

## ALTERAÇÕES DE EXAMES DE COAGULAÇÃO CAUSADOS PELA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### CHANGES IN COAGULATION TESTS CAUSED BY COVID-19: A LITERATURE REVIEW

Michelle Barbosa Dias <sup>1</sup>

#### RESUMO

A pandemia da Covid-19 surgiu como resultado da transmissão de um Betacoronavírus, que se espalhou rapidamente por várias nações. Essa doença se manifesta como uma condição sistêmica e inflamatória que afeta principalmente o sistema respiratório. Além disso, observou-se que esta induz uma série de alterações fisiológicas, incluindo interrupções nos processos de coagulação, e que têm sido associadas à gravidade e taxas de mortalidade relacionadas à doença. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo discutir o impacto da Covid-19 nos resultados dos testes de coagulação em indivíduos afetados. Foi realizada uma revisão da literatura, utilizando artigos científicos, em português, inglês e espanhol, publicados entre 2019 e 2023 e provenientes das bases de dados *Pubmed* e *Scielo*. Os achados laboratoriais revelam evidências claras de anormalidades da coagulação, com o dímero-D servindo como marcador primário para eventos trombóticos e mortalidade. Pacientes com mais de 60 anos e com comorbidades correm maior risco de desenvolver uma condição mais grave de Covid-19. A coagulopatia associada à Covid-19 (CAC) mimetiza outras coagulopatias sistêmicas, no entanto com características clínicas e laboratoriais diferentes. A fisiopatologia da CAC está associada à uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias, a danos nas células endoteliais, ao envolvimento cardiovascular e a uma resposta imunomediada desequilibrada. Além disso, na CAC o prolongamento dos tempos de protrombina e de tromboplastina parcial ativada é mínimo e a trombocitopenia é leve. Assim, é crucial considerar a correlação entre os aspectos epidemiológicos e laboratoriais da coagulação. Essa correlação desempenha um papel significativo no prognóstico e acompanhamento da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dímero-D; Coagulação; Covid-19; SARS-CoV-2.

#### ABSTRACT

The Covid-19 pandemic emerged as a result of the transmission of a Betacoronavirus, which spread quickly across several nations. This disease manifests itself as a systemic and inflammatory condition that primarily affects the respiratory system. Moreover, it has been reported to induce different physiological changes, including interruptions in coagulation processes, which have been associated with severity and mortality rates related to this disease. In this context, the present study aimed to discuss the impact of Covid-19 on the results of coagulation tests in these affected subjects. A literature review was carried out, using scientific articles, in Portuguese, English and Spanish, published between 2019 and 2023 and based on Pubmed and Scielo databases. Laboratory findings reveal clear evidence of coagulation abnormalities, with D-dimer serving as a primary marker for thrombotic events and mortality. Patients aged 60 and over with comorbidities are at greater risk of developing a more severe Covid-19 condition. Covid-19-associated coagulopathy (CAC) mimics other systemic coagulopathies, however with different clinical and laboratory characteristics. The pathophysiology of CAC is associated with a pro-inflammatory cytokine storm, endothelial cell damage, cardiovascular involvement, and an imbalanced immune-mediated response. Furthermore, in CAC the prolongation of prothrombin and activated partial thromboplastin times is minimal and thrombocytopenia is mild. Thus, it is crucial to consider the correlation between epidemiological and laboratory aspects of coagulation. This correlation plays a significant role in the prognosis and follow-up of the disease.

**KEYWORDS:** D-dimer; Coagulation; Covid-19; SARS-CoV-2.

<sup>1</sup> Mestranda em Ciências da Saúde Coletiva pela ACU - Absolute Christian University – ACU. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pelo Centro Universitário Tiradentes (UNIT); Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Cesmac. **E-MAIL:** michellebd2@hotmail.com. **CURRÍCULO LATTES:** lattes.cnpq.br/3151944436986269.

## INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, vários casos de doença respiratória grave de causa desconhecida foram registrados na cidade de Wuhan, província de Hubei (China) e, logo após, danos exponenciais foram observados em diferentes partes do mundo. Nesse contexto, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus propôs que o agente causador da pandemia de Covid-19 fosse denominado Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) (DUARTE, 2020; GORBALENYA et al., 2020).

O SARS-CoV-2 pertence ao gênero *Betacoronavirus*, o qual também inclui o MERS-CoV, e, considerando sua ampla disseminação e sintomas clínicos respiratórios, o SARS-CoV-2 se torna mais patogênico que os demais vírus do mesmo gênero, resultando em um grande problema de saúde pública (ABDULJALIL; ABDULJALIL, 2020; PAIVA; BERBERT; RAMOS, 2020).

Os sintomas mais comuns são tosse seca, febre, fadiga e diarreia, que, além de distúrbios graves de coagulação, podem evoluir para sintomas mais graves, incluindo pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), danos cardíacos, hepáticos e renais (XAVIER et al., 2020; LEVI; THACHIL, 2020). Além disso, foi observada uma resposta inflamatória grave devido a uma tempestade de citocinas causada pela superativação do sistema imunológico, levando a um estado de hipercoagulabilidade e ativação plaquetária (DATTA et al., 2020).

Estudos recentes demonstraram que os distúrbios de coagulação causados pela Covid-19 podem se manifestar como embolia pulmonar e tromboembolismo venoso em pacientes gravemente afetados, aumentando assim a mortalidade (LEVI et al., 2020; PINTO; OLIVEIRA, 2021). Além disso, dentre as alterações do sistema hemostático, alguns marcadores laboratoriais podem ser melhor estabelecidos para avaliar alterações na coagulação, gravidade e

monitoramento da Covid-19 (BAO et al., 2020; MARTIN-ROJAS et al., 2020; TANG et al., 2020a).

Com base nisso, os dados laboratoriais de hemostasia podem fornecer informações importantes para ajudar profissionais em laboratórios e procedimentos clínicos a monitorar distúrbios de coagulação associados à Covid-19 (BATSCHAUER; JOVITA, 2020; FLEURY, 2020).

Diante do exposto, e considerando que a COVID-19 pode causar múltiplas alterações nos sistemas orgânicos, incluindo a coagulação, o objetivo deste estudo foi discutir as principais alterações na coagulação causadas pela Covid-19, por meio de uma revisão de literatura.

## METODOLOGIA

Este estudo compreende uma revisão da literatura baseada em artigos indexados nas bases de dados *Pubmed* e *Scielo*. Para orientar este estudo, formulou-se uma questão norteadora: “Como a Covid-19 afeta os testes de coagulação?”. A pesquisa utilizou como palavras-chave: testes de coagulação e Covid-19, coagulação e Covid-19, tanto em português quanto em inglês. Os critérios de inclusão consistiram em estudos originais envolvendo humanos que apresentaram alterações na coagulação causadas pela Covid-19.

Além disso, foram incluídos artigos publicados em português, inglês e espanhol, bem como artigos que abordassem o tema da pesquisa de forma contemporânea e tenham sido publicados nos últimos cinco anos (2019-2023) nas bases de dados supracitadas. Os critérios de exclusão envolveram artigos que não estavam disponíveis gratuitamente ou disponíveis na íntegra, artigos escritos em idiomas diferentes de português, inglês ou espanhol.

Conseqüentemente, a abordagem de busca empregada resultou em um total de 6.687 artigos das bases de dados consultadas. A partir desse extenso resultado, uma avaliação criteriosa foi realizada,

resultando na seleção de 33 artigos para posterior análise dos dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de coagulação envolve a interação entre três elementos primários: células endoteliais, plaquetas e fatores de coagulação. Doenças infecciosas graves podem causar superestimulação, esgotar os fatores de coagulação e induzir a coagulação intravascular disseminada (DANZI, 2020; TANG, 2020a; HAN, 2020).

Em seu estudo, Ranucci et al. (2020) forneceram uma descrição abrangente do perfil de coagulação em um grupo de 16 pacientes que receberam heparina de baixo peso molecular (HBPM). Dependendo do protocolo, a dose de HBPM pode ser aumentada e, se estiver abaixo de 70%, o nível de antitrombina precisa ser corrigido. Além disso, o clopidogrel pode ser adicionado se a contagem de plaquetas estiver acima de 400.000/ $\mu$ L. Notavelmente, 25% desses pacientes tinham baixos níveis de antitrombina. Após ajuste das doses de anticoagulante com base em testes de coagulação de rotina e testes de viscoelasticidade sugestivos de estado de hipercoagulabilidade, os autores concluíram que a curva de coagulação tendeu a se normalizar.

Em uma publicação recente, Tang et al. (2020b) avaliaram retrospectivamente o estado de coagulação de 183 pacientes com pneumonia causada pela Covid-19, incluindo sobreviventes e não sobreviventes. Na admissão, os não sobreviventes apresentavam níveis mais elevados de dímero-D, produtos de degradação da fibrina e tempo de protrombina comparados aos sobreviventes. Além disso, os autores constataram que 71,4% dos pacientes que faleceram preencheram os critérios diagnósticos para coagulopatia associada à Covid-19 (CAC). Além disso, os não sobreviventes apresentaram níveis mais baixos de fibrinogênio e antitrombina nos estágios finais da internação.

Litjos et al. (2020) examinaram 26 pacientes críticos com Covid-19 em duas unidades de terapia intensiva (UTIs) para tromboembolismo venoso (TEV) usando ultrassonografia da coxa ao tornozelo. Embora todos os pacientes estivessem em terapia anticoagulante, profilática ou terapêutica, a trombose venosa profunda (TVP) ocorreu em 53,8%, com embolia pulmonar detectada em 23% dos casos. Além disso, os autores observaram que 56% dos pacientes que receberam terapia anticoagulante após admissão na UTI desenvolveram TEV e 33% desenvolveram embolia pulmonar. Embora as contagens de fibrinogênio, dímero-D e plaquetas tenham sido avaliadas nesses pacientes, os níveis de antitrombina não foram avaliados.

Um estudo observacional prospectivo analisou o estado de coagulação em pacientes críticos com Covid-19 e avaliou a melhora no estado de hipercoagulabilidade após a implementação de um regime de tromboprolifaxia. A presença de TEV e a utilização de assistência anticoagulante como medida preventiva antitrombótica em pacientes com Covid-19 podem ser potencialmente explicadas por esses achados. Além disso, irregularidades no processo de coagulação do sangue também foram detectadas no perfil desses indivíduos. Isso incluiu níveis aumentados de dímero-D em mais de 70% dos pacientes, bem como ligeiras extensões no tempo de protrombina (TP) e pequenas reduções na contagem de plaquetas ( $>100.000/\text{mm}^3$ ), mas níveis de fibrinogênio significativamente elevados, sem lise, mas sem sangramento (THACHIL; SRIVASTAVA, 2020).

Em todos os casos de Covid-19, incluindo casos não críticos, é aconselhável considerar a anticoagulação com HBPM. No entanto, deve-se observar que a HBPM não é recomendada devido ao risco de sangramento decorrente da plaquetopenia. Os efeitos vantajosos das propriedades anti-inflamatórias da heparina foram reconhecidos no contexto da infecção por SARS-CoV-2. Isso é particularmente relevante, pois os níveis de citocinas pró-inflamatórias foram acentuadamente

elevados. Além disso, a utilização de HBPM foi associada a melhores resultados e diminuição das taxas de mortalidade (TANG, 2020b; THACHIL, 2020).

Além disso, Panigada et al. (2020) avaliaram 24 pacientes com Covid-19 intubados na UTI e avaliaram seus perfis de coagulação e tromboelastografia. Os autores observaram uma redução de 50% e 83% no tempo de formação de coágulo e no tempo até o aparecimento do coágulo, respectivamente, em pacientes com Covid-19. Além do mais, esses pacientes apresentaram valores de velocidade de formação do coágulo e amplitude máxima 72% e 83% maiores, respectivamente, sugerindo um estado de hipercoagulabilidade. Os níveis de fibrinogênio, dímero-D, fator VIII e antígenos do fator de Von Willebrand estavam aumentados. Porém, os níveis de atrombina diminuíram.

A coagulopatia associada à Covid-19 mimetiza outras coagulopatias sistêmicas, como a coagulação intravascular disseminada (CIVD) ou a microangiopatia trombótica, no entanto com características clínicas e laboratoriais diferentes (LEVI; TRACHIL, 2020). Ao contrário da CIVD clássica por sepse ou trauma, o prolongamento do tempo de tromboelastografia parcial ativada (TTPa) e/ou TP é mínimo e a trombocitopenia é leve em pacientes com COVID-19 (MEZALEK et al., 2020). Portanto, identificar pacientes com CAC é importante para determinar se deve iniciar a terapia anticoagulante. A eficácia da anticoagulação no tratamento da CAC vem sendo analisada. De acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), a HBPM é considerada superior à heparina não fracionada no tratamento de trombose e prevenção de trombose venosa, embora não haja evidências de alta qualidade para apoiá-la (IBA, 2019).

Tang et al (2020b) fizeram uma avaliação abrangente do estado e resultados da coagulação em uma coorte de 449 indivíduos gravemente doentes com Covid-19. Além disso, os pesquisadores investigaram a taxa de mortalidade em 28 dias para pacientes que

receberam heparina versus aqueles que não receberam. De todos os participantes, um total de 99 pacientes (22%) recebeu um mínimo de 7 dias de tratamento com heparina e, dentro desse subgrupo, 97 pacientes (21,6%) preencheram os critérios para Coagulopatia Induzida por Sepse (CIS). Os autores exploraram ainda mais a relação entre o tratamento com heparina e os resultados com base na pontuação CIS. Seus achados revelaram que o tratamento com heparina foi associado a uma menor taxa de mortalidade em pacientes com pontuação CIS de 4 ou superior, enquanto nenhuma redução significativa na mortalidade foi observada em pacientes com pontuação CIS abaixo de 4. Além do mais, foi observada uma taxa de 20% de diminuição da mortalidade entre os pacientes tratados com heparina, na qual o dímero-D apresentou-se superior a 3 µg/mL. Vale ressaltar que a utilidade do teste dímero-D é limitada a descartar a presença de trombose devido à sua baixa especificidade e alta sensibilidade, portanto, propenso a resultados falso-positivos (LONGSTAFF, 2018).

Além disso, a utilização de um teste dímero-D negativo tem potencial para orientar a descontinuação do tratamento anticoagulante para pacientes que sofrem de tromboembolismo venoso. No entanto, essa abordagem específica gerou um debate considerável e requer pesquisas adicionais para confirmar sua validade. A patogênese da CAC ocorre principalmente em nível microvascular, com envolvimento tardio de vasos venosos e arteriais. Além disso, o padrão de CAC mais comum em hospitalizados é caracterizado por elevações nos níveis de fibrinogênio e dímero-D, e não deve ser interpretado erroneamente como CIVD (MEZALEK et al., 2020).

O mecanismo de hipercoagulabilidade e CAC em pacientes infectados com SARS-CoV-2 vem sendo investigado, e algumas hipóteses foram discutidas. Uma delas é que o vírus entra nas células por meio do receptor de angiotensina 2 (ACE2), que é altamente expresso em células pulmonares, músculo cardíaco e outras células endoteliais. A lesão dessas células aumenta a resposta

inflamatória, liberando mais citocinas e fator de necrose tumoral e o consequente estímulo pró-coagulante (JOLY; SIGURET; VEYRADIÉ, 2020).

A ativação anormal do eixo renina-angiotensina, causada pela ligação do vírus ao receptor ACE2, pode levar à adesão e agregação de plaquetas, aumentando assim o risco de tromboembolismo (YANG, 2019). Além disso, o status pró-coagulante da Covid-19 pode estar ligado à resposta imune inata à infecção. Isso ocorre porque existem vias compartilhadas entre a resposta imune e a regulação da coagulação. Como resultado, certos componentes da via de resposta imune, como o fator tecidual, podem ter efeitos pró-coagulantes (TERPOS, 2020).

É fundamental destacar a ocorrência de um estado conhecido como “tempestade de citocinas” durante o processo de inflamação e coagulação nos casos de Covid-19. Nesse cenário, a liberação de moléculas específicas, como interleucinas (IL), IL-1 $\beta$ , IL-6 e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), juntamente com outras substâncias inflamatórias, leva ao aumento da ativação do endotélio celular e do Fator de Von Willebrand, ativa macrófagos nos tecidos afetados, estimula a agregação de plaquetas e desencadeia a cascata de coagulação. Além disso, essas citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel significativo na inibição dos mecanismos naturais de anticoagulação e fibrinólise, impedindo assim a regulação adequada da homeostase do Covid-19 (HUANG, 2020).

A contribuição potencial de NETs (armadilhas extracelulares de neutrófilos) e DAMPs (padrões moleculares associados a danos) para os efeitos pró-coagulantes do Covid-19 (BARNES, 2020) está atualmente sendo investigada, mas sugere-se que estejam interligados na formação desses efeitos. NETs são estruturas intrincadas compostas de DNA e proteínas liberadas por neutrófilos durante a inflamação, e sua formação tem sido associada ao início de processos trombóticos arteriais e venosos. Após a ligação do SARS-CoV-2, os receptores funcionais nas células endoteliais,

venosas, arteriais e musculares lisas, podem causar a ativação anormal do sistema renina-angiotensina e subsequente inflamação endotelial, levando potencialmente a alterações aberrantes na coagulação e sepse (WANG, 2020).

No estudo de Varga et al. (2020), os autores mostraram que a disfunção endotelial interage com a inflamação na infecção viral, implicando em um pior prognóstico em pacientes com Covid-19 com coagulopatia. Está claro que a coagulação e a imunidade inata estão relacionadas e interconectadas, porque compartilham vias comuns em resposta à invasão e lesão viral, como fator tecidual (um importante desencadeador da coagulação) e componentes pró-coagulantes e pró-coagulantes da resposta imune do hospedeiro.

A imunotrombose, termo citado por Thachil e Srivastava (2020), ocorre quando microrganismos invadem a corrente sanguínea e danificam a parede do vaso. A formação de trombina desempenha um papel central na ligação da via de coagulação com o sistema imunológico inato. As interconexões entre vários fatores de coagulação, como calicreína-cinínogênio, desempenham um papel na geração de citocinas e influenciam a função do sistema complemento. Isso fortalece ainda mais a correlação entre a coagulação e o sistema imunológico inato.

Para identificar a CAC em pacientes em estado crítico, são empregados testes convencionais de coagulação. No entanto, esses testes medem apenas 5% da geração de trombina e são inadequados para distinguir entre pacientes que têm uma disposição pró-trombótica e aqueles que são mais propensos a sangramento. Em contraste, o teste viscoelástico avalia a totalidade da formação do coágulo, bem como sua quebra, permitindo determinar se um paciente é hipercoagulável ou hipocoagulável. Consequentemente, esse teste constitui uma ferramenta valiosa no gerenciamento eficaz das coagulopatias (MULLER, 2019).

Na maioria dos casos, os indivíduos que contraem a Covid-19 apresentam alterações em seus parâmetros de coagulação sugestivas de sepse ou CAC. O TP e os níveis de dímero-D são considerados marcadores valiosos para avaliar o prognóstico e o nível de gravidade associados à Covid-19 (PERLMAN, 2020).

Pacientes com Covid-19 que apresentaram níveis mais altos de TP apresentaram maior suscetibilidade à SDRA. Além disso, níveis aumentados de dímero-D foram significativamente associados a um maior risco de SDRA e mortalidade (WU, 2020). Os critérios diagnósticos estabelecidos pela ISTH indicam que 71,4% dos indivíduos que sucumbiram à pneumonia relacionada à Covid-19 apresentavam essa condição. Por outro lado, apenas um único sobrevivente foi diagnosticado com CAC. Esses achados ressaltam a importância vital do monitoramento laboratorial regular desses pacientes (TANG, 2020a; THACHIL, 2020).

O tempo mediano até o início da CAC foi de 4 dias após a admissão (intervalo: 1-12 dias). Em um exame abrangente que se concentrou nas características de coagulação de indivíduos afetados pela Covid-19, observou-se que as concentrações de produto de degradação da fibrina, dímero-D e fibrinogênio exibiram elevação significativa, quando comparadas às concentrações normalmente observadas em indivíduos saudáveis. Além disso, pacientes com doença mais grave apresentaram níveis de dímero-D e produto de degradação da fibrina mais altos do que aqueles com sintomas menos graves (HAN, 2020). Consequentemente, sugere-se que o prognóstico da pneumonia por Covid-19 esteja intimamente ligado aos parâmetros de coagulação durante sua progressão (TANG, 2020a).

O manejo de pacientes com Covid-19 engloba quatro aspectos cruciais. Em primeiro lugar, é imperativo diagnosticar rapidamente e monitorar de perto a CAC. Isso pode ser feito empregando a pontuação ISTH para rastrear a contagem de plaquetas, o TP, os níveis de fibrinogênio, o dímero-D, bem como a atividade da

antitrombina III e da proteína C. O prognóstico pode ser determinado por meio desse monitoramento e orientará o suporte intensivo adequado ao paciente. Em segundo lugar, a identificação de pacientes de alto risco, sejam eles internados ou em atendimento ambulatorial, é de extrema importância. Em terceiro lugar, otimizar o esquema de trombopprofilaxia é essencial, sendo HBPM a droga de primeira linha preferida. Por último, é crucial integrar outras terapias antitrombóticas, como a antitrombina recombinante e a trombotomodulina. Vale ressaltar que as propriedades anti-inflamatórias da HBPM podem trazer benefícios adicionais para pacientes com Covid-19 (TERPOS, 2020).

Após uma análise cuidadosa, foi determinado que o processo de coagulação sofre mudanças perceptíveis em indivíduos afetados pelo Covid-19. Notavelmente, há um aumento significativo nos níveis de dímero-D, produtos de degradação da fibrina e fibrinogênio, enquanto os níveis de antitrombina III experimentam uma diminuição significativa. De particular importância, o dímero-D e o produto de degradação da fibrina provaram ser altamente indicativos da progressão da doença, tornando assim o monitoramento regular desses marcadores uma medida confiável do avanço da doença (HAN, 2020).

As características de coagulação de casos graves de Covid-19 são complexas e podem diferir. Vários desses indivíduos podem apresentar uma tendência aumentada para a coagulação do sangue como resultado de reações inflamatórias, presença de outras condições médicas, mobilidade limitada, dependência de ventilação mecânica e/ou utilização de oxigenação por membrana extracorpórea. Um aspecto crítico no manejo desses pacientes é determinar a abordagem mais eficaz para avaliar a probabilidade de incidentes tromboembólicos.

Embora a pesquisa clínica possa sugerir a existência de uma condição de hipercoagulabilidade em indivíduos com casos graves de Covid-19, atualmente não há evidências suficientes para endossar a

administração rotineira de anticoagulação terapêutica nesses pacientes. Neste momento, é aconselhável priorizar investigações adicionais centradas em testes de coagulação. Isso permitirá uma compreensão mais abrangente do perfil de coagulação em pacientes com Covid-19, aprimorará a avaliação dos riscos associados à coagulopatia e fornecerá orientação adequada para o tratamento anticoagulante.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que o envolvimento do SARS-CoV-2 nos processos de coagulação é evidente, embora os mecanismos específicos ainda estejam sendo estudados. Pacientes infectados com Covid-19 apresentam hipercoagulabilidade, que está ligada à infecção grave e pode levar à embolia pulmonar e/ou TVP, com alguns casos mais graves evoluindo para CAC. Os testes usados para avaliar a hemostasia mostraram níveis elevados de dímero-D, TP e fibrinogênio e, em alguns casos graves, as contagens de plaquetas diminuíram como resultado da coagulopatia. A terapia anticoagulante com HBPM mostrou-se a opção de tratamento mais eficaz em todos os grupos e nas fases iniciais de profilaxia, devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Nas fases mais críticas, desempenhou um papel crucial na determinação de um melhor prognóstico e na redução da letalidade. É fundamental enfatizar que a indicação mais precisa do prognóstico para pacientes infectados foi o resultado do dímero-D, demonstrando este como um marcador confiável para determinar a necessidade de profilaxia com heparina em altas doses. Assim, ocorreu uma mudança significativa de perspectiva, pois o dímero-D pode ser utilizado como um marcador com valor preditivo negativo para descartar eventos trombóticos.

### 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.

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.

BARNES, B. J. et al. Targeting potential drivers of COVID19: Neutrophil extracellular traps. **J Exp Med**, v. 217, n. 6, p. e20200652, 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.

DANZI, G. B, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association?. **Eur Heart J**, v. 41, n. 19, p:1858-1858, 2020.

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.

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.

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.

HAN, H. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. **Clin Chem Lab Med.**, v 25, p. 1116-1120. 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

IBA, T. et al. Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsisinduced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. **J Thromb Haemost**, v. 17, n. 11, p. 1989-1994, 2019.

JOLY, B. S., SIGURET, V., VEYRADIER, A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill

- patients with COVID-19. **Intensive Care Med**, v. 46, n. 8, p. 1603-1606, 2020.
- 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-Either, Neither, or Both. **Semin Thromb Hemost.**, v. 46, n. 7, p. 781-784, 2020.
- LLITJOS, J. F. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 7, p. 1743-1746, 2020.
- LONGSTAFF, C. **Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays.** **J Thromb Haemost**, v. 16, n. 4, p. 652-662, 2018.
- 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.
- MEZALEK, Z. T. et al. COVID-19 Associated Coagulopathy and Thrombotic Complications. **Clin Appl Thromb Hemost.**, v. 26, p. 1076029620948137, 2020.
- MULLER, M. C. et al. Thromboelastometry in critically ill patients with disseminated intravascular coagulation. **Blood Coagul Fibrinolysis**, v. 30, n. 5, p. 181-187, 2019.
- 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. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 7, p. 1738-1742, 2020.
- PERLMAN, S. Another decade, another coronavirus. **N Engl J Med.**, v. 382, n. 8, p. 760-762. 2020.
- PINTO, T. S.; OLIVEIRA, J. R. Distúrbios da coagulação em pacientes infectados por SARS-CoV-2. **Revista Newslab**, 2021.
- RANUCCI, M. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 7, p. 1747-1751, 2020.
- TANG, N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis inpatients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020a.
- TANG, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **J Thromb Haemost.**, v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 2020b.
- THACHIL, J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 5, p. 1023-26, 2020.
- THACHIL, J.; SRIVASTAVA, A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism?. **Semin Thromb Hemost**, v. 46, n. 7, p. 777-780, 2020.
- TERPOS, E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. **Am J Hematol**, v. 95, n. 7, p.834-847, 2020.
- VARGA, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, 2020.
- WANG, J. et al. Dysfunctional Coagulation in COVID-19: From Cell to Bedside. **Adv Ther**, v. 37, n. 7, p. 3033-3039, 2020.
- WU, C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Intern Med.**, v. 180, n. 7, p.1-11, 2020.
- 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.
- YANG, T. et al. Natural products against renin-angiotensin system for antifibrosis therapy. **Eur J Med Chem**, p:623-633, 2019.