço pelo amor incondicional, pelas lutas, pelas oportunidades e por sempre me fortalecer nesta caminhada.

A todos meus familiares que sempre estiveram ao meu lado e torcendo pelas minhas vitórias.

Aos professores da Academia de Ciências e Tecnologia, obrigada por toda dedicação, paciência e ensinamentos que contribuem para minha formação.

E, por fim, agradeço todas as pessoas que, de alguma forma, foram essenciais para que alcançasse este objetivo com o qual sempre sonhei.

RESUMO

Introdução: No ano de 2019 o mundo presenciou um dos maiores impactos na saúde mundial, a COVID-19 provocada pelo vírus SARS-CoV-2, considerada uma doença sistêmica capaz de afetar todos os sistemas e órgão. O sistema de coagulação é um dos alvos a ter consequências, pois gera uma resposta exacerbada de citocinas a qual contribui para uma coagulação intravascular disseminada. **Objetivo / Método:** Analisar bibliografias que compreende sobre a relação entre COVID-19 com problemas na coagulação sanguínea. Foi realizado uma revisão da literatura online. **Conclusão:** Foi observado que houve um predomínio de consequências diretas e indiretas relacionadas a coagulação sanguínea na COVID-19; bem como a relevância de exames no envolvimento no prognóstico evolutivo e na mortalidade de pacientes.

Palavras-chave: Trombose, COVID-19; SARS-CoV-2; Hipercoagulabilidade; Coagulação Intravascular disseminada.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Coagulação e SARS-CoV-2.....	15
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial de Saúde
TAP	Tempo de Atividade da Protrombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
FIB	Fibrinogênio
MERS	Síndrome respiratória do Oriente Médio
EPI	Equipamento de Proteção Individual
RT-PCR	Transcrição Reversa de Reação em Cadeia da Polimerase
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IP-10	Interferon Gamma Induced Protein 10
MIP1 α	Proteína Inflamatória Macrófago 1 Alfa
MIP1 β	Proteína Inflamatória Macrófago 1 Beta
MCP1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
IFN γ	Interferon-gama
JAK	Inibidores de Janus Kinase
ADP	Adenosina Difosfato

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	METODOLOGIA.....	12
3	RESULTADO E DISCUSSÃO.....	12
3.1	Inflamação X Covid-19.....	12
3.1.1	Atribuições dos exames laboratoriais a pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2.	13
3.2	Exames relacionados a coagulação.....	13
3.2.1.	Exames relacionados a coagulação.....	15
4	CONCLUSÃO.....	17
	REFERÊNCIAS.....	18

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19, uma doença viral contagiosa, um dos maiores impactos na história da saúde mundial, com surgimento em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei na China. Obteve uma rápida disseminação e foi declarado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como pandemia em março de 2020; além do aumento de casos, a gravidade tornou-se visível pela taxa de mortalidade. (EJAZ et al., 2021)

A doença é definida como uma infecção respiratória aguda provocada pelo vírus SARS-CoV-2. Esse agente etiológico foi associado devido a algumas semelhanças a outras epidemias provocadas por SARS-CoV-1 em 2002 e MERS em 2012. Entretanto, nenhuma atingiu a amplitude de pandemia como a SARS-CoV-2 em 2019. Vale ressaltar que alterações virais incluem também células multi-nucleadas, pneumócitos atípicos nos espaços intra-alveolares e células sinciciais que desencadeiam a SARS (CAMPOS et al., 2020).

Dentre os primeiros casos constatados de contaminação havia como similitude que os indivíduos tinham vínculo a um mercado que comercializava frutos do mar e animais vivos. Através de pesquisas acreditam que a transmissão inicial do vírus tenha ocorrido de animais para humanos. Foi realizado sequenciamento de genoma em alguns macacos e pangolins comercializados na China e encontraram cepas parecidas ao do SARS-Cov-2. Porém existem incógnitas, pois não há provas suficientes para afirmar o hospedeiro, no entanto, não descartam a possibilidade dos animais selvagens estarem envolvidos (HU et al., 2020).

Com o surgimento dessa nova doença o mundo inteiro foi desafiado a se atualizar e ir em busca de conhecimento; foi empregado uso de tecnologias para facilitar a comunicação evitando o contato, entre os profissionais da saúde e pacientes, o propósito é a sobrevivência diante de uma doença avassaladora, sobretudo além da falta de informação ainda persiste a desigualdade sociais, econômicas e demográficas que entram em pauta com as estimativas globais e nacionais da covid-19 (CAMPOS et al., 2020).

A transmissão do SARS-CoV-2 pode ocorrer através do contato com pessoas infectadas, como pela saliva, secreções e gotículas respiratórias. De modo direto ao tossir, falar e espirrar; ou de modo indireto onde ao expelir secreções e gotículas contaminadas, o vírus poderá permanecer no ambiente por horas ou até dias, tornando-se superfícies sujeitas a transmissão por fômites caso sejam tocadas (OPAS, 2020).

Com base em estudos sabe-se que o vírus penetra pelas mucosas do nariz, boca e olhos de modo em que seja necessário o uso de EPIs como máscara cirúrgica e proteção ocular. Aos profissionais de saúde que tem contato direto com os pacientes infectados devem utilizar

máscara N95, capote, luvas, protetor ocular e avental impermeável. Tornou-se indispensável a presença de álcool em gel em todos os estabelecimentos e o distanciamento social. Tais parâmetros tem o intuito de proteção e prevenção e a não disseminação da doença (GARCIA et al; 2021).

O tempo de início da SARS relacionada ao COVID-19 geralmente ocorre entre 8 a 12 dias. O período médio de incubação da doença é de 5 dias, variando de 2 a 14 dias. Os infectados /podem se apresentarem assintomáticos ou sintomáticos; com grande relevância aos sintomas aos que já possuem comorbidades. Embora ainda não compreendida totalmente, a contaminação do vírus não se restringe a apenas um mecanismo fisiopatológico, por esse motivo é vista como uma doença sistêmica. Podendo se manifestar nos sistemas pulmonares, hematológicos, cardíacos, renais, gastrointestinal e neurológico (BLOMBERG et al., 2021).

Aos sintomáticos comumente apresentam febre, tosse, fadiga, dispneia e mialgia. É de grande relevância a tempestade de citocinas inflamatórias, a qual intensifica para um quadro grave e sistêmico; podendo ter progressão para insuficiência respiratória e cardíaca, sepse, falência renal e óbito (HICKMANN et al., 2020). Acredita-se que alguns dos meios para as sequelas da covid se desenvolveram por uma toxicidade direta do vírus, dano ao endotélio provocando tromboinflamação e desequilíbrio da resposta imune e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (GUPTA et al., 2020).

Mediante de todo quadro clínico apresentado pelos pacientes, obtém várias evidências laboratoriais como uma leve diminuição de glóbulos brancos caracterizados por linfopenia, elevação de níveis séricos de ferritina e proteína C reativa, alta velocidade de hemossedimentação. Do mesmo modo que pacientes que já possuem complicações sistêmicas podem apresentar uma elevação nos níveis nas transaminases; alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e creatinina expondo para possíveis novas complicações (SHI et al., 2020).

O diagnóstico da doença pode ser realizado pelo RT-PCR; no PCR as amostras podem ser obtidas por meio de swab nasal e oral, ou pela secreção respiratória como escarro, lavado traqueal ou broncoalveolar; é recomendado que a coleta seja realizada após o surgimento dos sintomas. Todavia o diagnóstico da COVID-19 deve ser associado aos sintomas e ou, exames complementares (NOGUEIRA; SILVA., 2020).

Em fevereiro de 2021 foi colocado em prática um plano o qual visava prevenção, as vacinas sendo um grande avanço, no total foram quatro tipos de imunizantes administrados no Brasil: CoronaVac, AstraZeneca, Pfizer e Janssen, mostraram houve uma redução de

internações e mortes por COVID-19 principalmente no grupo dos idosos evidenciando a importância da vacinação. (RIBEIRO, 2022).

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura as informações foram encontradas nas bases de dados Google Acadêmico, SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine), com artigos envolvendo COVID-19 e coagulação. Para busca dos artigos foram utilizadas as seguintes terminologias: Trombose; COVID-19; Coagulação; Dímero-D. Foram aplicados os critérios os quais foram utilizados para seleção dos artigos ao conteúdo deste estudo.

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

3.1 Inflamação X Covid-19

O vírus tem como alvo principal células epiteliais das vias aéreas, alveolares, células endoteliais vasculares e macrófagos no pulmão, todos os quais expressam o receptor-alvo a ECA2. Para que aconteça a replicação, o vírus é endocitado e libera seu material, com esse acontecimento as próprias células infectadas irão desencadear processos de sinalização para liberação de IL-1 na camada endotelial para que aconteça apoptose (TAY et al., 2020).

Ao acontecer a morte celular, as outras células adjacentes também irão secretar citocinas pró inflamatórias e quimiocinas como por exemplo IL-6, IP-10, MIP1 α , MIP1 β e MCP1. Essas proteínas farão uma sinalização para o sistema imune em especial monócitos e macrófagos vão sinalizar com IFN γ para estimular as células a produzir mais citocinas, sendo um feedback positivo com intuito a destruir o vírus (TAY et al., 2020).

As citocinas são importantes na resposta imunológica contra o vírus, porém podem ter resposta pró inflamatória TH1 e resposta anti-inflamatória TH2. Estudos mostraram que casos graves da covid-19 estão relacionados a uma tempestade de citocinas com um aumento significativo de interleucina 2 e interleucina 6 sendo essas moléculas pró inflamatórias, ou seja, elas ativam o processo de inflamação em consequência da grande produção dessas substâncias a agressão ao organismo é consideravelmente maior levando ao desequilíbrio hemodinâmico e destruição de órgãos alvos (KOWALEWSKI et al., 2020).

Existe uma interação entre a resposta imune com o sistema de coagulação e o endotélio, pelos processos inflamatórios. A hiperinflamação ativa as plaquetas, e prejudica o endotélio

gerando um distúrbio e estase sanguínea, gerando uma trombose venosa e arterial. Foi notado na SARS que os coágulos formados não são destruídos como deveriam, ou seja, há uma fibrinólise inconclusa, isso gera uma grande quantidade de fibrina insolúvel no espaço alveolar. Por esse motivo suspeitam que o fibrinogênio extravasa do plasma pelo dano alveolar, dessa forma consequentemente, a fibrina insolúvel favorece a fibrose pulmonar e parada respiratória até a morte do paciente (BRANDÃO et al., 2020).

Notando a gravidade da tempestade de citocinas se faz necessário um tratamento para controle, através de pesquisas os especialistas optam em utilizar antagonistas de interleucina-1 e antagonistas de interleucina-6 os quais impedem que seja exercido o efeito destes sobre os receptores. Para impedir a sinalização celular e o recrutamento de novas citocinas estudos apontam na utilização de JAK; essas são umas das principais escolhas de tratamento para reduzir os danos causados pelo sistema imune durante a covid-19 (YE et al., 2020).

3.1.1 Atribuições dos exames laboratoriais a pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2

Os laboratórios de análises clínicas exercem uma função muito significativa nos cuidados oferecidos aos pacientes acometidos pela COVID-19. Mediante diversos exames solicitados pela equipe médica é possível ter resultados exatos e precisos, podendo fornecer dados para pesquisas, auxiliar no diagnóstico e monitoramento terapêuticos. (OPAS, 2020)

Assim sendo, essencial na verificação do estado de saúde ou investigação de doenças, indivíduos infectados em estado grave apresentam exames laboratoriais alterados, através dos resultados os profissionais se orientam para como devem proceder nas próximas fases (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

1.2. Exames relacionados a coagulação

O dímero-D também conhecido como D-dímero é um marcador biológico, que se faz presente no sangue quando há degradação da fibrina uma proteína utilizada na formação de trombos ou coágulos. Ou seja, caso haja alterações na coagulação, é comum que tenha uma maior quantidade de dímero-D circulante. Pela literatura o dímero-D é uma proteína de mistura heterogênea também conhecida como heterodímero onde possui fragmentos com ligação D=D. O valor de referência no sangue é de até 0,500 µd/mL ou 500 ng/mL (RIBEIRO, 2022).

Existem uma série de etapas para que finalmente este marcador apareça, tudo se inicia quando ocorre uma lesão no endotélio expondo colágeno juntamente com ADP estimula o recrutamento de plaquetas e o fator de Von Willebrand, irá fazer a adesão na região lesionada. Na sequência essas plaquetas começam a secretar uma série de moléculas ADP, serotonina e o fator de crescimento derivado de plaquetas, que vão desempenhar diversas funções, como quimiotaxia, hemostasia, vasoconstrição e reparo tecidual; esquematizando e formando o complexo sistema da coagulação (NASCIMENTO et al., 2020).

Todos os mecanismos do sistema de coagulação devem ser regulados, um desses mecanismos é a eliminação pela fibrinólise do coágulo de fibrina após ele ter exercido sua função; o plasminogênio disponível se transforma em plasmina destruindo todo o coágulo. Compreende que a fibrina é um polímero formado por monômeros D e E que se intercalam, consequentemente ao ser destruído teremos a liberação de diversos produtos, e o dímero-D é um deles (RIBEIRO, 2022).

O método de dosagem e análise de dímero-D pode ser realizado com amostras de sangue total ou plasma citratado coletado no tubo azul. Frisando que este marcador pode ser dosado de forma quantitativa e qualitativa, sendo os principais utilizados; ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), ensaio de imunofluorescência e ensaios de aglutinação em látex. Vale ressaltar que tem possibilidade de sobrevir interferentes durante a análise, capazes de ocasionar resultados falso-positivos, como por exemplo anticorpos heterofílicos, sendo algumas vezes necessária desempenhar método alternativo, como o tratamento com agentes neutralizadores (RIBEIRO, 2022).

Pelo fato dos sinais e sintomas da trombose venosa profunda (TEP) serem muitas das vezes inespecíficos, a dosagem de dímero-D se torna válido pois valores normais ou reduzidos do dímero-D, diminui a possibilidade de TEP; porém apenas o exame de dímero-D isoladamente não permite diagnosticar uma trombose (HAYDROGLU et al., 2020).

Pode ocorrer variações nos níveis de dímero-D conforme a quantidade de veias acometidas, amplitude e volume do trombo. Em casos de trombozes proximais e mais ampla apresentam níveis elevados de dímero-D do que as contidas às panturrilhas, o que se torna significativo na avaliação de doença tromboembólicas (ALBRICKER et al., 2022).

Na maioria das vezes é recomendado acompanhar os níveis de dímero-D na admissão do paciente e a cada 24 e 48 h como intuito de acompanhar o quadro clínico do paciente e progressão na covid (MORENO; et al., 2021).

Em alguns estudos avaliaram que idosos ≥ 70 anos podem apresentar concentrações de dímero-D acima do valor de referência, portanto recomendam evitar realizar o teste em idosos

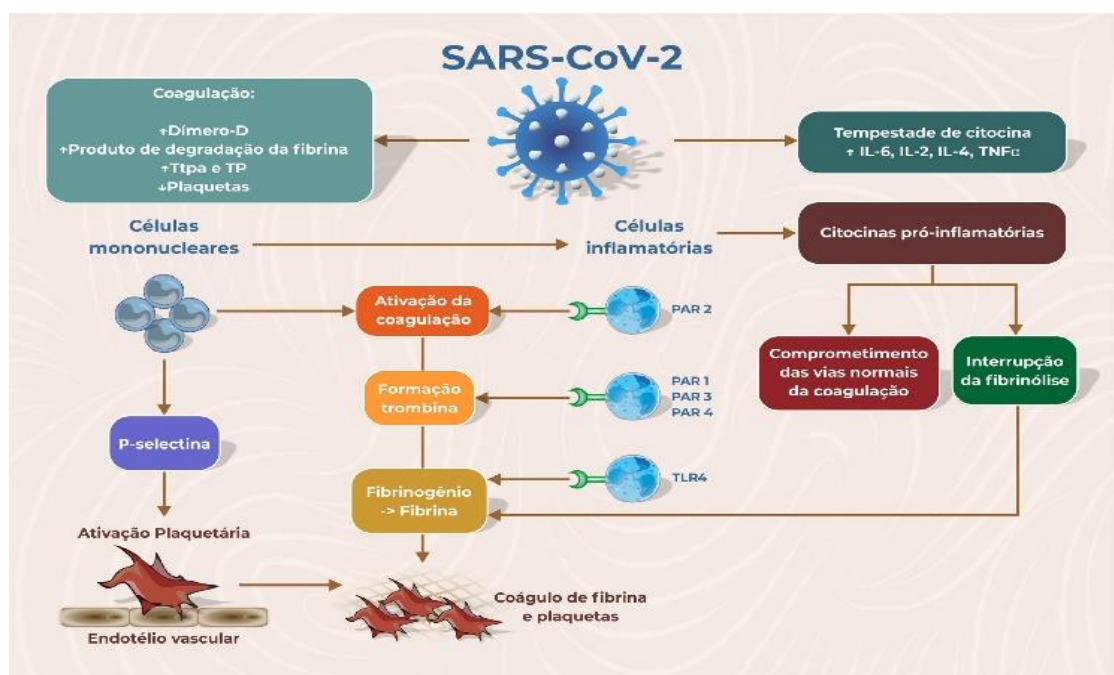
e quando necessário optar pelo método de imagem para auxiliar no diagnóstico de trombose. (ALBRICKER et al., 2022).

3.2.1. A importância da dosagem de dímero-D na covid

A dosagem do dímero-D é essencial, embora não seja um marcador específico para a doença, está associado à gravidade e ao risco de mortalidade. Em casos de Covid-19 o aumento da quantidade de dímero-D é corriqueiro, pois ao tentar combater o vírus o sistema imune libera citocinas em abundância, e em decorrência provoca lesão nos vasos sanguíneos e ativa o sistema de coagulação (Figura1). Em vista disso há, produção de grande quantidade de fibrina e, consequentemente ao degradar eleva os níveis de dímero-D na circulação (ORSINI et al., 2020).

Através de registros a literatura apontam que no coronavírus há um maior risco de trombose venosa evidenciada pela elevação do D-dímero consequentemente acompanhada de embolia pulmonar. De outra maneira pode afetar provocando nos vasos da microcirculação pulmonar uma trombose local, gerando sobrecarga pressórica sobre o ventrículo direito. Tudo isso pode resultar em uma dilatação e distúrbio ventricular (ALBRICKER et al., 2022).

Figura 1. Coagulação e SARS-CoV-2 Disponível em: [SciELO - Brasil - COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica](#) Acesso em 20 ago. 2022



Portanto o aumento dos níveis desse marcador no sangue podem ser indicativos de infecção e, em conformidade os valores, podem sinalizar maior gravidade da doença. Em associação temos os precursores tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e fibrinogênio (FIB) eles podem ou não se alterar em pacientes contaminados, não deixando de destacar os indivíduos acometidos que já possuem algum tipo de comorbidade (BRANDÃO et al., 2020).

É importante enfatizar que o aumento desse marcador pode aparecer em outras condições como no câncer, doenças hepáticas, gestação, idosos e infecções. Os pacientes, ao serem recebidos, podem apresentar fatores de risco ou outras situações que favorecem a elevação do dímero-D (ORSINI et al., 2020). Todavia de forma concisa o dímero-D em (*cutoff* > 2.000 mg/L) está correlacionado com a mortalidade 4x vezes comparado com pacientes com níveis normais (LEI et al., 2020).

Pessoas que passam por infecções virais estão sujeitos a evoluir para septicemia associada à disfunção orgânica. Isso é uma das principais causas da (CIVD) Coagulação intravascular disseminada (ORSINI et al., 2020). A coagulopatia associada à COVID-19 decorre de perturbações aos três elementos da tríade de Virchow hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão endotelial. Pacientes considerados em um estágio crítico da doença evoluem com insuficiência respiratória aguda, necessitando de ventilação mecânica invasiva sob pressão positiva, contribuindo para o aumento de pós-carga ventricular (ALBRICKER et al., 2022).

Quando há o embasamento clínico de conexão entre o coronavírus com lesões vasculares, hipercoagulabilidade e o maior risco de trombose, muitas das vezes os anticoagulantes são empregados para um melhor prognóstico de pacientes hospitalizados ou em condição de evoluir para os danos. O uso de heparina é comum e predomina com bons resultados para pacientes em estado grave da covid-19 (SOUSA et al., 2021).

Através da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia, baseada em experiências clínicas os melhores desfechos nos pacientes com coagulopatia induzida pela sepse receberam anticoagulantes. Entretanto a utilização de anticoagulantes em pacientes em estado grave, há maiores riscos de problemas hemorrágicos. Desse modo essa terapia deve ser individualizada e seguindo o perfil trombótico e hemorrágico de cada paciente (LEI et al., 2020).

4. CONCLUSÃO

Através da realização de pesquisas científicas, está sendo possível compreender melhor a fisiopatologia da doença, a infecção por SARS-CoV-2 afeta negativamente o sistema de coagulação em diferentes níveis.

Pela alta incidência de eventos tromboembólicos na COVID-19 a dosagem de Dímero-D juntamente com outros marcadores que monitoram coagulação mostrou-se importante na evolução e prognóstico de pacientes contaminados, estando associado à gravidade e ao risco de mortalidade.

Entretanto se faz necessário frisar que mesmo após o contágio com o vírus, alguns pacientes podem apresentar complicações na coagulação e necessitar de intervenções e um monitoramento. O dímero-D pode ajudar no diagnóstico precoce de pacientes alertando para mais cuidado ou novas condutas.

Por se tratar de uma doença que se alastrou de forma rápida e intensa, muitos foram os desafios a se enfrentar e um deles é a falta de conhecimento, e a carência na supervisão por exames complementares; sendo também fonte de pesquisas para fornecer bases biológicas para melhorar a terapia clínica de anticoagulação. Entretanto espera-se que possam orientar os pacientes em relação aos exames clínicos durante e após a contaminação e monitorar parâmetros laboratoriais com intuito de reduzir as complicações e a taxa de mortalidade.

REFERÊNCIAS

ALBRICKER, Ana Cristina Lopes; FREIRE, Cláudia Maria Vilas; SANTOS, Simone Nascimento dos; ALCANTARA, Monica Luiza de; SALEH, Mohamed Hassan; CANTISANO, Armando Luis; TEODORO, José Aldo Ribeiro; PORTO, Carmen Lucia Lascasas; AMARAL, Salomon Israel do; VELOSO, Orlando Carlos Gloria. Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 118, n. 4, p. 797-857, abr. 2022. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20220213>. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/diretriz-conjunta-sobre-tromboembolismo-venoso-2022/>. Acesso em: 01 dez. 2024.

BLOMBERG, Bjørn; MOHN, Kristin Greve-Isdahl; BROKSTAD, Karl Albert; ZHOU, Fan; LINCHAUSEN, Dagrun Waag; HANSEN, Bent-Are; LARTEY, Sarah; ONYANGO, Therese Bredholt; KUWELKER, Kanika; SÆVIK, Marianne. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 27, n. 9, p. 1607-1613, 23 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01433-3>. Acesso em: 01 dez. 2024.

BORGES, Alessandra Abel. SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. **Construção de Conhecimento no Curso da Pandemia de Covid-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais**, [S.L.], p. 1-21, maio 2020. EDUFBA. <http://dx.doi.org/10.9771/9786556300443.002>. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br>. Acesso em: 02 dez. 2024.

BRANDÃO, Simone Cristina Soares; GODOI, Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga; RAMOS, Júlia de Oliveira Xavier; MELO, Leila Maria Magalhães Pessoa de; SARINHO, Emanuel Sávio Cavalcanti. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, [S.L.], v. 19, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.200131>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/j7v6NtBNvGSGGTDz38wnRxm/?lang=pt>. Acesso em: 10. nov 2024.

CAMPOS, Mônica Rodrigues; SCHRAMM, Joyce Mendes de Andrade; EMMERICK, Isabel Cristina Martins; RODRIGUES, Jéssica Muzy; AVELAR, Fernando Genovez de; PIMENTEL, Thiago Goes. Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (daly) e perspectivas no sistema único de saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 36, n. 11, p. 1-14, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00148920>. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csp/2020.v36n11/e00148920/pt/>. Acesso em: 02 dez. 2024.

Carvalho, Ana C.S.; Barros, Luanni S.De A.; Tenório, Emanuelle C.P.T.; Lopes, Tadeu P.; Lopes, Lorena P.; Cruz, Cristiane M.. Moduladores de coagulação alterados comprometem os pacientes infectados com COVID-19; Altered coagulations modulators compromise COVID-19 infected patients. **Brazilian Journal of health Review**DOI:10.34119/bjhrv3n5-021 Curitiba, v. 3, n. 5, p. 11624-11644, set./out. 2020. ISSN 2595-6825 Acesso 04 Dez. 2024

EJAZ, R.; ASHRAF, M. T.; QADEER, S.; IRFAN, M.; AZAM, A.; BUTT, S.; BIBI, S.. Gender-based incidence, recovery period, and mortality rate of COVID-19 among the population of district Attock, Pakistan. **Brazilian Journal Of Biology**, [S.L.], v. 83, n. , p. 1-7, maio 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1519-6984.249125>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjb/a/tqds3W5tvKsrxJKNfxCrNjR/?lang=en#>. Acesso em: 02 dez. 2024.

GARCIA, Gracielle Pereira Aires; FRACAROLLI, Isabela Fernanda Larios; SANTOS, Heloisa Ehmke Cardoso dos; SOUZA, Virgínia Ramos dos Santos; CENZI, Camila Maria; MARZIALE, Maria Helena Palucci. Use of personal protective equipment to care for patients with COVID-19: scoping review. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, [S.L.], v. 42, n. , p. 1-23, nov. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2021.20200150>. Disponível em: www.Downloads/revista,+2020-0150+-+PREPRINT.pdf. Acesso em: 10 nov. 2024.

GUPTA, Aakriti; MADHAVAN, Mahesh V.; SEHGAL, Kartik; NAIR, Nandini; MAHAJAN, Shiwani; SEHRAWAT, Tejasav S.; BIKDELI, Behnood; AHLUWALIA, Neha; AUSIELLO, John C.; WAN, Elaine Y.. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 7, p. 1017-1032, jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2024.

HAYDROGLU, Mert İlker; ÇdNAR, Tufan; TEKKEŞİN, Ahmet İlker. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 66, n. 6, p. 842-848, jun. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.842>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/nx6WHFrjxhPV5CrzNmNfyJJ/?lang=en>. Acesso em: 10 dez. 2024.

HICKMANN, Maria Fernanda Grossi; ALEXANDRE, Rafael Costa Vieira; MORRA, Rafaela Oliveira Gallart; PEREIRA, Tayane Vasconcellos; BARROSO, Shana Priscila Coutinho; LEMOS NETO, Miguel de; ALEXANDRE, Pedro Celso Braga. Fisiopatologia da COVID-19 e alvo farmacológico tromboimunológico. **Vittale - Revista de Ciências da Saúde**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 30-34, 22 dez. 2020. Lepidus Tecnologia. <http://dx.doi.org/10.14295/vittale.v32i3.12021>. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittale/article/view/12021>. Acesso em: 08 nov. 2024.

HU, Ben; GUO, Hua; ZHOU, Peng; SHI, Zheng-Li. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 141-154, 6 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-022-00711-2>. Acesso em: 05 nov. 2024.

KOWALEWSKI, Mariusz; FINA, Dario; SŁOMKA, Artur; RAFFA, Giuseppe Maria; MARTUCCI, Gennaro; LOCOCO, Valeria; PIERO, Maria Elena de; RANUCCI, Marco; SUWALSKI, Piotr; LORUSSO, Roberto. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation.: a narrative review. **Critical Care**, [S.L.], v. 24, n. 1, 8 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-02925-3>. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32384917>. Acesso em: 10 dez. 2024.

LEI Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, Zhang Y, Yin Q, Cho Y, Andrade L, Shadel GS, Hepokoski M, Lei T, Wang H, Zhang J, Yuan JX, Malhotra A, Manor U, Wang S, Yuan ZY, Shyy JY. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE2. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 Dec 4:2020.12.04.409144. doi: 10.1101/2020.12.04.409144. Acesso em 08 de dez de 2024.

MORENO, G.; CARBONELL, R.; BODÍ, M.; RODRÍGUEZ, A.. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. **Medicina Intensiva**, [S.L.], v. 45, n. 1, p. 42-55, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021056912030187X?via%3Dihub>. Acesso em: 06 dez. 2024.

NASCIMENTO, Jorge Henrique Paiter; GOMES, Bruno Ferraz de Oliveira; CARMO, Plínio Resende do; PETRIZ, João Luiz Fernandes; COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 114, n. 5, p. 829-833, maio 2020. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20200308>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/trcCwg8ncqpMwRgn8Hq7Bbw/?lang=pt>. Acesso em: 20 nov. 2024.

NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha; SILVA, Lillian Oliveira Pereira da. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S.L.], v. 52, n. 2, 27 ago. 2020. Revista Brasileira de Analises Clinicas. <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.20200007>. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/diagnostico-laboratorial-da-covid-19-no-brasil/>. Acesso em: 22 nov. 2024.

OPAS, World Health Organization. (2020). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions: scientific brief, 09 July 2020. **World Health Organization**. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333114>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Acesso em: 22 nov. 2024.

ORSINI, M.; Do Nascimento, J.S.F.; Nunes, N.S.M.; Do Nascimento, J.K.F.; Azizi, M.; Cardoso, C.E. Coagulação intravascular disseminada e COVID-19: mecanismos fisiopatológicos. **Revista de Saúde**. 2020 Jan./Jun.; 11 (1): 87-90. Acesso 10 dez. 2024.

RIBEIRO, Elis Helena da Silva. Biomarcadores laboratoriais como preditores de gravidade em pacientes COVID-19: uma revisão de literatura. 2022. 55 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Rn, Acesso em 10 dez. 2024.

SHI Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al.; An Overview Of COVID-19. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*; 2020. Acesso em 06 dez. 2024.

SOUSA, Cb; LIMA, Er; LIMA, Gb; MENDES, Gbb; O USO DE ANTICOAGULANTES EM PACIENTES COM COVID-19: revisão de literatura. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 430 <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.908>. Acesso em: 21 nov. 2024.

TAY, Matthew Zirui; POH, Chek Meng; RÉNIA, Laurent; MACARY, Paul A.; NG, Lisa F. P.. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 363-374, 28 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2024.

YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. **Journal Of Infection**, [S.L.], v. 80, n. 6, p. 607-613, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194613/>. Acesso em: 02 dez. 2024.

