



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

JOSÉ MATHEUS DO NASCIMENTO LIMA

**ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO E COVID-19: UMA ASSOCIAÇÃO ENTRE
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS PARA O
MONITORAMENTO DA COVID-19**

**CUITÉ/PB
2021**

JOSÉ MATHEUS DO NASCIMENTO LIMA

**ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO E COVID-19: UMA ASSOCIAÇÃO ENTRE
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS PARA O
MONITORAMENTO DA COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Bacharelado em Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande
como pré-requisito para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Márcio Moura
Ponce de Leon

**CUITÉ/PB
2021**

L732a Lima, José Matheus do Nascimento.

Alterações da coagulação e covid-19: uma associação entre aspectos epidemiológicos e laboratoriais para o monitoramento da covid-19. / José Matheus do Nascimento Lima. - Cuité, 2021.

63 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2021.

"Orientação: Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon".

Referências.

1. Hematologia. 2. Sangue - coagulação. 3. Covid-19 - coagulação sanguínea. 4. Betacoronavírus. 5. Hemostasia - paciente com Covid-19. 6. Hemostasia - perfil epidemiológico. I. Leon, Carlos Márcio Moura Ponce de. II. Título.

CDU 616.15(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Rua Aprigio Veloso, 882, - Bairro Universitario, Campina Grande/PB, CEP
58429-900 Telefone: (83) 3372-1900
Site: <http://ces.ufcg.edu.br>

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

FOLHA DE ASSINATURA PARA TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

JOSÉ MATHEUS DO NASCIMENTO LIMA

ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO E COVID-19: UMA ASSOCIAÇÃO ENTRE ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS PARA O MONITORAMENTO DA COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 30/09/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon

Orientador

Prof. Dr. Egberto Santos Carmo

Avaliador

Prof.a Dra. Vanessa Santos de Arruda Barbosa

Avaliadora



Documento assinado eletronicamente por **CARLOS MARCIO MOURA PONCE DE LEON, COORDENADOR(A) DE GRADUACAO**, em 30/09/2021, às 17:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **VANESSA SANTOS DE ARRUDA BARBOSA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 30/09/2021, às 18:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **EGBERTO SANTOS CARMO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 30/09/2021, às 19:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **1812340** e o código CRC **9B1FC87E**.

Dedico este trabalho a minha mãe, ela, que sempre acreditou em mim.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que durante todo esse percurso me deu forças e coragem para superar todos os desafios me mostrando sempre o discernimento para toda e qualquer situação. Por todas as minhas conquistas pessoais e acadêmicas, pois sei que apesar do meu esforço tudo isso não teria conseguido sem ti.

Agradeço a minha família, especialmente aos meus pais, Raimunda Nonata e José Ferreira que sempre me ensinaram a ter respeito, para que meus posicionamentos fossem feitos da forma mais gentil, responsável e respeitosa possível. Pelo amor, carinho, e por nunca ter deixado faltar nada, que apesar das muitas dificuldades e momentos que me ausentei, sempre estiveram torcendo e vibrando com minhas realizações. A minha irmã Alda Lima, que nunca me deixou desanimar, me aconselhando, encorajando e comemorando em todas as vitórias. Aos meus avós, Geralda Loureço e José Lourenço por tudo me ensinam e pelo que tem feito para que eu possa realizar este sonho. Essa conquista não é só minha, mas nossa.

Ao meu amigo Doniêgo Lima, que desde muito tempo o companheirismo em todos os momentos das nossas trajetórias acadêmicas se fez presente, sempre nos ajudando e compartilhando momentos incríveis, aplaudindo sempre o sucesso do outro. As minhas amigas Andrea Paula, Monaliza Maia e Vanicleide Almeida que sempre torcem por mim, saibam que isso é recíproco.

À minha grande amiga e irmã, Carol Pinheiro, sendo ela uma das primeiras pessoas que conheci ao chegar em Cuité e que o nosso laço de amizade só cresceu desde então. Por todos os momentos compartilhados, desde as muitas noites mal dormidas estudando e descendo aquela ladeira correndo para fazer as provas, dos risos, dos congressos, até dos puxões de orelha, dos conselhos e da ajuda que eu precisasse seja qual fosse. Você é uma das pessoas mais incríveis que conheço e sou grato por tê-la como minha amiga.

Às minhas amigas Andreia Casado, Andresa Casado e Pâmela Rodrigues, por todo o apoio e cumplicidade nesse percurso, por todos os momentos vividos, pelas altas aventuras, pelos passeios, nos momentos de aflição e alegrias e vocês lá, sempre estavam presentes. Por cada palavra amiga, pelas comemorações e sonhos compartilhados, criando um vínculo de amizade sólida que levaremos para vida toda, saibam que a amizade de vocês é insubstituível e sou grato por tudo que vivemos e iremos viver.

Ao meu amigo Olavo Maurício, a quem considero como meu irmão e meu anjo e por sua família que sempre me acolheu tão bem. Obrigado por tudo amigo, por cada momento, por

me ajudar nos momentos em que nem eu mesmo sabia o que fazer e por estar presente nos meus momentos mais felizes quando conquistava algo. você foi e é uma das pessoas mais especiais que tive a honra de conhecer, e que sempre estarei torcendo para seu sucesso, você mora no meu coração.

A minha amiga Nielly Celestino, que desde sua chegada a Cuité formamos uma amizade ímpar, obrigado por me ouvir muitas e muitas vezes, por me aconselhar, ser um porto seguro, bem como pelos muitos momentos de alegria, risadas e pelas conversas produtivas e aleatórias, você é muito especial.

Aos amigos que fiz durante a graduação, Gabriel Gomes, Flaviana Melo, Anna Beatriz, Letícia Deininger, Fernando Souza, Isadora Alves, Gabriele Lima, Jaielison Yandro, Raphael Labussière, Danielle Nunes, Victor Lira, Alandson, Chico, Marcinha, Lucas Wallyson, Rafaely Dayse e Ival Filho, com quem convivi os últimos anos, obrigado por todos os momentos e experiências compartilhadas, vocês fizeram desse período, único.

À equipe da Farmalima, onde realizei meu primeiro estágio. À toda equipe do HUAB especialmente Jeane Alves, Arthur Nascimento, Iara Daniela e Heloísa Mara, por serem tão pacientes, por me ensinarem tanto desde os procedimentos laboratoriais até nas conversas político-sociais e acadêmicas, saibam que cresci muito no período que estive com vocês e que tudo isso levarei para minha vida profissional. À equipe da Farmativos, onde fui tão acolhido e que pude aprender muito na área da farmácia magistral.

A meu orientador, Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon, por ter aceito meu convite para me orientar, por todo o conhecimento repassado desde as disciplinas até no atual momento, além da atenção, paciência em todos os encontros e pelo profissionalismo à quem me espelho.

À banca examinadora, Prof. Dr. Egberto Santos Carmo e Prof^a. Dr^a. Vanessa Santos de Arruda Barbosa, que aceitaram de bom grado avaliar o meu trabalho. Desde já agradeço pelas importantes contribuições para que venha a melhorar esse trabalho.

À toda equipe da UFCG e todo o corpo docente do curso de Farmácia, pela dedicação e empenho em repassar seu conhecimento para que nos tornemos ótimos profissionais.

A vocês, a minha gratidão.

“Sois gentil et tiens courage”

(Anne Frank)

RESUMO

A COVID-19 é causada por um *betacoronavirus*, que se espalhou para diversos países, culminando em uma pandemia. É uma doença sistêmica e inflamatória que afeta o trato respiratório, assim como pode provocar uma série de alterações orgânicas incluindo desordens da coagulação, as quais podem estar associadas a gravidade e mortalidade. O presente trabalho teve como objetivo investigar o perfil epidemiológico e os parâmetros laboratoriais da hemostasia em pacientes com COVID-19, além de identificar fatores epidemiológicos que indicasse progressão da doença e descrever as alterações dos marcadores da hemostasia. A pesquisa caracterizou-se como uma revisão sistemática, utilizou-se artigos científicos originais disponíveis nos bancos de dados (*PUBMED*, *LILACS* e *SCIELO*) utilizando palavras-chave pré-estabelecidas, cujo o período de publicação foi de dezembro de 2019 a setembro de 2021. No que diz respeito ao perfil epidemiológico, a idade juntamente com as comorbidades foram indicadores com maior associação para a progressão e mortalidade dos pacientes com COVID-19 e com anomalias da coagulação, sendo que, indivíduos com idade acima de 60 anos possuem uma taxa de mortalidade de 73,3% em comparação com os indivíduos na faixa etária menor, e pacientes com hipertensão apresentam maior prevalência na população que evolui à óbito, com 50% em comparação com 37,9% dos pacientes que sobrevivem. O sexo masculino foi o mais acometido pela COVID-19. Alterações da coagulação são evidentes laboratorialmente, sendo que o D-dímero foi o principal marcador de eventos trombóticos e mortalidade. Assim, pacientes com idade superior a 60 anos e que possuem comorbidades são mais propensos a evoluírem para um quadro mais grave da COVID-19. Dessa forma, a associação de aspectos epidemiológicos e laboratoriais da hemostasia se fazem importantes para o monitoramento da COVID-19, tendo em vista sua atuação no prognóstico.

Palavras-chave: Betacoronavírus. Coagulação Sanguínea. Prognóstico.

ABSTRACT

COVID-19 is caused by a betacoronavirus, which has spread to several countries, culminating in a pandemic. It is a systemic and inflammatory disease that affects the respiratory tract, as well as causing a series of organic changes, including coagulation disorders, which can be associated with severity and mortality. This study aimed to investigate the epidemiological profile and laboratory parameters of hemostasis in patients with COVID-19, in addition to identifying epidemiological factors that could indicate disease progression and describing changes in hemostasis markers. The research was characterized as a systematic review, using original scientific articles available in the databases (PUBMED, LILACS and SCIELO) using pre-established keywords, whose publication period was from December 2019 to September 2021. With regard to the epidemiological profile, age along with comorbidities were indicators with the greatest association with the progression and mortality of patients with COVID-19 and with coagulation abnormalities, with individuals over 60 years of age having a higher rate mortality rate of 73.3% compared to individuals in the younger age group, and patients with hypertension have a higher prevalence in the population that evolves to death, with 50% compared to 37.9% of patients who survive. Males were the most affected by COVID-19. Coagulation alterations are evident in the laboratory, and D-dimer was the main marker of thrombotic events and mortality. Thus, patients over 60 years of age and who have comorbidities are more likely to progress to a more severe condition of COVID-19. Thus, the association of epidemiological and laboratory aspects of hemostasis are important for monitoring COVID-19, in view of its role in prognosis.

Keywords: Betacoronavirus. Blood clotting. Prognosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Origens animais de coronavírus e seus respectivos hospedeiros	19
Figura 2 - Estrutura geral do vírus SARS-CoV-2	21
Figura 3 - Liberação de ECA2 e entrada de SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro	23
Figura 4 - Esquema da cascata da coagulação, com divisão em duas vias	26
Figura 5 - Representação esquemática do sistema fibrinolítico	27
Figura 6: Modelo de coagulação baseado em superfícies celulares	28
Figura 7 - Formação de trombo na COVID-19	30
Figura 8 - Vias da cascata de coagulação e métodos coagulométricos	32
Figura 9 - Esquemática do princípio da impedância elétrica	33
Figura 10 - Método de focalização hemodinâmica	33
Figura 11 - Aplicações conjuntas de impedância e radiofrequência	34
Figura 12 - Princípio de interação das células com a luz em analisadores hematológicos	35
Figura 13 - Cálculo da Relação Internacional Normalizada	37
Figura 14 - Fluxograma representando a seleção dos artigos	40

LISTA DE QUADROS, GRÁFICOS E TABELAS

Quadro 1 - Artigos incluídos para a análise, com base nos pacientes com COVID-19 e alterações da coagulação.....	42
Gráfico 1 - Principais estudos com média de idade dos pacientes com COVID-19 sobreviventes e óbitos, com e sem TEV e com doença moderada e crítica	43
Tabela 1 - Características da população de estudo com COVID-19 enfatizando o sexo e óbitos	44
Tabela 2 - Principais comorbidades apresentadas pelos pacientes com COVID-19 e que possuíam alterações da coagulação	45
Tabela 3 - Resultados da contagem de plaquetas de acordo com o desfecho clínico de gravidades em pacientes com COVID-19	48
Tabela 4 - Resultados dos níveis plasmáticos de fibrinogênio de acordo com os desfechos clínicos de gravidade em pacientes com COVID-19	49
Tabela 5 - Resultados dos níveis plasmáticos do antígeno do Fator de von Willebrand em pacientes com COVID-19 grave	50
Tabela 6 - Resultados do TP e TTPa de acordo com os desfechos clínicos de gravidade em pacientes com COVID-19	52
Tabela 7 - Resultados dos níveis de D-dímero de acordo com os desfechos clínicos de gravidade em pacientes com COVID-19	54
Tabela 8 - Resultados dos níveis de Produtos de Degradação de Fibrina (PDF) segundo seus respectivos autores	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aa	Aminoácidos
ADAM17	Desintegrina e Metaloprotease 17
ADAMTS13	Desintegrina e metaloprotease trombospondina 1, membro 13
CAPM	Cininogênio de Alto Peso Molecular
CITV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
COVID-19	Doença resultante de Coronavirus 2019
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ELISA	Imuno-Enzima-Ensaio
FT	Fator Tecidual
FvW	Fator de Von Willebrand
FVIIa	Fator VII ativado
FXa	Fator X ativado
FXIIa	Fator XII ativado
MAT	Microangiopatia Trombótica
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio por Coronavirus
MMPs	Metaloproteases
NETs	Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAI-1	Inibidor do Ativador de Plasminogênio 1
PAI-2	Inibidor do Ativador de Plasminogênio 2
PDF	Produtos de Degradação da Fibrina
PK	Pré-Calicreína
PLG	Plasminogênio
RNA	Ácido Ribonucleico
SADS	Síndrome da diarreia aguda suína
SADS-CoV	Síndrome da Diarreia Aguda por Coronavírus
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
TEV	Tromboembolismo Venoso
TMPRSS2	Protease Transmembranar Serina 2
TM	Trombomodulina
TP	Tempo de Protrombina
t-PA	Ativador do Plasminogênio do tipo Tecidual
TT	Tempo de Trombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
u-PA	Ativador do Plasminogênio do tipo Uroquinase
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
<	Menor que
(a)	Ativado
g/L	Gramas por litro
mg/L	Miligramas por litro
mg/dL	Miligramas por decilitro
ng/mL	Nanogramas por mililitro
U/dL	Unidade por decilitro
µg/mL	Microgramas por mililitro
p<0,05	Resultados estatísticos significativos
vs	versus
(s)	Segundos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3. REERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 SARS-CoV-2	18
3.1.1 Histórico	18
3.1.2 Etiologia	20
3.1.3 Epidemiologia e transmissão	21
3.1.4 Mecanismo de infecção	22
3.2 SISTEMA HEMOSTÁTICO	24
3.3 HIPERCOAGULABILIDADE E COVID-19	29
3.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL	31
3.4.1 Ensaios laboratoriais para monitoramento da hemostasia	35
3.4.1.1 Contagem de plaquetas	35
3.4.1.2 Dosagem do fator de von Willebrand	36
3.4.1.3 Dosagem de fibrinogênio e tempo de trombina (TT)	36
3.4.1.4 Tempo de protrombina (TP)	36
3.4.1.5 Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)	37
3.4.1.6 D-dímero e Produtos de degradação de fibrina (PDF)	37
4. METODOLOGIA	39
4.1 Tipo de estudo	39
4.2 Procedimentos da pesquisa	39
4.3 Critérios de inclusão	39
4.4 Critérios de exclusão	40
4.5 Seleção de dados	40
4.6 Análise dos dados	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÃO	58
7. REFERÊNCIAS	59

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, foram registrados diversos casos de problemas respiratórios graves de origem desconhecida, e que, a posteriori, o grupo internacional de taxonomia viral identificou o agente causador, denominando-o de Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) como o agente causador do surto de COVID-19, que assolou de forma exponencial diversas partes do mundo (DUARTE, 2020; GORBALENYA *et al.*, 2020). Este vírus, pertence ao gênero *betacoronavirus* do qual também fazem parte o SARS-CoV e MERS-CoV, no entanto, observou-se que a patogenicidade do SARS-CoV-2 era maior que seus precedentes, levando-se em consideração por sua ampla disseminação e com desfechos clínicos respiratórios pronunciados, tornando-se assim, um grande problema de saúde pública (ABDULJALIL; ABDULJALIL, 2020; PAIVA; BERBERT; RAMOS, 2020).

Os sintomas mais comumente manifestados são tosse seca, febre, fadiga e diarreia, podendo evoluir para formas mais graves com pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), lesões cardíacas, hepáticas e renais além de coagulopatia grave (XAVIER *et al.*, 2020; LEVI; THACHIL, 2020). Além disso, é observado uma resposta inflamatória grave devido a uma tempestade de citocinas induzida pela superativação do sistema imunológico, ocasionado um estado de hipercoagulação e ativação plaquetária (DATTA *et al.*, 2020).

Pesquisas recentes apontam que a coagulopatia por COVID-19 pode se manifestar como embolia pulmonar e tromboembolismo venoso nos pacientes gravemente afetados aumentando a mortalidade (LEVI *et al.*, 2020; PINTO; OLIVEIRA, 2021). Além disso, dentre as alterações do sistema hemostático, alguns marcadores laboratoriais podem ser mais estabelecidos para avaliar as alterações da coagulação, a gravidade e o monitoramento da COVID-19 (BAO *et al.*, 2020; MARTIN-ROJAS *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2020).

Com base nisso, os dados laboratoriais da hemostasia podem fornecer informações importantes, auxiliando os profissionais nas condutas laboratoriais e clínicas para o monitoramento de distúrbios da coagulação associada a COVID-19 (BATSCHAUER; JOVITA, 2020; FLEURY, 2020).

Diante o exposto, tendo em vista que a COVID-19 pode causar diversas alterações nos sistemas orgânicos incluindo na coagulação, será que os exames laboratoriais da coagulação podem auxiliar no monitoramento da COVID-19?

Dessa forma, a investigação de estudos que associem tanto fatores epidemiológicos quanto os dados laboratoriais hemostáticos e a influência desta relação no desfecho da COVID-19 tornam-se importantes para o monitoramento da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Investigar o perfil epidemiológico e os marcadores da hemostasia em pacientes com anomalia da coagulação na COVID-19.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar fatores epidemiológicos (faixa etária, sexo e comorbidades) que podem aumentar o agravo da COVID-19;
- descrever as alterações dos marcadores da hemostasia e
- avaliar se os parâmetros epidemiológicos e laboratoriais auxiliam no monitoramento da COVID-19.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 SARS-CoV-2

Apesar da infecção por SARS-CoV-2 estar atualmente em curso, outros surtos por coronavírus permeiam a história. Esses patógenos são responsáveis por atingir principalmente o sistema respiratório dos seres humanos e características clínicas provenientes da infecção pelo SARS-CoV-2 e outros coronavírus incluindo tosse seca, dificuldades respiratórias e febre são semelhantes, no entanto, características típicas tanto clínicas quanto laboratoriais são aptas para diferenciá-las (HAMID; MIR; ROHELA, 2020).

3.1.1 Histórico

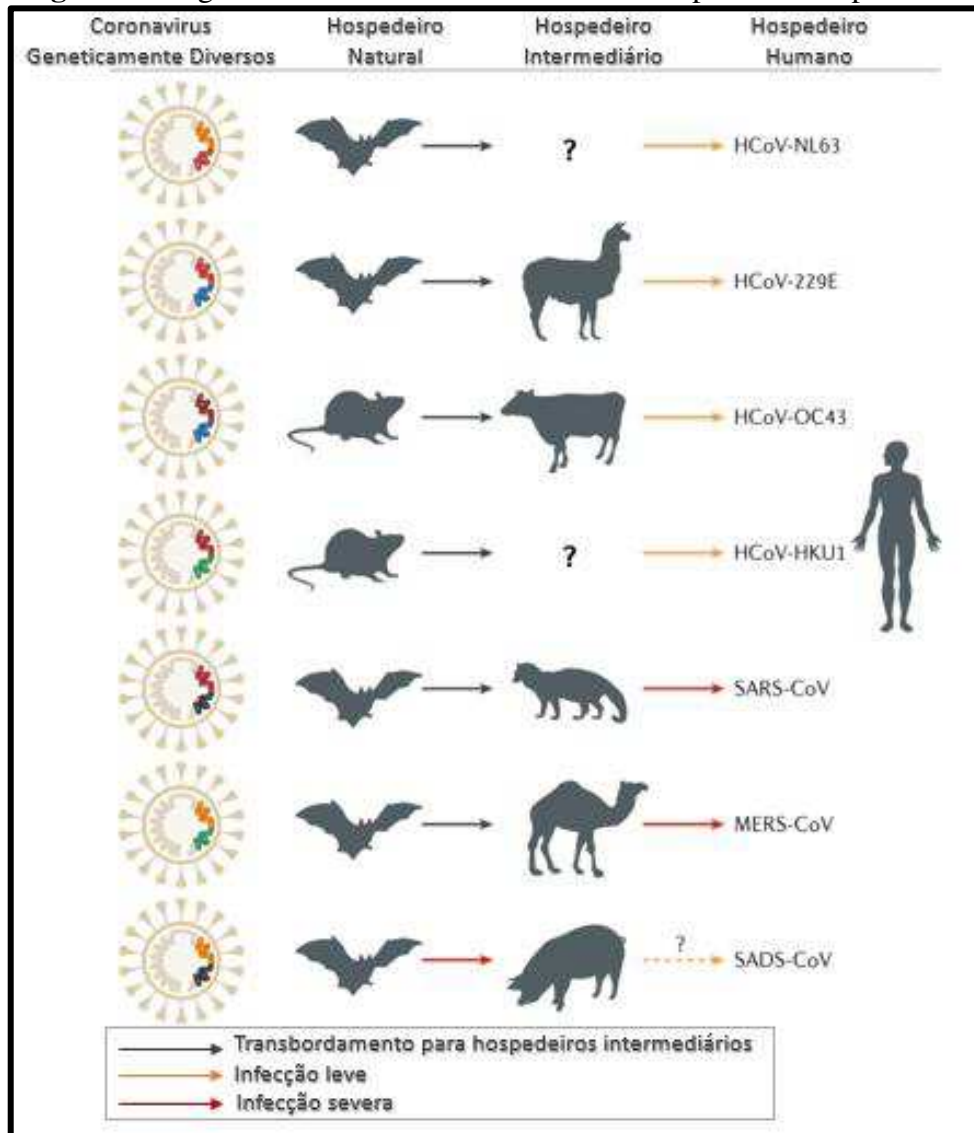
Os coronavírus causam diversas doenças em animais, em que a peritonite infecciosa em felinos foi a primeira doença relacionada a estes vírus a ser registrada no ano de 1912, e em 1937 o primeiro coronavírus foi isolado de galinhas (SILVA, 2003). Posteriormente, a mesma infecção atingiu roedores, animais domésticos e humanos, contudo, a maior preocupação relacionava-se a agricultura e não a saúde pública (WANG, 2015).

Somente em 1960 seu papel em doença humana foi reconhecido através de quatro cepas: 229E, OC43, NL63 e HKU1, causando sintomas como o de resfriados e doenças respiratórias em indivíduos imunocomprometidos (SILVA, 2003; ZHU, 2020). No ano de 2002, houve um surto de pneumonia atípica na província de Guangdong, sul da China, apresentando febre e síndrome respiratória, sendo denominada de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e que em 2003 já havia atingido 29 países, mais de 8.000 casos confirmados e 916 mortes (ZHONG *et al.*, 2003; YIN; WUNDERINK, 2017). No ano de 2012 foi descoberto uma nova doença respiratória grave com insuficiência renal, a Síndrome Respiratória do Oriente Médio causada por coronavírus (MERS-CoV) com registro de 2.494 casos em 27 países e 858 mortes (WANG, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

As cepas SARS-CoV e MERS-CoV possuem origem zoonótica, sendo os civetas de palmeiras (*Paradoxurus hermaphroditus*) e os camelos dromedários (*Camelus dromedarius*) os respectivos reservatórios naturais (GUAN *et al.*, 2003; AZHAR, 2014). No entanto, outras pesquisas apontam que os morcegos são os hospedeiros reservatórios de SARS-CoV e MERS-CoV e que infectam civetas e os camelos tornando-os hospedeiros intermediários antes da

disseminação para os seres humanos (Figura 1) (LI *et al.*, 2005; ITHETE *et al.*, 2013; YIN; WUNDERINK, 2017; CUI; LI; SHI, 2019).

Figura 1: Origens animais de coronavírus e seus respectivos hospedeiros.



A síndrome respiratória aguda grave por coronavírus (SARS-CoV) surgiu por meio da recombinação de coronavírus relacionados à SARS de morcego infectando civetas e humanos. A síndrome respiratória do Oriente Médio por coronavírus (MERS-CoV) espalhou-se de morcegos para camelos dromedários sendo prevalentes nestes animais. HCoV-229E e HCoV-NL63 geralmente causam infecções leves em humanos imunocompetentes e seus progenitores são provenientes de morcegos africanos. HCoV-OC43 e HCoV-HKU1, ambos também inofensivos em humanos, provavelmente originados em roedores. A síndrome da diarreia aguda suína (SADS) surgiu em leitões e é uma doença causada por uma nova cepa HKU2, denominada SADS coronavírus (SADS-CoV) e não há evidência de infecção em humanos.

Fonte: Adaptado de CUI; LI; SHI, 2019.

Em dezembro de 2019, foi relatado a internação de pacientes com diagnóstico inicial de pneumonia de etiologia desconhecida, provenientes do contato com o mercado atacadista de animais úmidos e frutos do mar da cidade de Wuhan, província de Hubei, China (CHEN, 2020). Com sintomas clínicos incluindo febre, tosse, síndrome do desconforto respiratório e outros

sintomas graves, pesquisas realizadas determinaram que o agente causador era um novo coronavírus definido como 2019-nCoV (DU TOIT, 2020). O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (CITV) por sua vez, adotou Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) denominando-o como o vírus causador do surto de 2019-nCoV ou COVID-19 (DUARTE, 2020; GORBALENYA *et al*, 2020).

3.1.2 Etiologia

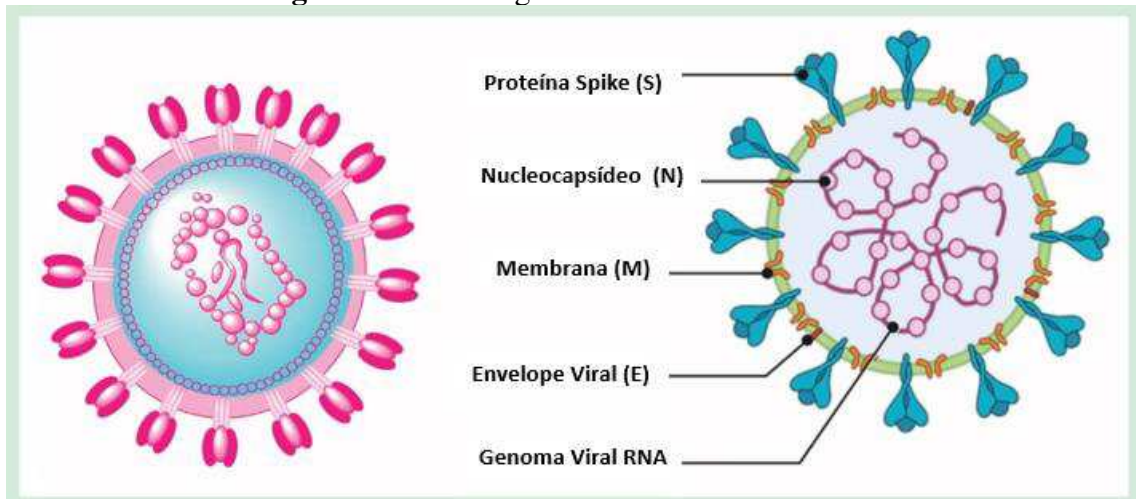
Os Coronavírus são vírus envelopados com um genoma de RNA (ácido ribonucleico) de fita única e simples de sentido positivo com ampla distribuição entre os seres humanos, outros mamíferos e aves, causando doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas (ABDULJALIL; ABDULJALIL, 2020; MISHRA *et al.*, 2020; SU, *et al.*, 2016; ZHU, 2020). O termo “coronavírus” refere-se à forma de visualização em microscopia eletrônica, vistos como projeções que terminam em pequenas gotas que se exteriorizam para a superfície do vírus, parecendo uma coroa (a palavra “corona” em latim tem o significado de coroa) (SU *et al.*, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

Os Coronavírus pertencem à família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales* e subfamília *Coronavirinae*, sendo esta, composta por quatro gêneros: *Alfacoronavírus*, *Betacoronavírus*, *Gamacoronavírus* e *Deltacoronavírus* (CUI; LI; SHI, 2019). Até o ano de 2019 seis espécies de coronavírus eram conhecidas por causarem infecção em seres humanos, sendo as cepas do gênero *alfacoronavírus*: 229E, NL63, e as cepas do gênero *betacoronavírus*: OC43 e HKU1 responsáveis por causarem quadros de resfriados e infecções leves do trato respiratório superior em pacientes imunocomprometidos (CUI; LI; SHI, 2019; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020). As cepas que causam as SARS-CoV e MERS-CoV pertencem ao gênero *betacoronavírus*, possuem origem zoonótica, são altamente patogênicos e estão relacionados com quadros graves de insuficiência respiratória em humanos (CUI; LI; SHI, 2019; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

No entanto, há registros de que os coronavírus do gênero *deltacoronavírus* e *gamacoronavírus* infectam aves e que também podem infectar mamíferos, sendo que, devido a grande número de hospedeiros como morcegos e pássaros ocasiona por conseguinte a maior diversidade e especificidade desses vírus à estes hospedeiros, dando origem a uma variedade de mecanismos para os Coronavírus se ligarem e se replicarem (WOO *et al.*, 2012; CUI; LI; SHI, 2019).

Dessa maneira, a sétima espécie de Coronavirus e terceira mais patogênica, o SARS-CoV-2 pôde ser classificado através de biologia molecular como novo coronavírus no gênero *betacoronavírus*, sendo semelhante ao SARS-CoV e encontrados em morcegos (Figura 2) (MÁRQUEZ-DÍAZ *et al.*, 2020).

Figura 2: Estrutura geral do vírus SARS-CoV-2.



O Nucleocapsídeo (N) é uma proteína estrutural ligada ao genoma do RNA do coronavírus e, portanto, associa-se à proteína da membrana viral (M) durante a montagem viral e facilita a produção e o dobramento do RNA. A proteína (S) por sua vez facilita a interação entre os vírus e entrada nas células do hospedeiro através dos receptores de superfície.

Fonte: Adaptado de AMAWI *et al.*, 2020.

3.1.3 Epidemiologia e transmissão

A transmissão do vírus ocorre principalmente pelo contato com a pessoa infectada e inalação de gotículas respiratórias geradas quando a pessoa tosse, espirra, ou por gotículas de saliva ou secreção nasal, aerossol, fômites ou objetos pessoais com subsequente contato com as mucosas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020; XAVIER *et al.*, 2020). Apesar de que pacientes sintomáticos sejam considerados os principais focos de infecção, estudos também apontam que pacientes assintomáticos podem transmitir o vírus (PAIVA; BERBERT; RAMOS, 2020). O período de incubação após o contágio pode variar entre 2 a 14 dias desde a infecção até o início dos sintomas, que inclui febre, mialgia, tosse seca, fadiga, diarreia, lesão cardíaca e renal (XAVIER *et al.*, 2020).

Estudos recentes cuja a intenção era de descrever as características desse novo Coronavirus, apontam que os adultos e idosos são os mais infectados pelo SARS-CoV-2, com predomínio do sexo masculino, pessoas com baixa função imunológica e que possuem doenças subjacentes como doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, hipertensão e diabetes sendo

consideradas de alto risco (ABDULJALIL; ABDULJALIL, 2020; HAMID; MIR; ROHELA, 2020; PAIVA; BERBERT; RAMOS, 2020).

Com o aumento da velocidade de propagação da infecção a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou estado de emergência de saúde pública de interesse internacional em 30 de janeiro de 2020 e, em 11 de março de 2020 como pandemia (ABDULJALIL; ABDULJALIL, 2020). Em 22 de março de 2020, o número de casos da infecção era de 292.142 em 189 países com aproximadamente 12.784 mortes (ABDULJALIL; ABDULJALIL, 2020; WORLDOMETER, 2020). Mais de quatro milhões de casos confirmados com mais de 283 mil mortes foram notificadas mundialmente em 13 de maio de 2020 e, no Brasil, em 26 de fevereiro de 2020 foi confirmado o primeiro caso na cidade de São Paulo, atingindo mais de 177 mil casos notificados e 12 mil mortes em 12 de maio de 2020 (XAVIER *et al.*, 2020). Segundo a OMS, os dados coletados até 27 de setembro de 2021, o número de casos confirmados era de 234.551.981 com 4.746.205 de mortes causadas por SARS-CoV-2 mundialmente e, no Brasil com 21.412.275 casos confirmados com 596.298 mortes (WHO, 2021).

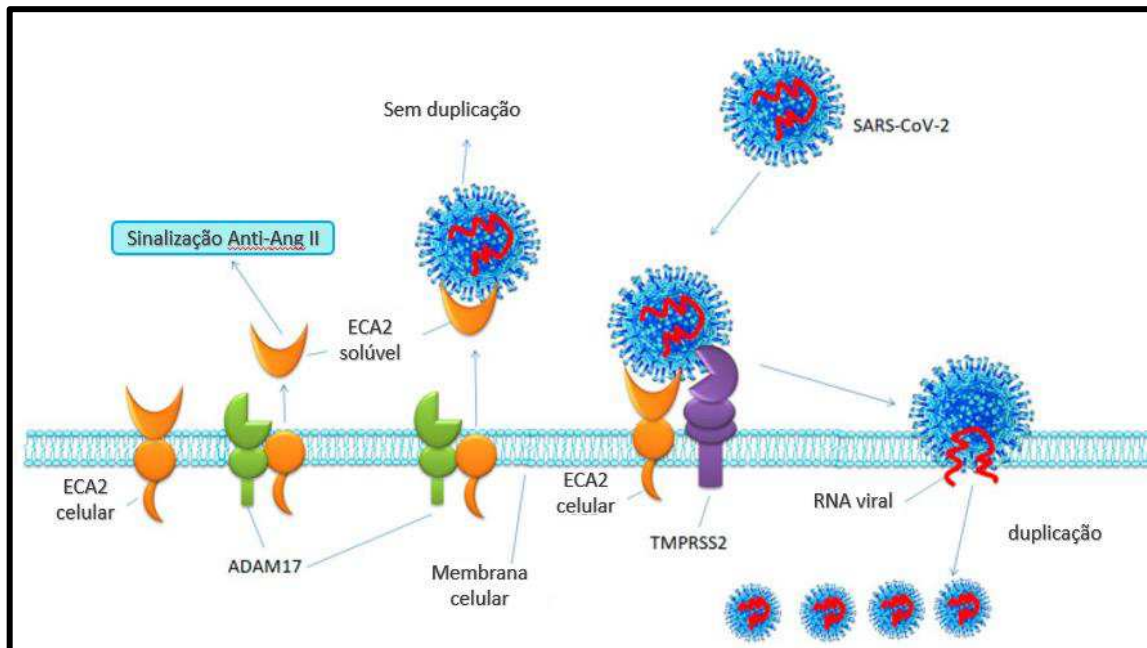
3.1.4 Mecanismo de infecção

Para que o SARS-CoV-2 entre na célula e realize o processo de replicação viral, se faz necessário a expressão da enzima conversora da angiotensina tipo-2 (ECA2) nas células humanas atuando como receptor de entrada, em que esta, liga-se à proteína Spike (S) do envelope viral desencadeando o processo patogênico (DATTA *et al.*, 2020). Segundo Zhao *et al.*, (2020) 83% da ECA2 se concentram no pulmão expressas pelos pneumócitos, o que justifica, este órgão, ser o sítio da infecção. No entanto, a ECA2 também é expressa nos enterócitos do intestino delgado, células endoteliais vasculares do coração, rins e cérebro, o que pode estar associado a complicações nestes órgãos e conseqüentemente nas manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes como falta de ar, dor no peito e diarreia (XIAO; SAKAGAMI; MIWA, 2020).

A proteína S possui 1273 aminoácidos (aa), contendo duas regiões importantes denominadas de unidades de superfície S1 e S2, sendo elas responsáveis para a ligação e fusão do envelope viral com a membrana celular (HOFFMANN *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020). Hoffmann *et al.*, (2020) relatam que a protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2) é essencial em tornar a proteína S apta para a interação com a ECA2 e patogênese no hospedeiro infectado (Figura 3). Além disso, a TMPRSS2 é expressa no tecido pulmonar e nos ramos brônquicos subsegmentares, próstata, cólon, intestino delgado, rins e, a localização simultânea

da TMPRSS2 com ECA2 aumenta a entrada do vírus nas células (DATTA *et al.*, 2020; XIAO; SAKAGAMI; MIWA, 2020). Dessa maneira, o SARS-CoV-2 promove a diminuição da expressão da ECA2 que é responsável na proteção contra lesões pulmonares, o que leva ao agravamento dos processos atróficos, fibróticos, pró-oxidantes e vasoconstritores (ZHANG *et al.*, 2020).

Figura 3: Liberação de ECA2 e entrada de SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro.



Enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2); Desintegrina e metaloprotease 17 (ADAM17); Serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2). A ECA2, ADAM17 e TMPRSS2 são expressos na membrana celular. Após ser eliminado pelo ADAM17, a ECA2 solúvel é liberada, neutralizando os efeitos da sinalização de Angiotensina II. Alternativamente, a ECA2 celular também é eliminada pela TMPRSS2, o que resulta na fusão da membrana celular com SARS-CoV-2.

Fonte: Adaptado de XIAO; SAKAGAMI; MIWA, 2020.

Após o vírus entrar nas células, o RNA viral é liberado no citoplasma, no qual é traduzido e começa a se replicar. As partículas virais recém-formadas germinam no compartimento intermediário situado entre retículo endoplasmático e complexo de Golgi, onde formam-se as vesículas contendo as partículas virais e se fundem com a membrana plasmática liberando o vírus (LI *et al.*, 2020).

Através das interações que o vírus promove com as células do hospedeiro, o SARS-CoV-2 induz uma resposta inflamatória devido ao aumento progressivo da ativação do sistema imunológico e consequentemente à liberação de uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-8, IL-33, TNF- α , TGF β , IFN- α , IFN- γ , além de quimiocinas como CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, desencadeando um ataque violento do sistema imunológico ao corpo (DATTA *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020). Desse modo, pode

acarretar a falência múltipla de órgãos, aumento de uma tendência incomum de hipercoagulação e ativação plaquetária e conseqüentemente levar à morte em casos graves da infecção (DATTA *et al.*, 2020).

3.2 SISTEMA HEMOSTÁTICO

A estabilidade funcional do sistema hemostático é compreendida por uma série de mecanismos regulados simultaneamente, controlando a perda excessiva de sangue e evitando a formação de trombos em decorrência da composição abundante de fibrina (FRANCO, 2001). Esse processo compreende interações complexas entre a resposta da parede vascular, as plaquetas circulantes, fatores de coagulação, anticoagulantes naturais, e componentes do sistema fibrinolítico, levando à formação do coágulo e desfazê-los após a reparação do dano (HOFFBRAND, 2013).

Isto posto, a resposta hemostática depende de três fases distintas: 1) hemostasia primária, 2) hemostasia secundária ou coagulação e 3) hemostasia terciária ou fibrinólise (RODRIGUES *et al.*, 2012) e que, na presença de qualquer alteração desses mecanismos, a hemostasia é comprometida desencadeando a formação de trombos ou hemorragias (BERGER *et al.*, 2014).

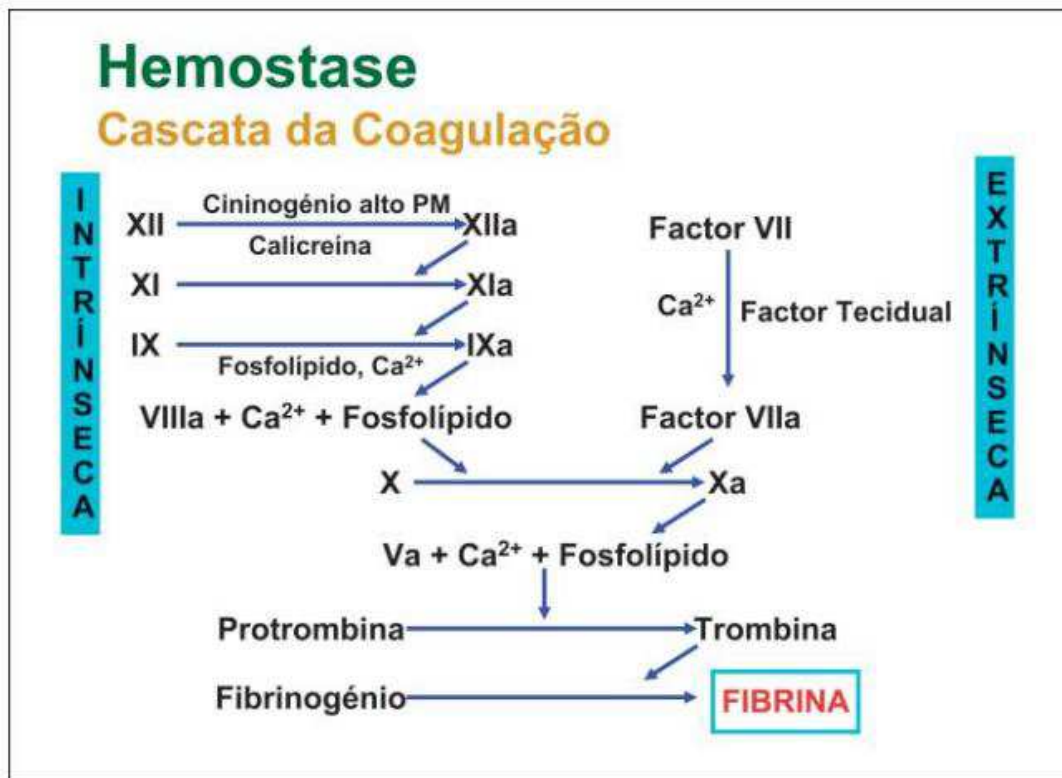
A hemostasia primária é compreendida como a primeira fase de formação do trombo, sendo que, após a lesão vascular, ocorre a liberação de vasoconstritores, os quais diminuem o fluxo sanguíneo local, além do fator tecidual (FT) e o Fator de von Willebrand (FvW) atuantes na ativação do processo de coagulação (RODRIGUES *et al.*, 2012; HOFFBRAND, 2013). Em seguida, as plaquetas formam um tampão mecânico durante a resposta hemostática à lesão vascular e se ligam ao FvW, levando à adesão das plaquetas ao subendotélio (HOFFBRAND, 2013). Finalmente, ocorre a secreção de diversas organelas plaquetárias, que, atuam como agentes pró-agregantes sendo responsáveis pela ativação e o recrutamento de outras plaquetas circulantes, levando à formação de um tampão celular (BERGER *et al.*, 2014).

Por sua vez, a hemostasia secundária caracteriza-se pela ativação de uma série de reações enzimáticas envolvendo proteínas pró-coagulantes presentes no plasma levando à formação do coágulo (RODRIGUES *et al.*, 2012). Esse processo acontece através de duas vias, em que a via extrínseca envolve elementos que usualmente não estão no ambiente intravascular e a via intrínseca, que é iniciada por componentes presentes no ambiente intravascular (FRANCO, 2001).

A via extrínseca é desencadeada por um fator externo ao sangue, o fator tecidual (tromboplastina/ fator III), que entra em contato com o fator VII plasmático, ativando-o (FVIIa), formando o complexo FT/FVIIa, e que, na presença de cálcio ativa diretamente o fator X (FXa) (RODRIGUES *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2015). Além do mais, independentemente do agente desencadeante, a iniciação da coagulação se faz mediante a expressão do componente crítico, o FT, e sua exposição ao espaço intravascular (Figura 4) (FRANCO, 2001).

Na via intrínseca, ocorre a interação do Fator XII com superfícies carregadas negativamente do endotélio lesado, sendo necessário a presença de outros componentes como a pré-caliceína (PK) e do cininogênio de alto peso molecular (CAPM) essenciais para sua ativação (FXIIa) (SANTOS *et al.*, 2015). O FXIIa ativa o FXI (FXIa), que, por sua vez, ativa o FIX (FIXa). O fator IXa juntamente com o fator VIIIa, fosfolipídeos e íons cálcio, forma o complexo tenase intrínseco e cliva o fator X, tornando-o ativo (FXa) (RODRIGUES *et al.*, 2012). Ambas as vias, convergem na “via comum”, em que ocorre a ativação do FX, e que, na presença do Fator V ativado (FVa), cálcio e fosfolipídeos forma-se o complexo protrombinase, responsável por converter o Fator II (protrombina) em trombina na superfície celular das plaquetas (SANTOS *et al.*, 2015). A seguir, a trombina catalisa a proteólise de fibrinogênio gerando, por fim, o coágulo de fibrina insolúvel (RODRIGUES *et al.*, 2012). A fibrina, por sua vez, infiltra-se nos agregados de plaquetas onde ocorreu a lesão vascular e converte o tampão primário e instável formado pelas plaquetas em tampões hemostáticos firmes, definidos e estáveis (HOFFBRAND, 2013).

Figura 4: Esquema da cascata da coagulação, com divisão em duas vias.



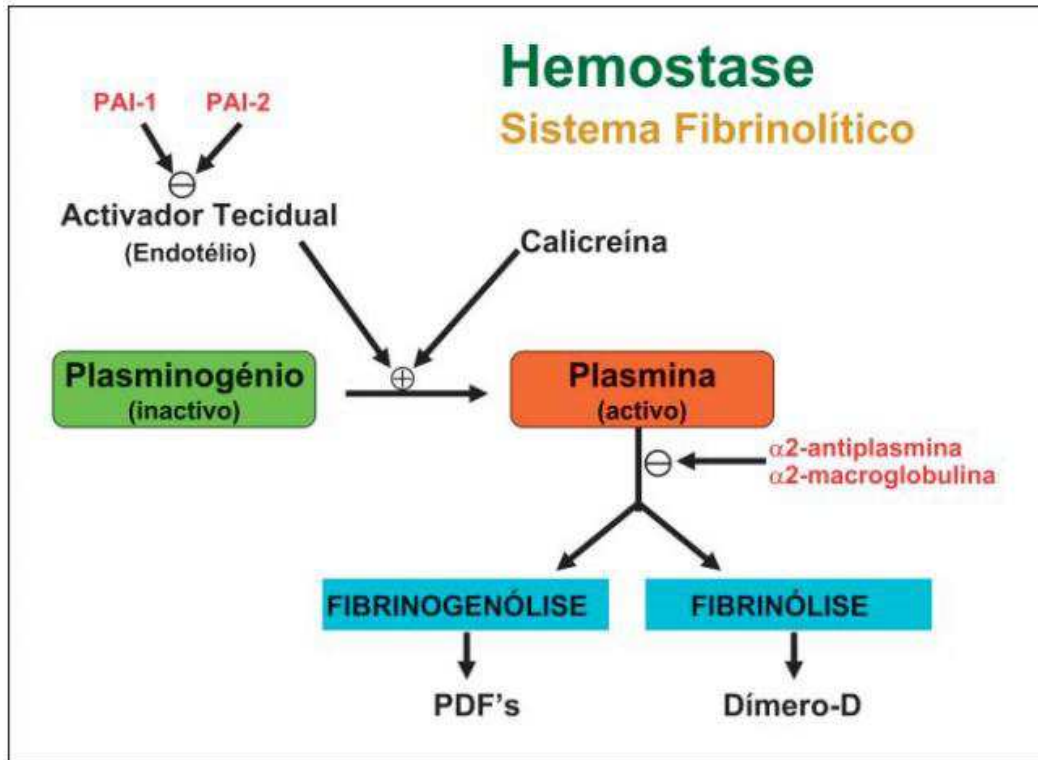
a (Ativado).

Fonte: LIMA, 2006.

Por fim, a fibrinólise ou hemostasia terciária, responsabiliza-se pela remoção dos depósitos de fibrina, restabelecendo o lúmen vascular e o fluxo sanguíneo (RODRIGUES *et al.*, 2012). Inicialmente, se faz necessário a ativação do plasminogênio (PLG), uma proenzima inativa, que é convertida em plasmina, uma enzima serino-protease ativa, através de dois ativadores fisiológicos, o ativador de plasminogênio do tipo tecidual (t-PA - *tissue-type plasminogen activator*) e o ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA - *urokinase-type plasminogen activator*) (FRANCO, 2001). O t-PA, que é expresso por células endoteliais, liga-se à fibrina e aumenta sua capacidade de converter o plasminogênio ligado ao trombo em plasmina, e esta última, degrada a rede de fibrina em produtos de degradação solúveis (PDF) e D-dímero (LIMA, 2006; RODRIGUES *et al.*, 2012; HOFFBRAND, 2013). A segunda via de ativação ocorre quando u-PA converte o plasminogênio em plasmina, e esta, ativa as metaloproteinases (MMPs), responsáveis pela degradação da matriz extracelular e no remodelamento tecidual (RODRIGUES *et al.*, 2012). Além disso, a inibição do sistema fibrinolítico se dá através dos ativadores do PLG mediante ação de inibidores específicos como o inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1 - *plasminogen activator inhibitors*), inibidor do ativador de plasminogênio 2 (PAI-2 - *plasminogen activator inhibitors*), trombomodulina

(TM), α 2-antiplasmina e α 2-macroglobulina (Figura 5) (FRANCO, 2001; RODRIGUES *et al.*, 2012).

Figura 5: Representação esquemática do sistema fibrinolítico.



PAI-1 (inibidor do ativador de plasminogênio 1); PAI-2 (inibidor do ativador de plasminogênio 2); PDF (Produto de degradação de fibrina).

Fonte: LIMA, 2006.

No entanto, um novo modelo da cascata de coagulação que se baseia em reações da coagulação através de processos simultâneos em superfícies celulares tem mostrado mais clareza desse processo *in vivo*, demonstrando ainda, que as vias extrínseca e intrínseca não são independentes, mas atuam integralmente na superfície da membrana das células envolvidas (ZAGO; FALCAO; PASQUINI, 2013; SANTOS *et al.*, 2015).

Este modelo caracteriza-se pelo envolvimento de três fases: iniciação, amplificação e propagação, em que, a fase de iniciação é desencadeada por células que expressam FT na superfície da membrana, ocasionando a interação do FT com FVII da corrente sanguínea, ativando-o (FVIIa) e formando o complexo FT/FVIIa, que por sua vez, inicia a coagulação por ativar o FX e o FIX (Figura 6) (RODRIGUES *et al.*, 2012).

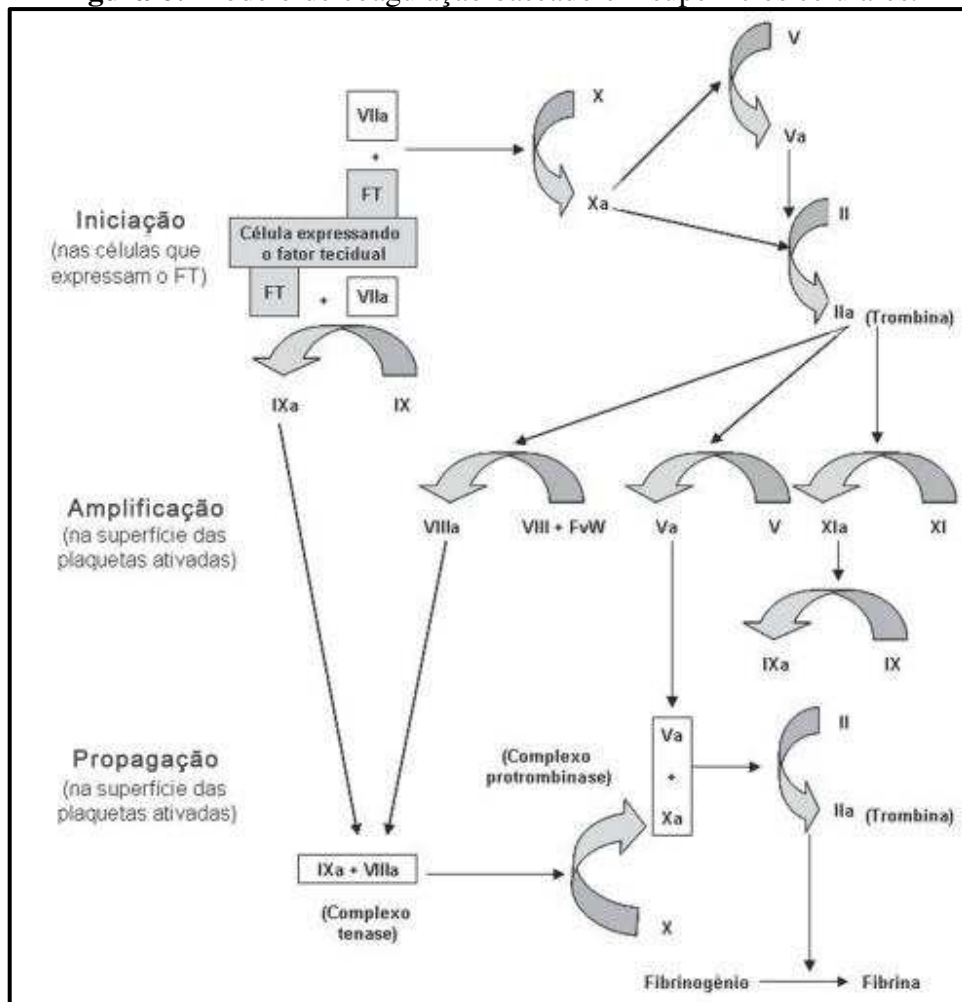
Já na fase de amplificação que ocorre na superfície das plaquetas, requer a trombina produzida na fase de iniciação, a qual desempenha ativação dos cofatores FV e FVIII nas plaquetas ativadas, dissocia o complexo FvW/FVIII permitindo que o FvW desempenhe a

adesão e agregação plaquetária, bem como ativa o FXI (FXIa) que, com os fatores ativados na superfície plaquetária o processo de propagação se inicia (FERREIRA *et al.*, 2010).

Finalmente, a propagação que também ocorre na superfície das plaquetas ativadas, caracteriza-se pelo acentuado recrutamento de plaquetas ao local da lesão, produzindo os complexos tenase e protrombinase, resultando assim em uma grande quantidade de trombina e consequentemente na formação do coágulo de fibrina (FERREIRA *et al.*, 2010; BERGER *et al.*, 2014).

Vale lembrar que, apesar da cascata de coagulação não refletir a complexidade da hemostasia *in vivo*, os testes como TP e TTPa possuem sensibilidade para descobrir alterações dos fatores de coagulação em pacientes com distúrbios hemostáticos (FERREIRA *et al.*, 2010).

Figura 6: Modelo de coagulação baseado em superfícies celulares.



FT (Fator tecidual); FvW (Fator de von Willebrand); a (Ativado).

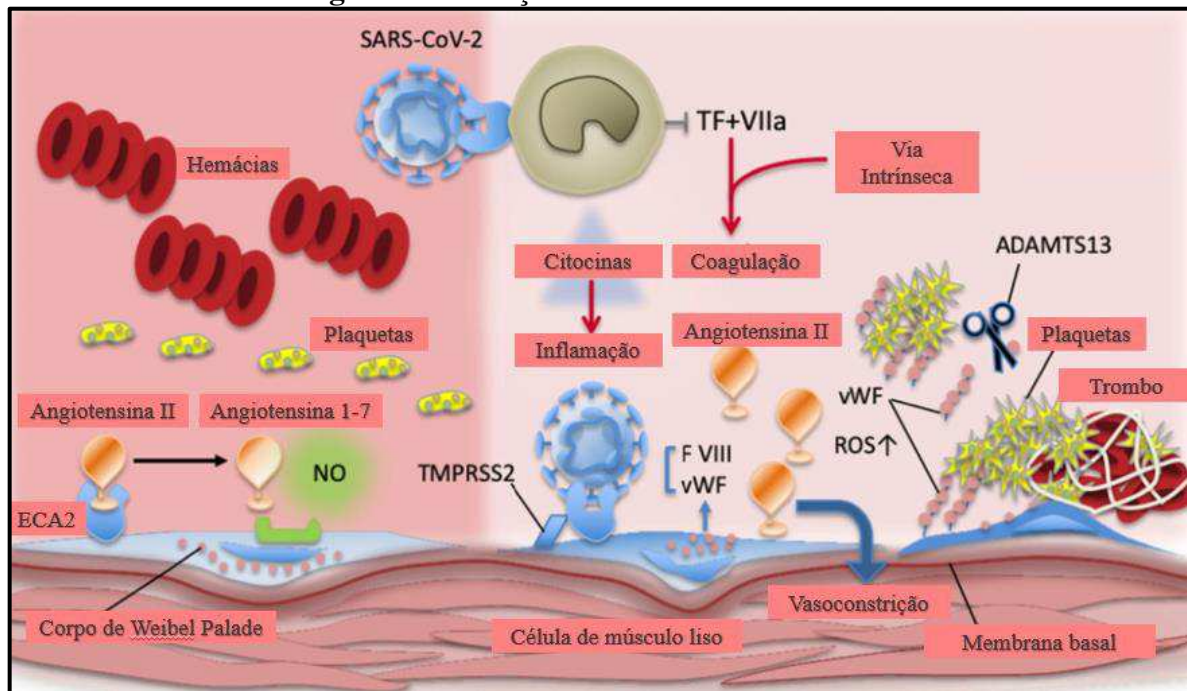
Fonte: FERREIRA *et al.*, 2010.

3.3 HIPERCOAGULABILIDADE E COVID-19

Apesar da infecção pelo SARS-CoV-2 manifestar-se principalmente por febre e tosse seca, em casos mais graves da doença pode-se desenvolver a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque e disfunção em diversos órgãos, e muitos apresentam anormalidades da coagulação que se assemelham a outras coagulopatias associadas à infecções graves como na coagulação intravascular disseminada (CIVD) e eventos trombóticos estando associadas à mortalidade (LEVI *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 entra nas células do hospedeiro através do receptor da ECA2 amplamente expressas pelos pneumócitos, células do miocárdio e endoteliais (BATSCHAUER; JOVITA, 2020). Na lesão destas células, ocorre o aumento da resposta inflamatória decorrente à atividade de macrófagos, neutrófilos e linfócitos, desencadeando o processo oxidativo e liberação de citocinas (tempestade de citocinas) estimulando um processo pró-coagulante (PINTO; OLIVEIRA, 2021). Dessa maneira, ocorre a expressão do fator tecidual produzindo trombina, e que juntamente com o fibrinogênio ocorre a formação do coágulo de fibrina (IBA *et al.*, 2020). Além disso, o COVID-19 provoca ativação anormal do sistema renina-angiotensina, o que explica a vasoconstrição e diminuição do fluxo sanguíneo, aumentando a expressão do Fator de von Willebrand e que, junto com as citocinas pró-inflamatórias desencadeia a formação do coágulo, diminuindo a atividade fibrinolítica e da via anticoagulante endógena (Figura 7) (IBA *et al.*, 2020; PINTO; OLIVEIRA, 2021). Há hipóteses ainda de que a lesão endotelial seja o primeiro passo para a desestabilização do sistema de coagulação, pois trata-se de um importante regulador da coagulação e fibrinólise (PINTO; OLIVEIRA, 2021).

Figura 7: Formação de trombo na COVID-19.



SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave 2); ECA2 (Enzima conversora de angiotensina 2); NO (Óxido nítrico); TMPRSS2 (Serina protease transmembranar 2); TF (Fator tecidual); FvW (Fator de von Willebrand); ADAMTS13 (Desintegrina e metaloprotease trombospondina 1, membro 13).

Fonte: Adaptado de IBA *et al.*, 2020.

Em resposta à infecção, simultaneamente aos processos anteriormente citados, ocorre a formação de NETs (*Neutrophil extracellular traps*- armadilhas extracelulares de neutrófilos) que são estruturas formadas por DNA e proteínas secretadas pelos neutrófilos durante processos inflamatórios (BATSCHAUER; JOVITA, 2020). NETs estimulam a formação e deposição de fibrina durante a captura dos microrganismos além de causar adesão plaquetária, estando associado ao surgimento de eventos trombóticos tanto arteriais quanto venosos (BATSCHAUER; JOVITA, 2020; COSTANZO *et al.*, 2020).

A hipercoagulabilidade trata-se de um estado de coagulação excessiva e que pode ser provocada por alguns fatores como câncer, inflamação ou lesões vasculares podendo se complicar até à CIVD (PINTO; OLIVEIRA, 2021). Pacientes com comorbidades pré-existentes como hipertensão, diabetes, doenças coronarianas e doença pulmonar obstrutiva crônica possuem maior suscetibilidade a desenvolver doença grave por COVID-19 e, quando relacionado com idade avançada possuem pior prognóstico. Diversos fatores são considerados, sendo que várias doenças coexistem em idosos, predispondo à disfunção endotelial e comprometimento da coagulação, seguindo da resposta imunológica que é diferente entre jovens e idosos e, por fim, níveis de plasminogênio/plasmina elevados que são encontrados em

peessoas com distúrbios coexistentes em que a plasmina aumenta a virulência e a infecciosidade do SARS-CoV-2, por meio da clivagem das proteínas de pico (COSTANZO *et al.*, 2020).

É notável a constância de alterações de alguns marcadores da coagulação. Na COVID-19 evidencia-se níveis elevados de D-dímero, trombocitopenia e prolongamento dos testes de coagulação coincidindo com os achados na CIVD, entretanto, em situações diferentes a COVID-19, a CIVD apresenta-se com trombocitopenia severa, diminuição dos fatores de coagulação bem como níveis dos anticoagulantes endógenos severamente diminuídos (LEVI; THACHIL, 2020). Além do mais, achados histopatológicos de pacientes com COVID-19 mostraram depósitos trombóticos microvasculares ricos em plaquetas em pequenos vasos pulmonares e acúmulo de células inflamatórias, como neutrófilos em capilares alveolares, sendo compatível com a microangiopatia trombótica (MAT) (LEVI; THACHIL, 2020).

Nesse contexto, a avaliação laboratorial pode contribuir para o monitoramento do estado de coagulação de pacientes com COVID-19, e que a hipercoagulabilidade pode aumentar o risco de complicações tromboembólicas (LEVI *et al.*, 2020).

3.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

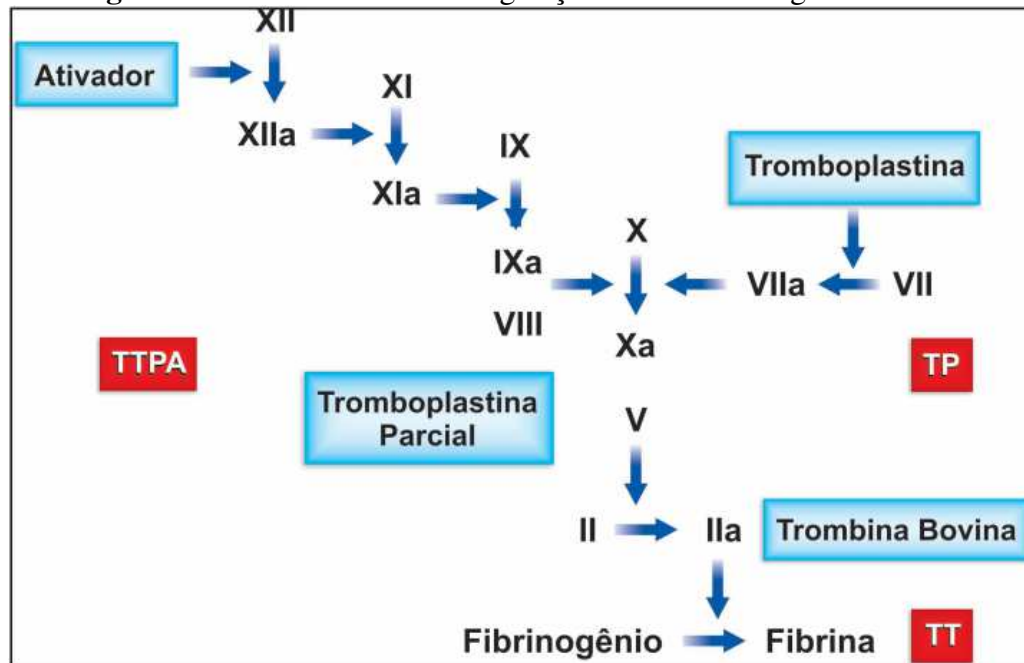
O laboratório possui funções essenciais para o diagnóstico de patologias, além de fornecer informações críticas à equipe clínica, orientando-os sobre o curso da doença, como uma ferramenta que auxilia na terapia implementada além de ser um importante marcador prognóstico (FLEURY, 2020). A avaliação laboratorial da coagulação se faz necessário, pois objetiva identificar a causa e a intensidade do defeito hemostático presentes tanto em doenças hemorrágicas quanto em trombooses (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

De acordo com o propósito da análise, as técnicas avaliam a hemostasia primária, coagulação e fibrinólise, sendo classificados em testes funcionais e imunológicos. Os testes funcionais consideram a atividade da proteína a ser testada e incluem os métodos coagulométricos e amidolíticos (ensaios cromogênicos), ao passo que, os testes imunológicos detectam e quantificam proteínas por meio de anticorpos monoclonais e policlonais independentemente da função da proteína de interesse, através do método de imunoeletroforese e o método Imuno-Enzima-Ensaio (ELISA) (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

O método coagulométrico baseia-se no tempo em que o plasma leva para a formação do coágulo de fibrina, e que pode ser visualizado no interior do tubo tanto em técnicas manuais quanto fotometricamente, sendo empregado em exames como o tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de trombina (TT) bem como na

dosagem de fibrinogênio e fatores de coagulação (Figura 8) (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Figura 8: Vias da cascata de coagulação e métodos coagulométricos.



TP (tempo de protrombina); TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada); TT (tempo de trombina); a (Ativado).

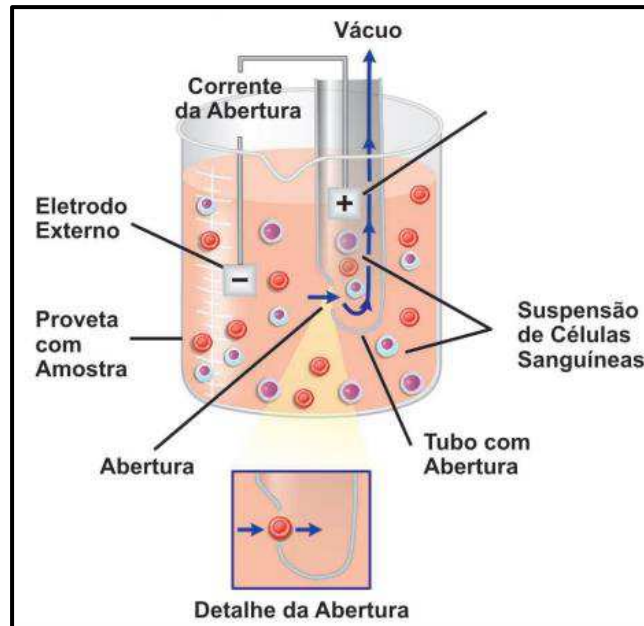
Fonte: ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013.

Já os ensaios amidolíticos, avaliam a atividade da proteína específica utilizando substratos cromogênicos, em que, são empregados na análise da atividade plasmática da antitrombina, atividade plasmática da proteína C e atividade plasmática do plasminogênio (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Para avaliação global da fibrinólise e para quantificação de proteínas, especialmente as envolvidas no sistema de regulação da coagulação como antitrombina, proteína C, proteína S, plasminogênio, D-dímero e Produtos de degradação de fibrina utilizam-se os métodos tanto imunológico-nefelometria quanto ELISA (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Dessa maneira, as tecnologias empregadas para a contagem e diferenciação das células sanguíneas e plaquetas, exige o registro de alterações no campo eletromagnético, no qual é diferente em cada tipo celular. O método de impedância por exemplo, fundamenta-se na determinação de mudanças na condutividade de um meio condutor, ou seja, as células sanguíneas passam por uma pequena abertura com diâmetro e comprimento predefinidos entre dois eletrodos (zona de detecção). Mudanças na condutividade do meio são proporcionais ao volume celular, possibilitando a contagem e separação das células, ocasionando a contagem exata de cada célula (Figura 9) (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

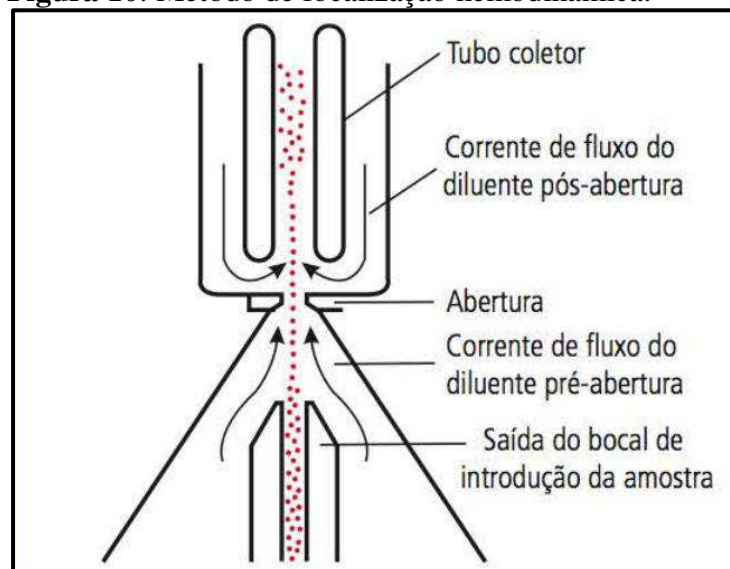
Figura 9: Esquemática do princípio da impedância elétrica.



Fonte: ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013.

No entanto, quando duas ou mais células entram simultaneamente, a contagem ocorre de maneira inexata. Alternativamente, desenvolveram-se metodologias cujo propósito era conduzir um fluxo controlado de amostra pela abertura, ocasionando a passagem das células em fila simples pela zona de detecção, evitando assim, a sobreposição das células e evitando a contagem incorreta. A focalização hemodinâmica é um desses métodos, sendo amplamente utilizada na automação hematológica (Figura 10) (SILVA *et al.*, 2016).

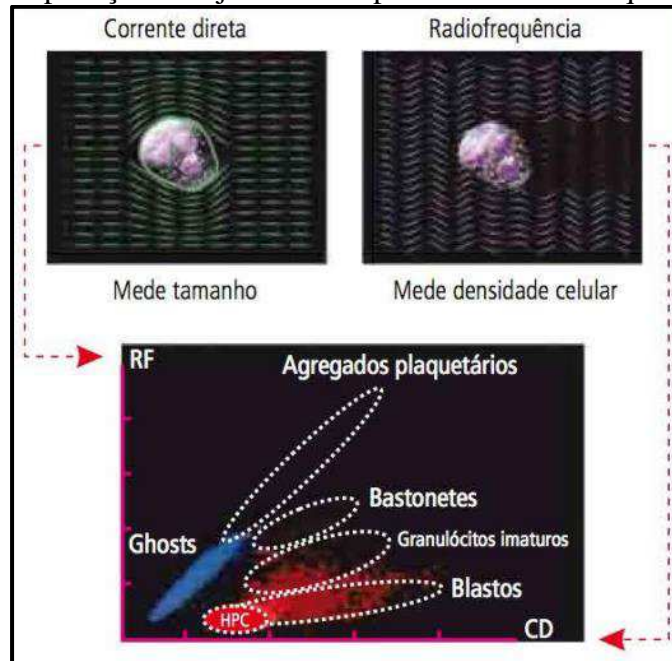
Figura 10: Método de focalização hemodinâmica.



Fonte: SILVA *et al.*, 2016.

A radiofrequência por sua vez, determina o volume e a complexidade do núcleo celular, utilizando uma corrente eletromagnética de alta voltagem (Figura 11). Dessa forma, a junção da impedância e radiofrequência, pode estabelecer informações para identificar as células, bem como, sensibilidade de alerta morfológico (SILVA et al., 2016).

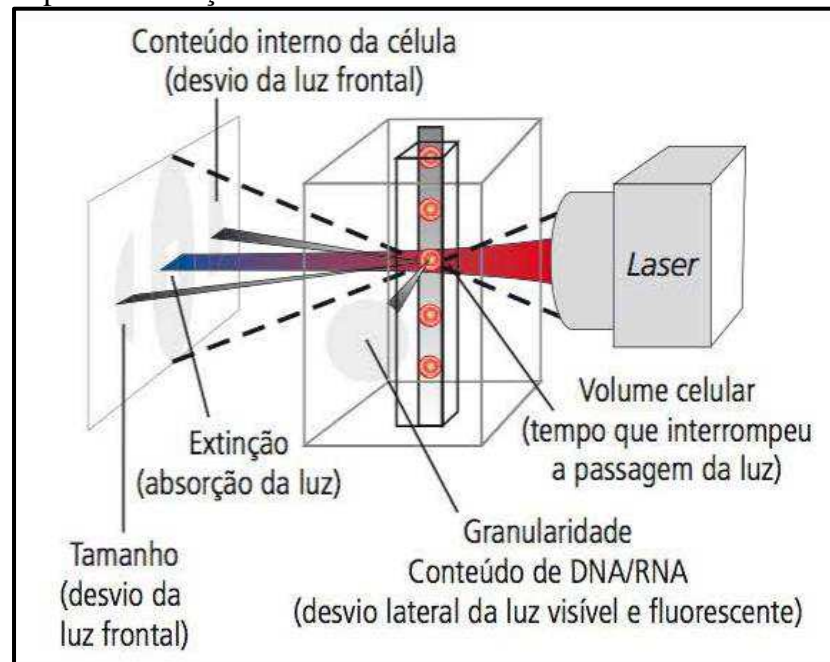
Figura 11: Aplicações conjuntas de impedância e radiofrequência.



Fonte: SILVA et al., 2016.

Outro método utilizado como metodologia primária ou em combinação com a impedância é o método óptico ou citometria de fluxo. Nesse sistema, o fluxo da amostra, habitualmente obtido por focalização hemodinâmica, é direcionada por meio de uma câmara de fluxo, por onde passa uma fonte de laser monocromática em fase (SILVA et al., 2016). A medida em que as células seguem seu percurso, as células provocam alterações nos feixes de luz, e a quantidade de vezes que a luz dispersa, reflete-se no fotodetector, ocorrendo a contagem (Figura 12). As informações obtidas de cada célula são apresentadas em forma de gráficos, sendo um método amplamente empregado para a contagem de eritrócitos, leucócitos e plaquetas (SILVA et al., 2016).

Figura 12: Princípio de interação das células com a luz em analisadores hematológicos.



Fonte: SILVA *et al.*, 2016.

3.4.1 Ensaios laboratoriais para monitoramento da hemostasia

3.4.1.1 Contagem de plaquetas

No hemograma, diversas informações sobre as células sanguíneas são contempladas, inclusive a contagem de plaquetas, em que estas, participam ativamente da resposta imune, na hemostasia, coagulação e na resposta inflamatória (FLEURY, 2020).

A contagem plaquetária como a de células sanguíneas ocorre através de método de impedância ou conjuntamente à outros métodos, tendo como objetivo detectar a trombocitopenia, caracterizada pela diminuição do número de plaquetas, ou seja, inferior a $150.000/\mu\text{L}$ sendo uma causa comum em doenças hemorrágicas, anomalias da coagulação, infecções virais em casos de HIV, influenza, dengue e o vírus da hepatite C (CAQUET, 2017; FLEURY, 2020). Quando ocorre uma lesão induzida pela infecção viral, pode-se levar à ativação, agregação e retenção das plaquetas, levando à depleção das mesmas, resultando na diminuição da produção e o aumento do consumo, e isto, associa-se principalmente aos casos de gravidade especialmente na coagulação intravascular disseminada (CIVD) e microangiopatia trombótica (MAT) (CAQUET, 2017; FLEURY, 2020).

3.4.1.2 Dosagem do antígeno do Fator de von Willebrand (FvW:Ag)

Sintetizado pelas células endoteliais e megacariócitos, o Fator de von Willebrand colabora para a adesão das plaquetas ao endotélio vascular e que se liga no plasma ao fator VIII, transportando-o e protegendo da proteólise (RODRIGUES *et al.*, 2012, CAQUET, 2017).

Sua dosagem implica na descoberta da doença da von Willebrand (VWD) diante de eventos hemorrágicos e quando encontrado níveis elevados, associa-se ao processo inflamatório, neoplasias ou até mesmo na gravidez, com valor de referência de 50 a 150%, além disso, seus valores também podem ser expressos em U/dL, considerando assim, valores de FvW:Ag 50% o equivalente a (<50 U/dL) (CAQUET, 2017; HOFFBRAND, 2013; DALMOLIN, 2015). Ademais, o diagnóstico pode ser feito pela Atividade Cofatora de Ristocetina (FvW:RCo) que mede a velocidade de aglutinação plaquetária ao acrescentar ristocetina, bem como, pela dosagem imunológica do antígeno do FvW (FvW:Ag) e pela medida da atividade do fator VIII (CAQUET, 2017).

3.4.1.3 Dosagem de fibrinogênio e tempo de trombina (TT)

A determinação do fibrinogênio pode ser realizada pelo método coagulométrico de acordo com o método de Clauss, tendo como valor de referência em indivíduos normais o equivalente entre 2 a 4 g/L (LIU *et al.*, 2020; PANIGADA *et al.*, 2020).

Produzido no fígado, essa glicoproteína sofre ação pela trombina e é convertida constituindo o coágulo de fibrina (LABTEST, 2016). Além disso, a hiperfibrinogenemia é observado nos processos inflamatórios de modo geral, enquanto a queda pode revelar CIVD, pois o fibrinogênio é consumido em casos de fibrinólise reacional (CAQUET, 2017).

O TT determina o tempo de conversão do fibrinogênio em fibrina, ou seja, após a adição de trombina ao plasma citratado, e que a concentração de fibrinogênio e a presença de inibidores de fibrina influenciam no resultado final, sendo utilizado como método de rastreio de desfibrinogenemia e no uso de anticoagulantes (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

3.4.1.4 Tempo de protrombina (TP)

Consiste na avaliação por método coagulométrico da via extrínseca da coagulação através da medição do tempo de coagulação do plasma citratado e recalcificado na presença de

tromboplastina (fator III), ativando o FX, avaliando assim, os níveis de procoagulantes envolvidos na fase inicial da coagulação (FERREIRA *et al.*, 2010; CAQUET, 2017). Além disso, este teste avalia anormalidades nos fatores VII, V, X e II que são dependentes de vitamina K, e do fibrinogênio, tendo como valor normal o tempo entre 10 a 14 segundos (SANTOS *et al.*, 2015; LABTEST, 2016).

O TP também pode ser expresso como RNI ou INR (Relação Normalizada Internacional) que se trata de uma relação entre o TP do paciente e um TP controle, e que este número é elevado ao índice de sensibilidade internacional (ISI) específica da tromboplastina utilizada possuindo valores normais entre 1 a 1,30 (Figura 13) (CAQUET, 2017).

Figura 13: Cálculo da Razão Normalizada Internacional.

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{Tempo do doente}}{\text{Tempo da marca}} \right)^{\text{ISI}}$$

Fonte: CAQUET, 2017.

3.4.1.5 Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

Por sua vez, o TTPa é utilizado para avaliar deficiências herdadas ou adquiridas da coagulação das vias intrínseca e comum, tais como fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, II e fibrinogênio, além de monitorização de terapia anticoagulante (FRANCO, 2001; HOFFBRAND, 2013). Baseia-se no método coagulométrico e avalia o tempo gasto para que a coagulação ocorra do plasma, que é recalcificado na presença de um fator de contato (cefalina), que atua como substituto do fosfolípídeo da membrana plaquetária, e que, em indivíduos normais este tempo situa-se entre 30 a 40 segundos (LABTEST, 2016; CAQUET, 2017).

3.4.1.6 D-dímero e Produtos de degradação de fibrina (PDF)

No processo de trombólise, ou seja, na degradação de fibrina do coágulo, ocorre a liberação de dímeros (dois monômeros unidos por ligações covalentes) provenientes do fragmento D de fibrina (D-dímero), e seu aparecimento no sangue demonstra a ocorrência da hipercagulabilidade e conseqüentemente na formação de trombos (CAQUET, 2017).

Este teste fundamenta-se no método imunológico (ELISA) ou testes látex quantitativos e seu objetivo é detectar os D-dímeros, que são fragmentos derivados exclusivamente da fibrina e atua como teste específico para mostrar a atividade fibrinolítica, sendo um importante marcador que contribui para o diagnóstico de doenças tromboembólicas e na coagulação intravascular disseminada (CIVD) (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; CAQUET, 2017).

Os níveis de D-dímero plasmático encontram-se elevados na fase aguda da trombose. Dessa forma, sua dosagem >500 ng/mL não confirma a presença de eventos trombóticos, no entanto, o valor potencial da sua dosagem é na exclusão de doenças tromboembólicas, ou seja, quando seus valores estão <500 ng/mL (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; CAQUET, 2017).

Já os PDF são produtos de degradação do fibrinogênio e fibrina, em que são utilizados por exemplo em pacientes em tratamento trombolítico, pois os níveis de D-dímero estão baixos, predominando os produtos de degradação de fibrinogênio (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de Estudo

O trabalho realizado seguiu os princípios de uma revisão sistemática, desenvolvida a partir da seleção de artigos científicos criteriosamente selecionados com base na especificidade da temática abordada. Dessa forma, foram selecionados trabalhos com resultados quantitativos e com reprodutibilidade.

4.2 Procedimentos da pesquisa

A busca pelo material foi realizada no período entre março de 2021 a setembro de 2021 e foram selecionados artigos científicos originais que abordassem o estudo de anomalias da coagulação associadas a infecção por COVID-19 e que possuíssem clareza em suas descrições. Foram considerados artigos nacionais e/ou internacionais que foram apurados dos bancos de dados *PUBMED*, *LILACS* (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e *SCIELO* (Scientific Electronic Library Online) publicados entre dezembro de 2019 a setembro de 2021. Além disso, outros materiais foram utilizados para compor o referencial teórico.

Para a pesquisa, foram utilizadas as palavras-expressões: COVID-19, coagulopatia, alterações da coagulação, hipercoagulabilidade, eventos tromboticos, prognóstico e pacientes críticos com suas diversas combinações.

4.3 Critérios de inclusão

- Artigos de caráter retrospectivo e prospectivo e que abordassem anomalias de coagulação e COVID-19 de forma clara;
- Estudos que apresentassem dados analíticos (descritivos e estatísticos) condizentes com a epidemiologia dos pacientes, bem como os dados laboratoriais (metodologias empregadas semelhantes);
- Estudos publicados no período estabelecido;
- Artigos escritos em português, inglês ou espanhol.

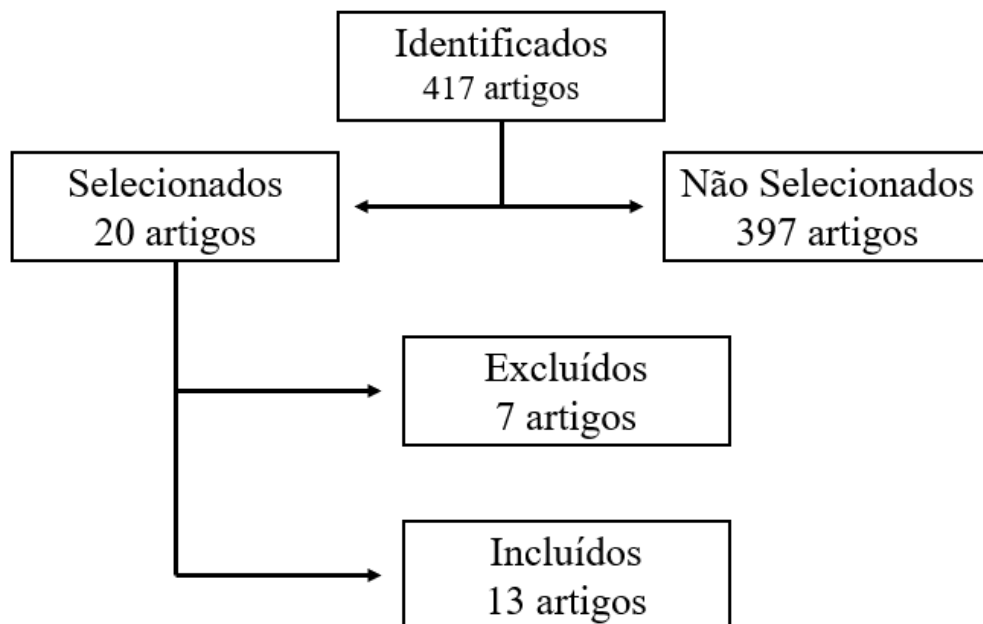
4.4 Critérios de exclusão

- Foram excluídos os artigos que não eram compatíveis com o objetivo desta revisão sistemática;
- Trabalhos que não compreendiam o idioma e tempo estabelecido para esta pesquisa;
- Artigos que não estavam disponíveis na íntegra, ou que não fossem retrospectivos e prospectivos;

4.5 Seleção de dados

Foi realizada uma leitura exploratória (leitura de títulos) com finalidade de coletar material que atendesse aos objetivos deste estudo. Em seguida houve uma leitura mais criteriosa dos resumos e por fim, os artigos foram incluídos ou excluídos através da leitura do texto completo (Figura 14).

Figura 14: fluxograma representando a seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria, 2021.

4.6 Análise dos dados

Nesta etapa foi realizado a análise e interpretação dos resultados, em que os valores referentes aos dados epidemiológicos e laboratoriais dos artigos foram agrupados e expressos em gráficos e tabelas feitas no programa Excel. Os resultados foram comparados entre si e discutidos de acordo como propósito deste estudo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a etapa de seleção, atribuindo os critérios de inclusão e exclusão, foram utilizados um total de 13 artigos (Quadro 1).

Quadro 1: Artigos incluídos para a análise, com base nos pacientes com COVID-19 e alterações da coagulação.

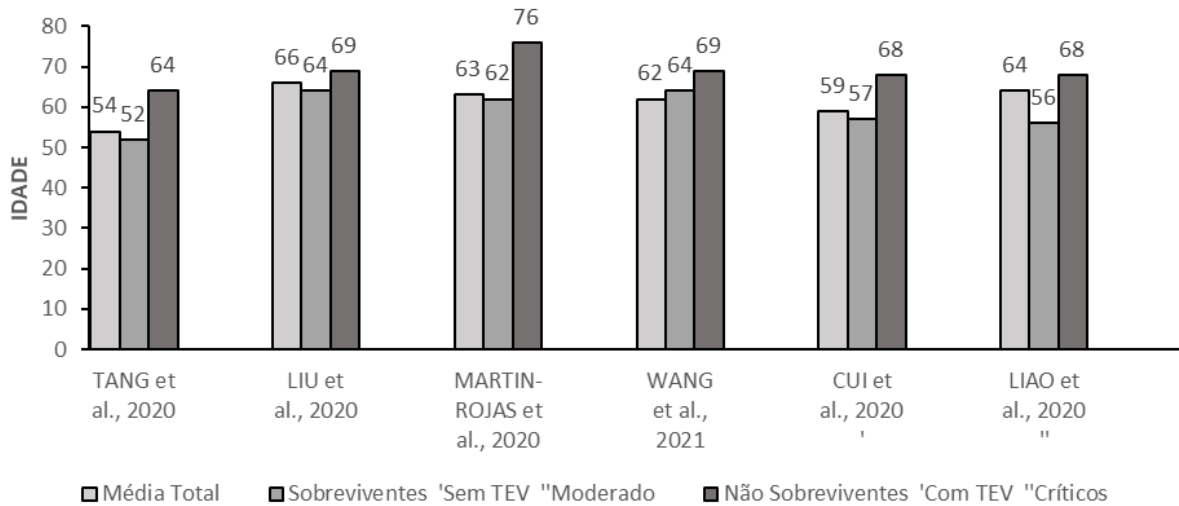
Autores	Ano da Publicação	Título
BAO <i>et al.</i> , 2020	2020	SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients
CUI <i>et al.</i> , 2020	2020	Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia
LIU <i>et al.</i> , 2020	2020	Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patients with COVID-19
RANUCCI <i>et al.</i> , 2020	2020	The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome
TANG <i>et al.</i> , 2020	2020	Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia
LIAO <i>et al.</i> , 2020	2020	Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study
MARTIN-ROJAS <i>et al.</i> , 2020	2020	COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system
WANG <i>et al.</i> , 2021	2021	Thrombo-inflammatory features predicting mortality in patients with COVID-19: The FAD-85 score
CHEN <i>et al.</i> , 2020	2020	Coagulopathy is a major extrapulmonary risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 with type 2 diabetes
SAYAD; RAHIMI, 2020	2020	Blood coagulation parameters in patients with severe COVID-19 from Kermanshah Province, Islamic Republic of Iran
FAN <i>et al.</i> , 2020	2020	COVID-19 associated coagulopathy in critically ill patients: A hypercoagulable state demonstrated by parameters of haemostasis and clot waveform analysis
HELMS <i>et al.</i> , 2020	2020	High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study
PANIGADA <i>et al.</i> , 2020	2020	Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis

Fonte: Autoria própria, 2021.

Dentre os estudos selecionados, alguns se apresentaram com maior relevância no tocante da faixa etária. Tang *et al.*, (2020) em um estudo retrospectivo com 183 pacientes em estado grave, os quais, avaliaram seus parâmetros de acordo com o número de pacientes sobreviventes com os que não sobreviveram, obtiveram a média total de idade de 54 anos, sendo que, nos pacientes sobreviventes foi de 52 anos e os pacientes que evoluíram à óbito obtiveram a média de 64 anos. Análogo a isso, Liu *et al.*, (2020), Martin-rojas *et al.*, (2020) e Wang *et al.*, (2021) demonstraram que os pacientes que não sobreviveram, a faixa etária é mais elevada (Gráfico 1). No entanto, ao investigar a prevalência de tromboembolismo venoso (TEV) em 81 pacientes internados em UTI, Cui *et al.*, (2020) encontraram um total de 20 pacientes que desenvolveram TEV nos membros inferiores, os quais possuíam idade mais avançada, com uma média de 68 anos em comparação com os 61 pacientes que não desenvolveram TEV com média

etária de 57 anos. Liao *et al.*, (2020) ao avaliarem 380 pacientes em vários estágios de COVID-19, acharam uma diferença de mais de uma década entre os pacientes críticos com 68 anos e dos pacientes com doença moderada com a faixa etária em média de 56 anos (Gráfico 1).

Gráfico 1: Principais estudos com média de idade dos pacientes com COVID-19 sobreviventes e óbitos, com e sem TEV e com doença moderada e crítica.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Sayad e Rahimi (2020) ao desenvolverem um estudo com finalidade de determinar a influência da idade e comorbidades com o nível dos parâmetros da coagulação como a contagem de plaquetas, TP, TTPa, D-dímero e fibrinogênio incluíram 74 pacientes internados em uma UTI, 50 (68%) tinham idade ≥ 60 anos e 27 (32%) com faixa etária ≤ 60 anos, tendo a taxa de mortalidade nos pacientes com idade de 60 anos ou mais de 73,3%, enquanto na faixa etária ≤ 60 anos foi de 26,3%. Além disso, os mesmos autores mostram que, no grupo dos não sobreviventes (39 pacientes) a faixa etária é maior em comparação com os sobreviventes (35 pacientes) com 66,5 e 63,6 anos respectivamente.

O sexo também é um fator considerado importante em muitos estudos. Liao *et al.*, (2020) demonstram que 206 (54%) eram do sexo masculino e 174 (46%) pertenciam ao sexo feminino, do qual, 55 (14%) de óbitos foram notificados, e que, dos 55 pacientes que morreram 40 (73%) eram homens e 15 (27%) eram mulheres. Resultados semelhantes foram encontrados por Tang *et al.*, (2020) apresentando 98 pacientes do sexo masculino com 85 pacientes pertencentes ao sexo feminino, notificando 21 óbitos, dos quais, 16 eram homens e 5 eram mulheres (Tabela 1). Outros estudos também demonstram que a população masculina é mais prevalente (BAO *et al.*, 2020; HELMS *et al.*, 2020; RANUCCI *et al.*, 2020). No entanto, Cui *et al.*, (2020) obtiveram em sua amostra 44 mulheres (54%), assim como Wang *et al.*, (2021),

que tinham 100 (50,3%) mulheres em sua amostra. Panigada *et al.*, (2020) trouxeram apenas o número de pacientes utilizados em seu estudo (24 pacientes) sem mais detalhes dos mesmos.

Tabela 1: Características da população de estudo com COVID-19 enfatizando o sexo e óbitos.

Autor	População do Estudo	Sexo		Total de Óbitos (Masc/Femi)
		Masculino	Feminino	
BAO <i>et al.</i> , 2020	n= 178	106	72	7
CUI <i>et al.</i> , 2020	n= 81	37	44	8
FAN <i>et al.</i> , 2020	n= 12	11	1	2
HELMS <i>et al.</i> , 2020	n= 150	122	28	13
LIU <i>et al.</i> , 2020	n= 147	80	67	35
RANUCCI <i>et al.</i> , 2020	n= 16	15	1	7
TANG <i>et al.</i> , 2020	n= 183	98	85	21 (16/5)
LIAO <i>et al.</i> , 2020	n= 380	206	174	55 (40/15)
MARTIN-ROJAS <i>et al.</i> , 2020	n= 206	131	75	18 (11/7)
WANG <i>et al.</i> , 2021	n= 199	99	100	24 (16/8)
CHEN <i>et al.</i> , 2020	n= 1105	604	501	217
SAYAD; RAHIMI, 2020	n= 74	44	30	39 (23/16)

Fonte: Autoria própria, 2021.

As principais comorbidades encontradas nos pacientes com COVID-19 e que apresentavam anomalias de coagulação foram a hipertensão, como a condição preexistente mais evidenciada, seguida de diabetes e doenças coronarianas (Tabela 2).

Dos 178 pacientes avaliados por Bao *et al.*, (2020), 93 possuíam distúrbios coexistentes, e que 58 (32,6%) eram hipertensos e 31 (17,4%) pacientes eram diabéticos. Do mesmo modo, Helms *et al.*, (2020), Liu *et al.*, (2020), e Wang *et al.*, (2021), revelam que a hipertensão é a comorbidade de maior prevalência dos pacientes acometidos por COVID-19 seguido de diabetes.

Tabela 2: Principais comorbidades apresentadas pelos pacientes com COVID-19 e que possuíam alterações da coagulação.

Autor	Comorbidades			
	Hipertensão (%)	Diabetes (%)	Doenças Coronarianas (%)	Outros * (%)
BAO <i>et al.</i> , 2020	58 (32,6)	31 (17,4)	10 (6,2)	25 (14,0)
CUI <i>et al.</i> , 2020	20 (25)	8 (10)	-	35 (43)
FAN <i>et al.</i> , 2020	6 (50)	5 (41,7)	-	7 (58,3)
HELMS <i>et al.</i> , 2020	72 (48)	30 (20)	-	25 (16,6)
LIU <i>et al.</i> , 2020	67 (45,6)	31 (21,1)	26 (17,7)	19 (12,9)
RANUCCI <i>et al.</i> , 2020	-	-	-	5 (31,3)
TANG <i>et al.</i> , 2020	-	-	-	75 (41)
LIAO <i>et al.</i> , 2020	114 (30)	61 (16)	22 (6)	97 (25,5)
MARTIN-ROJAS <i>et al.</i> , 2020	-	-	-	161 (78,2)
WANG <i>et al.</i> , 2021	78 (39,4)	41 (20,6)	24 (12,1)	25 (12,5)
CHEN <i>et al.</i> , 2020	304 (27,5)	138 (12,5)	59 (5,3)	125 (11,3)
SAYAD; RAHIMI, 2020	-	-	-	51 (68,9)

* Hipertensão; Diabetes; Doença cerebrovascular; Câncer; Doenças renais; Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); Hepatite B.

Fonte: Autoria própria, 2021.

Nesse contexto, é possível observar que fatores epidemiológicos são estratégias úteis para identificar casos graves e de mortalidade, bem como o rastreamento de alterações da coagulação. Em infecções passadas causadas por Coronavírus (SARS-CoV e MERS-CoV), notou-se que a idade avançada contribuiu como preditor para mortalidade (CHOI *et al.*, 2003; HONG *et al.*, 2018). Os trabalhos recentes demonstram que os casos de gravidade e os que não sobrevivem por COVID-19 possuem faixa etária entre 52 a 76 anos (TANG *et al.*, 2020; MARTIN-ROJAS *et al.*, 2020) destacando a similaridade deste fator de risco. Tal fato pode estar associado ao processo de senescência do sistema imunológico, dificultando o combate à infecção, bem como o aumento de doenças subjacentes em pacientes com idade avançada (SAYAD; RAHIMI, 2020).

Outro fator de risco relacionado à desfechos clínicos mais graves é o sexo masculino, sendo este, capaz de ter taxa de mortalidade maior, o que pode ser explicado através da expressão de reguladores da ECA2 e da Tmprss2, pela resposta imunológica impulsionada por hormônios sexuais, assim como pelo estilo de vida (WANG *et al.*, 2021).

As comorbidades são constantemente evidenciadas em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Dos 67 pacientes graves que possuíam hipertensão, a prevalência foi de 45,7% dentre os pacientes que não sobreviveram e de 45,5% dentre os que sobreviveram (LIU *et al.*, 2020). Liao *et al.*, (2020) mostram que dos 380 pacientes infectados por COVI-19, 114 (30%) eram hipertensos, e desses, 37 em estado moderado da infecção e 28 em estado crítico. Além disso, os mesmos autores mostram que o maior percentual da população de estudo era composto pelo sexo masculino, idade superior a 60 anos e 48% possuíam comorbidades.

Dessa maneira, a hipertensão se faz um fator de risco e está associada ao estado de gravidade da doença, tendo prevalência de 39,5%, sendo mais prevalente na população que vai a óbito em comparação aos que sobrevivem (50,0% vs 37,9%) (WANG *et al.*, 2021).

Outra comorbidade frequentemente notificada é o diabetes mellitus do tipo 2 (DMT2). Esta condição é apresentada com prevalência de 9% em pacientes no estado moderado da doença e de 20% em pacientes críticos (LIAO *et al.*, 2020). O DMT2 possui papel importante para o agravamento da coagulopatia promovida pelo COVID-19, tanto que 24,8% dos pacientes que encontravam-se infectados pelo COVID-19 e possuíam DMT2 desenvolveram coagulopatia, possivelmente em decorrência do estado protrombótico do DMT2 promovido pela hiperglicemia, promovendo a disfunção de células endoteliais, desencadeando assim a ativação da coagulação (CHEN *et al.*, 2020). Níveis de glicose elevados em pacientes graves também foram notificados por Bao *et al.*, (2020), tendo percentual de diabetes (51%) em comparação do grupo não grave com (25,6%), sugerindo maior disfunção orgânica e a ativação da coagulação nos pacientes mais enfermos.

Com objetivo de relacionar os achados laboratoriais com os desfechos hemostáticos apresentados pelos pacientes com COVID-19, alguns autores apresentam seus resultados de acordo com exames específicos. Sendo eles: contagem plaquetária, dosagem de antígenos do FvW (FvW:Ag), fibrinogênio, TP, TTPa, D-dímero e PDF avaliados neste estudo.

No que se refere à contagem de plaquetas, nota-se que, a contagem plaquetária encontra-se dentro dos valores normais de referência na maior parte dos estudos (Tabela 3). No entanto, ao avaliar a trombocitopenia induzida por SARS-CoV-2 como possível marcador de gravidade de COVID-19, Bao *et al.*, (2020) demonstram que no momento da admissão, os pacientes graves apresentaram contagem de plaquetas inferior do que os pacientes não graves

($186 \times 10^9/L$ vs $251 \times 10^9/L$, $p= 0,000$) respectivamente. Os mesmos autores ainda informam que dos 7 óbitos contabilizados, 6 possuíam trombocitopenia durante a hospitalização.

A contagem de plaquetas foi estatisticamente significativa mais baixa em pacientes críticos do que os com doença grave ($105 \times 10^9/L$ vs $227 \times 10^9/L$, $p= 0,001$) respectivamente (LIAO *et al.*, 2020). Estes autores ainda relatam que a trombocitopenia ($<100 \times 10^9$ células/L) foi registrada em 42 (49%) de 86 pacientes em estado crítico, que é uma frequência significativa, quando comparado com os 145 pacientes em estado grave, onde apenas 20 (14%) apresentaram este achado.

Além disso, Martin-Rojas *et al.*, (2020) viram que os não sobreviventes apresentaram a contagem de plaquetas mais baixa em comparação aos sobreviventes ($203 \times 10^3/\mu L$ vs $262 \times 10^3/\mu L$, $p= 0,013$) estando associado a um prognóstico ruim. O registro do quantitativo de plaquetas em pacientes com comorbidades, com idade igual ou superior a 60 anos e dos que não sobreviveram foram menores, sendo que dos 22 pacientes que apresentaram trombocitopenia, 68% tinham 60 anos ou mais, 72% possuíam comorbidades (SAYAD; RAHIMI, 2020).

Tabela 3: Resultados da contagem de plaquetas de acordo com o desfecho clínico de gravidades em pacientes com COVID-19.

Autor	Amostra	Valor de referência	Valores das Plaquetas	
BAO <i>et al.</i> , 2020	49 pacientes graves e 129 não graves	125–350 X 10 ⁹ /L	Não Graves 251	Graves 186
CUI <i>et al.</i> , 2020	81 pacientes graves	125–350 X 10 ⁹ /L	Não TEV* 248,8	TEV** 246,6
LIU <i>et al.</i> , 2020	147 pacientes graves (35 não sobreviventes)	125–350 X 10 ⁹ /L	Sobreviventes 221	Não sobreviventes 155
RANUCCI <i>et al.</i> , 2020	16 pacientes graves	150–450 X 10 ⁹ /L	Admissão 271	Acompanhados 7 dias 320
LIAO <i>et al.</i> , 2020	380 pacientes (86 com doença crítica e 145 em estado grave)	X 10 ⁹ /L	Graves 227	Críticos 105
MARTIN-ROJAS <i>et al.</i> , 2020	206 pacientes (18 não sobreviventes)	140–400 X 10 ³ /μL	Sobreviventes 262	Não sobreviventes 203
WANG <i>et al.</i> , 2021	199 pacientes (70 com doença moderada e 129 com doença grave) com 24 não sobreviventes	X 10 ⁹ /L	Moderado 228	Graves 229
			Sobreviventes 230	Não sobreviventes 221
CHEN <i>et al.</i> , 2020	1105 pacientes (138 com DMT2)	X 10 ⁹ /L	Sem DMT2 206	Com DMT2 211
			Sobreviventes 223	Não sobreviventes 193
SAYAD; RAHIMI, 2020	74 pacientes (39 não sobreviventes; 51 com comorbidades; 50 com idade ≥ 60 anos)	X 10 ⁹ /L	Sem comorbidades 218	Com comorbidades 186
			≤ 60 anos 229	≥ 60 anos 196
FAN <i>et al.</i> , 2020	12 pacientes graves	125–360 X 10 ⁹ /L	275,5	
HELMS <i>et al.</i> , 2020	150 pacientes graves	125–400 X 10 ⁹ /L	200	
PANIGADA <i>et al.</i> , 2020	24 pacientes graves	130–400 X 10 ⁹ /L	348	

* Pacientes cujo não foi identificado o surgimento de Tromboembolismo Venoso. ** Pacientes que apresentaram Tromboembolismo Venoso; DMT2 (diabetes mellitus do tipo 2).

Fonte: Autoria própria, 2021.

No que se refere aos níveis de fibrinogênio (Tabela 4) as análises foram bastante homogêneas. Ranucci *et al.*, (2020) demonstram que dos 16 pacientes avaliados, todos apresentaram níveis plasmáticos de fibrinogênio acima do limite superior de normalidade. Da mesma forma, a média dos níveis de fibrinogênio entre sobreviventes e não sobreviventes foram superiores aos valores considerados normais, segundo o estudo de Martin-Rojas *et al.*, (2020).

Resultados semelhantes foram encontrados por Panigada *et al.*, (2020), Wang *et al.*, (2021), Fan *et al.*, (2020) e Helms *et al.*, (2020).

Enquanto isso, Liu *et al.*, (2020) avaliando a importância das alterações do sistema da coagulação em 380 pacientes com COVID-19, tiveram em seus resultados um leve aumento do fibrinogênio, mas não o suficiente para ser significativo com os outros parâmetros avaliados.

Em outro estudo de caráter retrospectivo multicêntrico realizado por Liao *et al.*, (2020) os níveis de fibrinogênio encontraram-se significativamente menores em pacientes com doença crítica do que naqueles em estado grave da doença, sendo que dos 86 pacientes críticos 17 (20%) tinham fibrinogênio (<2g/L).

Tabela 4: Resultados dos níveis plasmáticos de fibrinogênio de acordo com os desfechos clínicos de gravidade em pacientes com COVID-19.

Autor	Amostra	Valor de referência	Valores do Fibrinogênio	
BAO <i>et al.</i> , 2020	49 pacientes graves e 129 não graves	2-4 g/L	Não Graves 3,23	Graves 3,62
LIU <i>et al.</i> , 2020	147 pacientes graves (35 não sobreviventes)	g/L	Sobreviventes 5	Não sobreviventes 4,9
RANUCCI <i>et al.</i> , 2020	16 pacientes graves	200-400 mg/dL	Admissão 794	Acompanhados 7 dias 582
LIAO <i>et al.</i> , 2020	380 pacientes (86 com doença crítica e 145 em estado grave)	2-4 g/L	Graves 4,8	Críticos 3,96
MARTIN-ROJAS <i>et al.</i> , 2020	206 pacientes (18 não sobreviventes)	200-400 mg/dL	Sobreviventes 575	Não sobreviventes 526
WANG <i>et al.</i> , 2021	199 pacientes (70 com doença moderada e 129 com doença grave) com 24 não sobreviventes	2-4 g/L	Moderado 4,5	Graves 5,5
			Sobreviventes 5,1	Não sobreviventes 5,8
TANG <i>et al.</i> , 2020	183 pacientes graves (21 não sobreviventes)	2-4 g/L	Sobreviventes 4,51	Não sobreviventes 5,16
SAYAD; RAHIMI, 2020	74 pacientes (39 não sobreviventes; 51 com comorbidades; 50 com idade ≥ 60 anos)	2-4 g/L	Sobreviventes 3,38	Não sobreviventes 3,36
			Sem comorbidades 2,69	Com comorbidades 3,45
			≤ 60 anos 4,49	≥ 60 anos 2,4
FAN <i>et al.</i> , 2020	12 pacientes graves	1,8-4,5 g/L	7,5	
HELMS <i>et al.</i> , 2020	150 pacientes graves	2-4 g/L	6,9	
PANIGADA <i>et al.</i> , 2020	24 pacientes graves	165-350 mg/dL	680	

Fonte: Autoria própria, 2021.

Os níveis plasmáticos do antígeno do FvW (FvW:Ag) demonstrados por Panigada *et al.*, (2020) que, ao avaliarem o estado de hipercoagulabilidade em pacientes gravemente enfermos, 11 pacientes realizaram a dosagem do FvW:Ag, e que foi notificado o aumento acentuado do FvW:Ag nos 11 pacientes (Tabela 5). Este achado também foi demonstrado no estudo de Fan *et al.*, (2020) em que os 12 pacientes internado em UTI apresentaram o antígeno do FvW marcadamente elevados, com valor médio de 320%. Em um estudo prospectivo multicêntrico realizado por Helms *et al.*, (2020) em que foram analisados os riscos de trombose em pacientes em estado grave da infecção por COVID-19, também tiveram resultados significativamente aumentados do FvW:Ag.

Tabela 5: Resultados dos níveis plasmáticos do antígeno do Fator de von Willebrand em pacientes com COVID-19 grave.

Autor	Amostra	Valor de referência	Valores do Antígeno do fator de Von Willebrand (FvW:Ag)
FAN <i>et al.</i> , 2020	12 pacientes graves	56-160%	320%
HELMS <i>et al.</i> , 2020	150 pacientes graves	50-150%	455%
PANIGADA <i>et al.</i> , 2020	11 pacientes graves	40-165 U/dL	529 U/dL

Fonte: Autoria própria, 2021.

É possível observar que na circunstância da hemostasia primária, parâmetros como a contagem de plaquetas e a dosagem do FvW:Ag são fatores importantes para o rastreamento de distúrbios da hemostasia em nível inicial e relacionados com o estado inflamatório através dos níveis elevados de fibrinogênio.

Os pacientes em estado grave de COVID-19 possuem maior possibilidade de apresentar trombocitopenia, pois a COVID-19, assim como outras infecções virais podem afetar a hematopoese e conseqüentemente impactar na maturação dos megacariócitos e na produção plaquetária (BAO *et al.*, 2020). A incidência de trombocitopenia na COVID-19 é menor que em infecções por outros Coronavírus, no entanto aumenta com a doença progressivamente grave (LIAO *et al.*, 2020). Esse processo, também acontece em decorrência da destruição imunológica das plaquetas, lesões pulmonares que causam ativação, agregação e retenção de plaquetas induzindo à formação de trombos, resultando na diminuição da produção e a ativação e consumo plaquetário e megacariopoese prejudicada, sendo útil para o reconhecimento da presença e gravidade da COVID-19 (FLEURY, 2020; LIAO *et al.*, 2020).

No que diz respeito ao FvW:Ag seus valores aumentados sugerem que a hipercoagulabilidade pode ser originada através da disfunção endotelial sendo demonstrado pelos níveis muito elevados tanto do antígeno quanto do cofator da ristocetina (PANIGADA *et al.*, 2020; HELMS *et al.*, 2020; FAN *et al.*, 2020). Além disso, há sugestões de semelhança entre microangiopatia trombótica (MAT) e ao aumento de FvW devido à lesão vascular provocada pela infecção por SARS-CoV-2 (MARTIN-ROJAS *et al.*, 2020).

O fibrinogênio diminuiu gradativamente ao longo do curso da doença em não sobreviventes, porém, encontrava-se mais elevado durante os estágios iniciais da COVID-19, no qual pode ser explicado por ser uma proteína reativa aguda, sendo consumida no decurso da doença (LIAO *et al.*, 2020). Martin-Rojas *et al.*, (2020) também encontraram uma relação do fibrinogênio com outras proteínas de fases agudas como a proteína C reativa e a procalcitonina. Já no estudo de Ranucci *et al.*, (2020) ao relacionarem o estado inflamatório com a coagulação, observaram que os pacientes possuíam valores elevados de IL-6, que é uma citocina pró-inflamatória responsável por induz a expressão de FT e síntese de fibrinogênio, tendo correlação significativa entre a IL-6 e os níveis de fibrinogênio.

Os resultados obtidos do tempo de protrombina (TP) e o do TTPa, avaliados no estudo de Bao *et al.*, (2020) mostram um significativo aumento do TP em pacientes pertencentes ao grupo grave do grupo não grave (14,5 s vs 12,7 s, $p=0,000$) respectivamente (Tabela 6). Os mesmos autores relatam em seu estudo que dos 49 pacientes do grupo grave, 5 pacientes apresentaram TP prolongado por mais de 3 s, enquanto apenas 1 paciente do grupo não grave o apresentou. Condizente a isso, Tang *et al.*, (2020) compararam os parâmetros da coagulação entre sobreviventes e não sobreviventes, em que o último grupo apresentou TP mais prolongado 13,6 s vs 15,5 s respectivamente, porém o TTPa não apresentou diferenças estatísticas significativas. Liu *et al.*, (2020) por sua vez, relatam que a porcentagem do TP prolongado por mais de três segundos foi de 15,6%, enquanto do TTPa prolongado por mais de 5 s foi de 36,7%.

Liao *et al.*, (2020) também relatam que o grupo de pacientes em estado crítico possui TP significativamente maiores do que naqueles com doença grave. No entanto, a maioria dos pacientes encontravam-se tanto com TP quanto TTPa nas faixas normais no momento da admissão, explicando, pois, que a hipercoagulabilidade ocorre no momento inicial da infecção por COVID-19 ocasionando o tempo prolongado dos fatores de coagulação, mas a terapia anticoagulante pode ser a explicação do aumento do TP em estágios finais da doença.

Os demais estudos demonstram que tanto o TP quanto o TTPa estavam dentro dos valores normais ou ligeiramente prolongados, mas sem resultados estatisticamente significativos.

Tabela 6: Resultados do TP e TTPa de acordo com os desfechos clínicos de gravidade em pacientes com COVID-19.

Autor	Valor de referência (s)	Tempo de TP		Valor de referência	Tempo de TTPa	
BAO <i>et al.</i> , 2020	9,2-15 s	Não Graves 12,7	Graves 14,5	21-37 s	Não Graves 25,99	Graves 29,25
CUI <i>et al.</i> , 2020	11-16 s	Não TEV * 15,6	TEV ** 15,4	27-45 s	Não TEV * 35,6	TEV ** 39,9
LIU <i>et al.</i> , 2020	(s)	Sobreviventes 14	Não sobreviventes 15,9	(s)	Sobreviventes 40,6	Não sobreviventes 42,4
RANUCCI <i>et al.</i> , 2020	RNI	Admissão 1,08	Acompanhados 7 dias 1,13	24-35 s	Admissão 36,4	Acompanhados 7 dias 44,1
TANG <i>et al.</i> , 2020	11,5-14,5 s	Sobreviventes 13,6	Não sobreviventes 15,5	29-42 s	Sobreviventes 41,2	Não sobreviventes 44,8
LIAO <i>et al.</i> , 2020	(s)	Graves 13,7	Críticos 16,6	(s)	Graves 37,6	Críticos 38,8
MARTIN-ROJAS <i>et al.</i> , 2020	10,5-13,5 s	Sobreviventes 12,7	Não sobreviventes 14	27-38 s	Sobreviventes 29,5	Não sobreviventes 29,9
WANG <i>et al.</i> , 2021	(s)	Moderado 13,7	Graves 14,2	(s)	Moderado 39	Graves 40,2
		Sobreviventes 14	Não sobreviventes 14,9		Sobreviventes 39,2	Não sobreviventes 41,4
CHEN <i>et al.</i> , 2020	(s)	Sem DMT2 11,3	Com DMT2 11,6	(s)	Sem DMT2 26,7	Com DMT2 27
SAYAD; RAHIMI, 2020	(s)	Sobreviventes 15,1	Não sobreviventes 16	(s)	Sobreviventes 39	Não sobreviventes 39,1
		Sem comorbidades 14,4	Com comorbidades 16		Sem comorbidades 38,2	Com comorbidades 39,4
FAN <i>et al.</i> , 2020	11,7-14 s	14,6		27-37 s	38,4	
HELMS <i>et al.</i> , 2020	RNI 1-1,15	1,12		0,7-1,2	1,2	
PANIGADA <i>et al.</i> , 2020	RNI 0,8-1,2	1,16		0,8-1,2	0,98	

* Pacientes cujo não foi identificado o surgimento de Tromboembolismo Venoso. ** Pacientes que apresentaram Tromboembolismo Venoso; RNI (Razão Normalizada Internacional); (s) segundos; TP (tempo de protrombina); TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada); DMT2 (diabetes mellitus do tipo 2).

Fonte: Autoria própria, 2021.

No que se refere aos níveis plasmáticos de D-dímero, sua elevação foi observada por Liu *et al.*, (2020), em que, os pacientes não sobreviventes apresentaram níveis muito superiores (7,8 mg/L) em comparação com os sobreviventes (1,13 mg/L) que também se encontravam altos (Tabela 7). Na mesma perspectiva em distinguir os valores de D-dímero entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes Martin-Rojas *et al.*, (2020), Tang *et al.*, (2020), Sayad e Rahimi (2020) e Wang *et al.*, (2021) mostram que os não sobreviventes possuem D-dímero mais elevado (385 vs 1472 ng/mL), (0,61 vs 2,12 µg/mL), (0,97 vs 2,56 µg/mL) e (4,8 vs 5,3 µg/mL) respectivamente.

Quando relacionado a evolução clínica da doença, Wang *et al.*, (2021) demonstraram que pacientes em estado grave possuem D-dímero mais elevado (1,6 µg/mL) enquanto os pacientes em estado moderado apresentam uma média de (0,5 µg/mL). Semelhante a isso, Bao *et al.*, (2020) relataram que em pacientes em estado grave o D-dímero era superior, enquanto nos pacientes que não evoluíram à gravidade, a média encontrada enquadra-se no perfil de

normalidade. Liao *et al.*, (2020) demonstraram em seu estudo que os paciente criticamente enfermos por COVID-19 possuíam valores muito elevados em relação aos pacientes em estado grave da infecção.

Ao dividirem a população de estudo entre pacientes que apresentavam diabetes mellitus tipo 2 dos que não a possuíam, Chen *et al.*, (2020) obtiveram resultados de D-dímero superiores no grupo com DMT2 (1,17 $\mu\text{g/mL}$) em relação ao grupo sem DMT2 (0,73 $\mu\text{g/mL}$). Sayad e Rahimi (2020) por sua vez, avaliaram pacientes com comorbidades e sem distúrbios coexistentes obtendo resultados sem diferenças entre ambos os grupos, no entanto, encontravam-se elevados, pois todos os pacientes estavam em estado grave da doença.

Em um estudo realizado na China, determinaram que no grupo de pacientes que desenvolveram tromboembolismo venoso (TEV) o D-dímero era de (5,2 $\mu\text{g/mL}$), muito maior que o grupo sem TEV (0,8 $\mu\text{g/mL}$) (CUI *et al.*, 2020). Os demais estudos, por se tratarem de pacientes em estado grave de COVID-19 encontravam-se em sua maior parte elevados.

Tabela 7: Resultados dos níveis de D-dímero de acordo com os desfechos clínicos de gravidade em pacientes com COVID-19.

Autor	Amostra	Valor de referência	Valores do D-dímero	
BAO <i>et al.</i> , 2020	49 pacientes graves e 129 não graves	0-0,55 mg/L	Não Graves 0,42	Graves 1,05
CUI <i>et al.</i> , 2020	81 pacientes graves	0,0-0,5 µg/mL	Não TEV * 0,8	TEV ** 5,2
LIU <i>et al.</i> , 2020	147 pacientes graves (35 não sobreviventes)	0-0,55 mg/L	Sobreviventes 1,13	Não sobreviventes 7,8
RANUCCI <i>et al.</i> , 2020	16 pacientes graves	0,0-0,5 µg/mL	Admissão 3,5	Acompanhados 7 dias 2,5
TANG <i>et al.</i> , 2020	183 pacientes graves (21 não sobreviventes)	0,0-0,5 µg/mL	Sobreviventes 0,61	Não sobreviventes 2,12
LIAO <i>et al.</i> , 2020	380 pacientes (86 com doença crítica e 145 em estado grave)	0-0,55 mg/L	Graves 1,36	Críticos 7,24
MARTIN-ROJAS <i>et al.</i> , 2020	206 pacientes (18 não sobreviventes)	<500 ng/mL	Sobreviventes 385	Não sobreviventes 1472
WANG <i>et al.</i> , 2021	199 pacientes (70 com doença moderada e 129 com doença grave) com 24 não sobreviventes	0,0-0,5 µg/mL	Moderado 0,5	Graves 1,6
			Sobreviventes 0,97	Não sobreviventes 2,56
CHEN <i>et al.</i> , 2020	1105 pacientes (138 com DMT2)	0,0-0,5 µg/mL	Sem DMT2 0,73	Com DMT2 1,17
			Sobreviventes 4,8	Não sobreviventes 5,3
SAYAD; RAHIMI, 2020	74 pacientes (39 não sobreviventes; 51 com comorbidades)	0,0-0,5 µg/mL	Sem comorbidades 5,1	Com comorbidades 5,1
			1,7	
FAN <i>et al.</i> , 2020	12 pacientes graves	0,0-0,5 µg/mL	1,7	
HELMS <i>et al.</i> , 2020	150 pacientes graves	0-0,55 mg/L	2,27	
PANIGADA <i>et al.</i> , 2020	24 pacientes graves	<500 ng/mL	4877	

* Pacientes cujo não foi identificado o surgimento de Tromboembolismo Venoso. ** Pacientes que apresentaram Tromboembolismo Venoso; DMT2 (diabetes mellitus do tipo 2).

Fonte: Autoria própria, 2021.

No tocante aos níveis de produtos de degradação de fibrina (PDF), poucos estudos o fizeram. No entanto, Liao *et al.*, (2020) encontraram um aumento significativo de PDF entre pacientes críticos dos pacientes em estado grave da doença (Tabela 8). Os demais estudos que avaliaram PDF tiveram seus valores aumentados em pacientes graves e em não sobreviventes. Tang *et al.*, (2020) por exemplo, associam os níveis dos marcadores relacionados à fibrinólise (D-dímero e PDF) moderadamente ou fortemente aumentados em todas as mortes, sugerindo que a ativação de coagulação seja um evento comum condicionando uma hiperfibrinólise.

Tabela 8: Resultados dos níveis de Produtos de Degradação de Fibrina (PDF) segundo seus respectivos autores.

Autor	Amostra	Valor de referência	Valores do Produto de Degradação de Fibrina (PDF)	
LIU <i>et al.</i> , 2020	147 pacientes graves (35 não sobreviventes)	5,9 g/L	Sobreviventes 4,8	Não sobreviventes 70,8
TANG <i>et al.</i> , 2020	183 pacientes graves (21 não sobreviventes)	< 5,0 µg/mL	Sobreviventes 4	Não sobreviventes 7,6
LIAO <i>et al.</i> , 2020	380 pacientes (86 com doença crítica e 145 em estado grave)	< 5,0 µg/mL	Graves 4,2	Críticos 28,2
WANG <i>et al.</i> , 2021	199 pacientes (70 com doença moderada e 129 com doença grave; 24 não sobreviventes)	< 5,0 µg/mL	Moderado 4	Graves 5,2
			Sobreviventes 4	Não sobreviventes 9,2

Fonte: Autoria própria, 2021.

Diante a infecção por SARS-Cov-2, alterações hemostáticas são observadas e associadas ao estado de hipercoagulabilidade decorrente à infecção. Tais perturbações, podem estar correlacionadas a alguns fatores, incluindo idade avançada, a presença de distúrbios coexistentes e elevação dos marcadores da coagulação (BATSCHAUER; JOVITA, 2020; SAYAD; RAHIMI, 2020).

Na análise dos parâmetros de coagulação Tang *et al.*, (2020) revelaram que os não sobreviventes apresentavam níveis de D-dímero, e PDF maiores e prolongamento de TP no momento da admissão, o que pode ser explicado pela circulação de trombina livre, ativando as plaquetas e estímulo da fibrinólise. Além disso, 15 (71,4%) dos não sobreviventes compreendiam aos critérios de coagulação intravascular disseminada (CIVD) à medida que apenas 1 (0,6%) dos sobreviventes se encaixou, sugerindo então, que estes parâmetros estão associados ao prognóstico. Corroborando a isto, Liu *et al.*, (2020) em seu estudo de coorte retrospectivo descobriram que a COVID-19 pode desencadear anomalias da coagulação, representado pelo prolongamento do TP, aumento dos produtos da fibrinólise (PDF e D-dímero), bem como na diminuição do anticoagulante endógeno, a antitrombina III e fatores inflamatórios. Dessa maneira, as concentrações desses biomarcadores estão relacionados ao prognóstico, pois fornece informações elementares da coagulação para avaliar os pacientes com maior risco de morte.

Dentre os distúrbios da coagulação, a trombocitopenia foi um importante marcador encontrado por Bao *et al.*, (2020) em que, pacientes do grupo grave possuíam baixo número de plaquetas, TP mais prolongado e D-dímero elevado em comparação com o grupo não grave, e que estes fatores estavam relacionados com a taxa de CIVD com 6,1% no grupo grave em comparação com 0% do grupo não grave. Dessa forma, anomalias da coagulação foram associados no contexto de gravidade da doença, aumento do risco de CIVD e aumento de mortalidade (BAO *et al.*, 2020).

Eventos trombóticos e hemorrágicos foram comuns em pacientes que não sobreviveram, sendo que dos 55 óbitos notificados, 8 (15%) apresentaram CIVD, 3 (5%) tromboembolismo venoso, 2 (4%) infarto agudo do miocárdio e 3 (5%) com hemorragia gastrointestinal, sendo que, o TP prolongado, aumento de D-dímero e trombocitopenia foram associados a um risco aumentado de morte (LIAO *et al.*, 2020).

Um dos achados laboratoriais mais encontrados em pacientes com COVID-19 grave foi o aumento do D-dímero, este achado pode estar relacionado com o mau prognóstico e maior risco de trombose, pois 23 (11,1%) pacientes apresentaram eventos trombóticos (MARTIN-ROJAS *et al.*, 2020).

Um alto risco de TEV em pacientes graves com COVID-19 foi apresentado no estudo de Cui *et al.*, (2020) com prevalência de 25%. Os mesmos autores ainda informam que os pacientes com TEV possuíam idade mais avançada e D-dímero mais elevado, desse modo, pacientes mais velhos e com mais doenças subjacentes são mais propensos a disfunção imunológica e maior risco de TEV, e o D-dímero elevado atua tanto como preditor de trombose bem como na identificação de grupos com tendência à TEV.

Em um estudo francês com objetivo de avaliar a ocorrência de eventos tromboembólicos entre pacientes com SDRA não COVID-19 e pacientes com SDRA com COVID-19, mostram que no grupo com 150 pacientes SDRA com COVID-19, 64 apresentaram complicações trombóticas sendo a embolia pulmonar (EP) com maior prevalência (16,7%), e que, dos 25 que apresentaram EP, 24 eram homens e possuíam idade média de 62 anos (HELMS *et al.*, 2020). Uma resposta inflamatória também foi identificada pelos níveis elevados de fibrinogênio e FvW.

Apesar de apresentar valores normais de plaquetas, TP e TTPa, o fibrinogênio, D-dímero e FvW apresentaram-se elevados, estes achados não se associam a CIVD, no entanto, caracteriza o perfil de hipercoagulabilidade e um estado inflamatório grave, e isso explica a ocorrência de TEV em alguns destes pacientes (PANIGADA *et al.*, 2020). Possivelmente, esta hipercoagulabilidade possa ocorrer por causa do aumento dos fatores pró-coagulantes e

diminuição dos anticoagulantes endógenos como a antitrombina, ou até na ocorrência simultânea entre eles dois (PANIGADA *et al.*, 2020). Em outro estudo que ao analisarem 12 pacientes internados em UTI, Fan *et al.*, (2020) demonstram que os níveis elevados de D-dímero, antígeno de FvW e fibrinogênio suportam as alterações de coagulação em decorrência da COVID-19. O perfil pró-coagulante também foi encontrado no estudo de Ranucci *et al.*, (2020) sugerindo que os níveis elevados de IL-6 induz a expressão de FT e fibrinogênio, bem como o D-dímero como possível indicador da geração de trombo e fibrinólise, pois quando administrado a trombopprofilaxia os valores desses marcadores tendem à regredir. Nessa circunstância, características tromboinflamatórias podem ser úteis para julgar a gravidade da doença bem como no prognóstico (WANG *et al.*, 2021).

A coagulopatia foi encontrada em 24,8% dos pacientes com DMT2 e COVID-19 e foi um fator de risco importante para mortes e complicações pulmonares, o que significa que a coagulopatia possui papel crucial na patogênese da morte em pacientes infectados por COVID-19 com DMT2 (CHEN *et al.*, 2020). Do mesmo ponto de vista, Sayad e Rahimi *et al.*, (2020) afirmam que os parâmetros anormais de coagulação, idade avançada associada a alta taxa de comorbidades com prognóstico desfavorável, e que testes de coagulação como a contagem plaquetária, TP, TTPa, D-dímero e fibrinogênio devem ser realizados no momento da admissão hospitalar para servir como informações prognósticas fundamentais.

6 CONCLUSÃO

Diante de todos os dados apresentados neste estudo, pode-se inferir que a infecção por COVID-19 ocasiona o surgimento de alterações da coagulação, e o perfil dos acometidos por essas alterações são de indivíduos de idade mais avançada, do sexo masculino e com comorbidades, sendo a hipertensão a mais associada. A idade avançada foi um dos fatores determinantes para a instalação da infecção, ocorrência da hipercoagulação, bem como preditor de mortalidade, no qual pode estar relacionado com processo de senescência. Além disso, as comorbidades, especialmente hipertensão e diabetes mellitus estão intimamente relacionadas com a progressão da infecção e alterações da coagulação, tanto é que os pacientes gravemente enfermos e que evoluíram à óbito tinham, em grande parte, distúrbios coexistentes. Apesar do sexo masculino ser o mais afetado, estudos que abordem influência do sexo na infecção por COVID-19 se fazem necessário.

Levando-se em consideração os resultados dos marcadores da coagulação demonstrados, nota-se que pacientes com COVID-19 frequentemente possuem distúrbios da coagulação, especialmente àqueles que evoluem para quadros graves e críticos. A trombocitopenia junto ao aumento do FvW:Ag são importantes indicadores da atividade hemostática primária e do estado inflamatório grave evidenciado pelos níveis de fibrinogênio. A hemostasia secundária avaliada pelos níveis TP e TTPa não foram bem esclarecidos, no entanto, quando associados a outros marcadores da coagulação podem ter efeito prognóstico quando realizados na fase inicial da doença. O achado laboratorial mais comum foi aumento significativo de D-dímero, que por sua vez, foi o marcador com melhor concordância com o prognóstico de eventos trombóticos.

Além disso, a avaliação dos fatores epidemiológicos e laboratoriais são importantes parâmetros que auxiliam o corpo clínico no monitoramento e manejo da COVID-19 o mais cedo possível, tendo em vista que, a COVID-19 provoca um quadro de hipercoagulabilidade desencadeado pelas alterações da coagulação e que está relacionado com a mortalidade.

7 REFERÊNCIAS

- ABDULJALIL, J. M.; ABDULJALIL, B. M. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: a recent view. **New microbes and new infections**, v. 35, p. 100672, 2020.
- AMAWI, H. *et al.* COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. **Therapeutic delivery**, v. 11, n. 4, p. 245-268, 2020.
- AZHAR, E. I. *et al.* Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 26, p. 2499-2505, 2014.
- BAO, C. *et al.* SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients. **Experimental Hematology & Oncology**, v. 9, n. 1, p. 1-8, 2020.
- BATSCHAEUR, A. P. B.; JOVITA, H. W. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p. 138-142, 2020.
- BERGER, M. *et al.* Hemostasia: uma breve revisão. **Caderno pedagógico, Lajeado**, v. 11, n. 1, p. 140-148, 2014.
- CAQUET, R. **250 exames de laboratório: prescrição e interpretação**. 12. Ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2017.
- CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020.
- CHEN, X. *et al.* Coagulopathy is a major extrapulmonary risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 with type 2 diabetes. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 8, n. 2, p. 001851, 2020.
- CHOI, K. W. *et al.* Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. **Annals of internal medicine**, v. 139, n. 9, p. 715-723, 2003.
- COSTANZO, L. *et al.* Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia. **Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders**, v. 8, n. 5, p. 711-716, 2020.
- CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181–192, 2019.
- CUI, S. *et al.* Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 6, p. 1421-1424, 2020.

- DALMOLIN, M. L. **Avaliação da hemostasia em cães: fator de Von Willebrand e tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativada.** 2015. 78 f. (dissertação – mestrado em ciências veterinárias). Porto Alegre: Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015.
- DATTA, P. K. *et al.* SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. **Theranostics**, v. 10, n. 16, p. 7448–7464, 2020.
- DUARTE, P. M. COVID-19: Origem do novo coronavírus. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p.3585-3590, 2020.
- DU TOIT, A. Outbreak of a novel coronavirus. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 3, p. 123-123, 2020.
- FAN, B. E. *et al.* COVID-19 associated coagulopathy in critically ill patients: a hypercoagulable state demonstrated by parameters of haemostasis and clot waveform analysis. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 51, n. 3, p. 663-674, 2021.
- FERREIRA, C. N. *et al.* O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 5, p. 416-421, 2010.
- FLEURY, M. K. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p. 131-137, 2020.
- FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina. Hemostasia e Trombose**, v. 34, p. 229-237, 2001.
- GORBALENYA, A. E. *et al.* Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. **Nature Microbiology**, p. 1-15, 2020.
- GUAN, Y. *et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. **Science**, v. 302, n. 5643, p. 276-278, 2003.
- HAMID, S.; MIR, M. Y.; ROHELA, G. K. Noval coronavirus disease (COVID-19): A pandemic (Epidemiology, Pathogenesis and potential therapeutics). **New microbes and new infections**, p. 100679, 2020.
- HELMS, J. *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 6, p. 1089-1098, 2020.
- HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia.** 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280, 2020.

HONG, K. H. *et al.* Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). **Thorax**, v. 73, n. 3, p. 286-289, 2018.

IBA, T. *et al.* The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1-8, 2020.

ITHETE, N. L. *et al.* 2013. Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa. **Emerging infectious diseases**, v. 19, n. 10, p.1697, 2013.

LABTEST. **Guia Técnico**. 2016. Disponível em: https://labtest.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Guia_Tecnico_Coagulacao.pdf. Acesso em: 09 de agosto de 2021.

LEVI, M. *et al.* Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 6, p. 438-440, 2020.

LEVI, M.; THACHIL, J. Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy. **Semin Thromb Hemost**, v. 46, n. 7, p. 781-784, 2020.

LI, W. *et al.* Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. **Science**, v. 310, n. 5748, p. 676-679, 2005.

LI, X. *et al.* Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of pharmaceutical analysis**, v. 10, n. 2, p. 102-108, 2020.

LIAO, D. *et al.* Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 9, p. 671-678, 2020.

LIMA, J. Trombofilias e gravidez. **Boletim da SPHM**, v. 21, n. 3, p. 6-23, 2006.

LIU, Y. *et al.* Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patients with COVID-19. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 50, n. 4, p. 825-832, 2020.

MARTÍN-ROJAS, R. M. *et al.* COVID-19 coagulopathy: an in-depth analysis of the coagulation system. **European Journal of Haematology**, v. 105, n. 6, p. 741-750, 2020.

MÁRQUEZ-DÍAZ, F. *et al.* Posición del Colegio de Medicina Interna de México acerca del nuevo coronavirus, 2019. **Medicina Interna de México**, v. 36, n. 1, p. 87-93, 2020.

MISHRA, V. P. *et al.* Ongoing COVID-19 pandemic: Current Status of Nepal. **Europasian Journal of Medical Sciences**, v. 2, n.1, p.81-84, 2020.

PAIVA, A. M.; BERBERT, L. R.; RAMOS, K. M. **Pandemia COVID-19**. Pandemia da COVID-19: uma visão multidisciplinar. Ponta Grossa - PR: Atena, 2020.

PANIGADA, M. *et al.* Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 7, p. 1738-1742, 2020.

PINTO, T. S.; OLIVEIRA, J. R. Distúrbios da coagulação em pacientes infectados por SARS-CoV-2. **Revista Newslab**, 2021. Disponível em: <https://newslab.com.br/artigo-cientifico-disturbios-de-coagulacao-em-pacientes-infectados-por-sars-cov-2/>. Acesso em: 25 de agosto de 2021.

RANUCCI, M. *et al.* The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 7, p. 1747-1751, 2020.

RODRIGUES, E. S. *et al.* Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012.

SILVA, L. J. A globalização da doença. **Revista da Saúde Pública**, v. 37, n. 3, p. 273-274, 2003.

SILVA, P. H. *et al.* **Hematologia Laboratorial: teoria e procedimentos**. Porto Alegre: Artmed, 2016.

SANTOS, A. A. *et al.* Coagulação sanguínea e modelos de sinalização: uma revisão de literatura. **Braz. J. Surg. Clin. Res.**, v. 11, n. 1, p. 20-23, 2015.

SAYAD, B.; RAHIMI, Z. Blood coagulation parameters in patients with severe COVID-19 from Kermanshah Province, Islamic Republic of Iran. **Eastern Mediterranean Health Journal**, v. 26, n. 9, p. 999-1004, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Novo coronavírus (COVID-19). Documento Científico, Departamento Científico de Infectologia, n. 14, 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22340d-DocCientifico_-_Novo_coronavirus.pdf. Acesso em: 18 de fevereiro de 2021.

SU, S. *et al.* Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. **Trends in microbiology**, v. 24, n. 6, p. 490-502, 2016.

TANG, N. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020.

TIBURI, R. G. B. *et al.* Coagulopatia induzida pelo estado inflamatório da infecção pela COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 8478-8501, 2021.

YIN, Y.; WUNDERINK, R. G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. **Respirology**, v. 23, n. 2, p. 130-137, 2017.

XAVIER, A. R. *et al.* COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **J Bras Patol Med Lab**, v. 56, p. 1-9, 2020.

XIAO, L., SAKAGAMI, H.; MIWA, N. ACE2: The Key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel?. **Viruses**, v. 12, n. 5, p. 491, 2020.

WANG, J. *et al.* Thrombo-inflammatory features predicting mortality in patients with COVID-19: the FAD-85 score. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 9, p. 0300060520955037, 2021.

WANG, W. *et al.* Discovery, diversity and evolution of novel Coronaviruses sampled from rodents in China. **Virology**, v. 474, n. 1, p. 19-27, 2015.

WOO, P. C. Y. *et al.* Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. **Journal of virology**, v. 86, n. 7, p. 3995-4008, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Coronavirus disease (COVID-19). Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acesso em: 01 de maio de 2021.

WORLDOMETER. Coronavirus. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Acesso em: 17 de março de 2021.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

ZHAO, Y. *et al.* Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. **BioRxiv**, 2020.

ZHANG, H. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Med**, v. 46, p. 586–590, 2020.

ZHONG, N. S. *et al.* Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China. **The Lancet**, v. 362, n. 9393, p. 1353-1358, 2003.

ZHU, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.