

**Estado de coagulação em pacientes infectados pelo Sars-CoV-2: Uma revisão sistemática**

**Coagulation status in patients infected with Sars-CoV-2: A systematic review**

Matheus Araújo Borges<sup>1</sup>  
Gabriel Elias de Lima Barros<sup>1</sup>  
Roberpaulo Anacleto Neves<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Acadêmico do Curso de Medicina. Avenida Universitária, 1440 – Setor Universitário. CEP 74605-010 – Goiânia – GO.

<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Docente do Curso de Medicina. Avenida Universitária, 1440 – Setor Universitário. CEP 74605-010 – Goiânia – GO.

Autor correspondente: [roberpaulo@pucgoias.edu.br](mailto:roberpaulo@pucgoias.edu.br)

## Resumo

**Objetivo:** O presente estudo foi delineado com o objetivo de realizar uma revisão sistemática da literatura acerca das alterações de coagulação presente nos pacientes diagnosticados com COVID-19. **Método:** Esta revisão sistemática envolve publicações em periódicos indexados na base de dados da PubMed, entre janeiro de 2020 e fevereiro de 2021. **Resultado:** A amostra final foi de 10 artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade da presente revisão. Dentre os artigos selecionados, foram identificadas metodologias variadas, de modo que todos envolveram estudos experimentais realizados no Brasil e no exterior. A presença de distúrbios de coagulação entre os pacientes diagnosticados com COVID-19 já é descrita na literatura e tem sido uma condição cada vez mais associada ao prognóstico da doença. A elevação do D-dímero merece destaque dentre os marcadores que apontam para distúrbios da coagulação em pacientes com COVID-19, entretanto, outros biomarcadores, como FvW, trombomodulina e p-selectina também exercem um papel importante na fisiopatologia. Esta revisão sistemática permitiu verificar a relação entre variados biomarcadores pró-coagulantes e a evolução clínica da COVID-19. **Conclusão:** Esta revisão sustenta que o mecanismo associado ao estado pró-trombótico nesta doença se difere daquele verificado na CIVD e em outras condições clínicas. Há a necessidade de novos estudos que permitam uma compreensão mais ampla acerca dos mecanismos fisiopatológicos que influenciam um estado pró-trombótico nos pacientes.

**Palavras-chave:** Coronavírus. COVID-19. Biomarcadores. Coagulação.

## Abstract

**Objective:** The present study was designed with the aim of conducting a systematic review of the literature on coagulation alterations present in patients diagnosed with COVID-19. **Method:** This systematic review involves publications in journals indexed in the PubMed database, between January 2020 and February 2021. **Results:** The final sample consisted of 10 articles that met the eligibility criteria of this review. Among the selected articles, varied methodologies were identified, so that all involved experimental studies carried out in Brazil and abroad. The presence of coagulation disorders among patients diagnosed with COVID-19 has already been described in the literature and has been increasingly associated with the prognosis of the disease. The elevation of D-dimer deserves to be highlighted among the markers that point to coagulation disorders in patients with COVID-19, however, other biomarkers such as vWF, thrombomodulin and p-selectin also play an important role in the pathophysiology. This systematic review allowed us to verify the relationship between several procoagulant biomarkers and the clinical evolution of COVID-19. **Conclusion:** This review supports that the mechanism associated with the prothrombotic state in this disease differs from that seen in DIC and other clinical conditions. There is a need for further studies that allow a broader understanding of the pathophysiological mechanisms that influence a prothrombotic state in patients.

**Keywords:** Coronavirus. COVID-19. Biomarkers. Coagulation.

## **Introdução**

O coronavírus (CoV) é um vírus não-segmentado, envelopado e seu genoma é constituído de RNA de fita simples, senso positivo (ssRNA+), pertencente à família *Coronaviridae* e à ordem *Nidovirales*. São amplamente encontrados em humanos e outros mamíferos. Os primeiros CoVs humanos foram isolados em 1937, no entanto, somente em 1965 o vírus foi descrito, em decorrência do perfil em microscopia, semelhante a uma coroa. A maioria das pessoas se infectam com o CoV ao longo da vida, sendo as crianças pequenas mais propensas a se infectar. Os coronavírus mais comuns que infecta humanos são o alpha CoVs 229E e NL63 e beta CoVs OC43, HKU1<sup>1</sup>.

A COVID-19 é uma doença causada pelo Coronavírus Sars-CoV-2, um betacoronavírus, descoberto em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019. Rapidamente o vírus se espalhou para outros continentes. Pertence ao subgênero *Sarbecovirus* da família *Coronaviridae* e é o sétimo coronavírus conhecido a infectar seres humanos<sup>2</sup>.

No dia 21 de janeiro de 2020, foi reportado o primeiro caso de COVID-19 nos Estados Unidos da América (EUA), o caso foi de um homem de 30 anos, do estado de Washington, que viajou para Wuhan, e foi diagnosticado com a doença<sup>3</sup>. Na União Europeia, os primeiros casos surgiram na Itália, no dia 31 de janeiro de 2020, os dois primeiros casos confirmados de doença respiratória aguda (2019-nCoV), ambos tinham histórico de viagens para a cidade de Wuhan<sup>4</sup>. Em 26 de fevereiro, foi confirmado o primeiro caso de novo coronavírus no Brasil<sup>5</sup>. O paciente era um homem de 61 anos que viajou à Itália, e deu entrada no Hospital Albert Einstein no dia anterior<sup>6</sup>.

Essa doença apresenta um quadro clínico que varia de infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves. Os casos assintomáticos são caracterizados por teste laboratorial positivo para COVID-19 e ausência de sintomas. Já os casos leves envolvem presença de alguns sintomas, como tosse, dor de garganta ou coriza, seguido ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia. Os casos moderados, por sua vez, podem englobar desde sintomas leves, à tosse persistente e febre persistente diária, até sinais de piora progressiva de outro sintoma relacionado à doença (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia), além da presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade. Nos casos graves considera-se a Síndrome Respiratória

Aguda Grave (Síndrome Gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente) e outras complicações, como: sepse e choque séptico, tromboembolismo e/ou falência múltipla de órgãos, incluindo lesão hepática ou cardíaca aguda. Cerca de 80% das pessoas com COVID-19 desenvolvem sintomas leves ou moderados, aproximadamente 15% desenvolvem sintomas graves e, cerca de 5% apresentam a forma crítica da doença<sup>2</sup>.

Em relação às complicações da COVID-19, embora o comprometimento respiratório seja a principal característica da doença, alguns estudos sugerem a presença de distúrbios de coagulação associados à elevação de diversos biomarcadores, notadamente do D-dímero circulante<sup>7,8</sup>. Corroborando com essa hipótese, há estudos recentes envolvendo a autópsia de pacientes com COVID-19 que demonstram a presença de trombos de fibrina em pequenos vasos e capilares distendidos e extensa deposição de fibrina extracelular<sup>9</sup>.

Os D-dímeros são fragmentos de proteínas liberados na circulação quando um coágulo sanguíneo se decompõe como resultado de processos normais do corpo ou com o uso de medicamentos fibrinolíticos prescritos. O nível normal de D-dímero plasmático é geralmente inferior a 500 microgramas por litro ( $\mu\text{g/L}$ ) e um nível elevado desse biomarcador por vezes se associa à presença de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar<sup>10</sup>. Há ainda estudos que destacam outras apresentações dos distúrbios de coagulação diante da doença, como, por exemplo, o prolongamento do tempo de protrombina (TP), altas taxas de tromboembolismo venoso (TEV) e achados clínicos condizentes com coagulação intravascular disseminada (CIVD), o que demonstra a relação entre alterações em determinados parâmetros de coagulação, tanto clínicos quanto laboratoriais, e a evolução da doença<sup>11-14</sup>.

Desse modo, dadas as associações previamente demonstradas entre coagulação, parâmetros inflamatórios e mortalidade em pacientes com COVID-19, faz-se necessário à investigação dos vários marcadores envolvidos, dos preditores, dos distúrbios de coagulação em geral e das terapêuticas envolvidas nessa doença. O presente estudo foi delineado com o objetivo de realizar uma revisão sistemática da literatura acerca dos distúrbios de coagulação presentes nos pacientes diagnosticados com COVID-19.

## **Material e Métodos**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura acerca da coagulação e infecção pela COVID-19, em estudos publicados em periódicos indexados na base de dados da PubMed, entre janeiro de 2020 e fevereiro de 2021. Foram empregados os descritores coagulation, coagulopathy, hipercoagulability, COVID-19 e Sars-CoV-2. Os resultados de cada um dos descritores foram relacionados entre eles por meio do operador booleano "AND". Do mesmo modo, a realização deste trabalho se desenvolveu seguindo as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>15</sup>.

O presente estudo foi executado em duas etapas: na primeira, os artigos foram analisados, com base em seus títulos e resumos/abstract, nomeando os artigos de interesse. A segunda etapa consistiu na avaliação dos textos completos. Não houve discordância entre os autores.

Para seleção dos artigos científicos, foram empregados os seguintes critérios de inclusão: a) estudos desenvolvidos no Brasil ou no exterior; b) estudos redigidos em língua portuguesa ou inglesa; c) publicações entre 2020 e fevereiro de 2021. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados: resenhas, comentários, cartas, artigos de revisão e meta-análise.

## **Resultados**

A partir da estratégia de busca bibliográfica foram identificados 24 artigos que se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão e após a triagem dos títulos e resumos foram selecionados 16 estudos para leitura completa. Num segundo momento, após aplicação dos critérios de inclusão e leitura completa dos artigos selecionados, obteve-se uma amostra de 10 artigos únicos e não duplicados que atenderam a todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na presente revisão (Figura 1). A partir desta etapa, foi procedido a confecção de uma tabela com quatro variáveis (identificação autoral com ano de publicação do estudo; local do estudo, número da amostra e metodologia realizada) foi realizado uma síntese comparativa entre os achados dos estudo que contemplaram o escopo desta pesquisa, estabelecendo-se, uma correlação ao tema e posterior formulação dos resultados e discussão desta revisão.

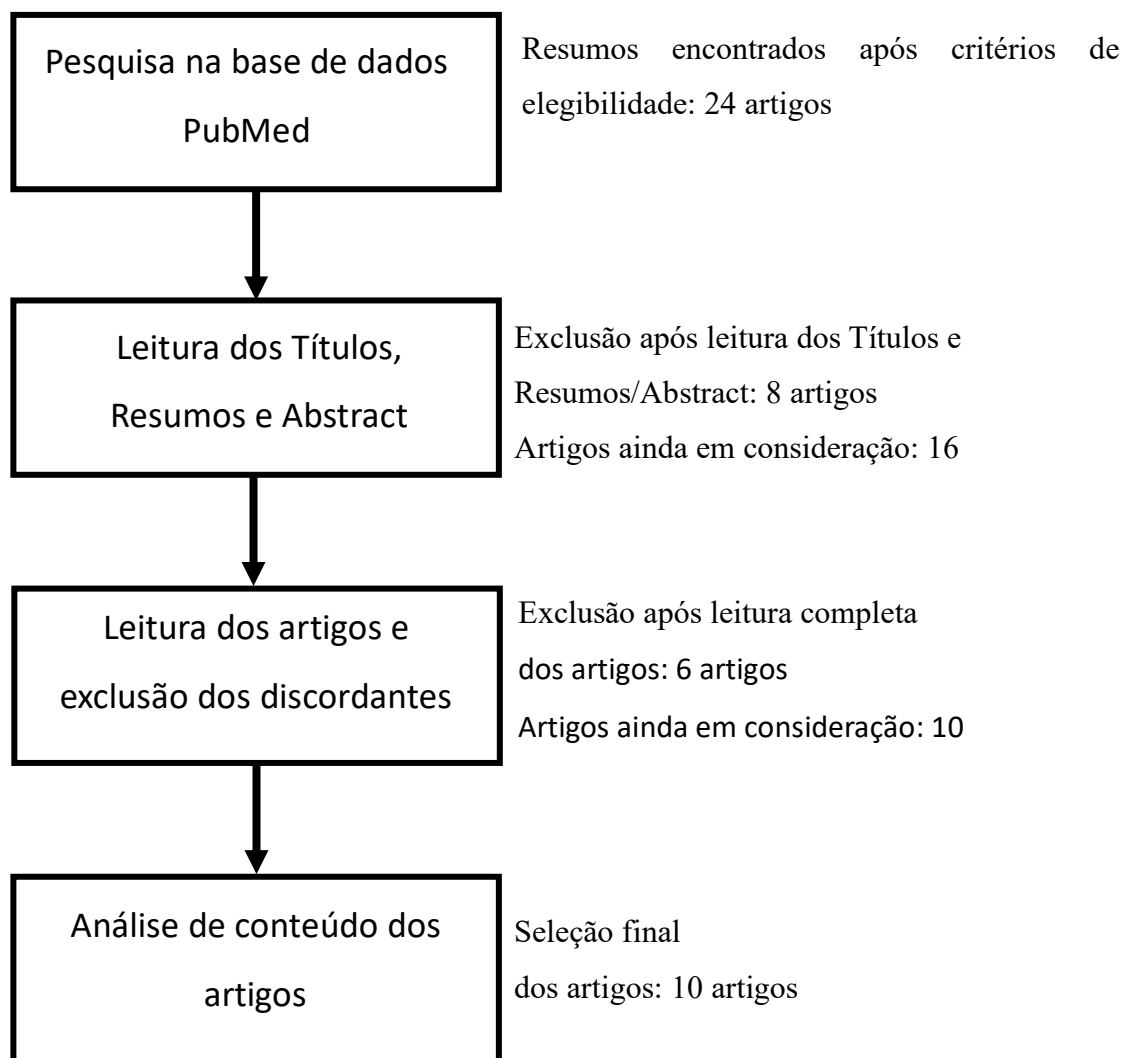


Figura 1. Imagem ilustrativa das etapas do processo de revisão.

Dentre os artigos selecionados, foram identificadas metodologias variadas, de modo que todos envolveram estudos experimentais realizados em um ou mais centros de saúde de referência no Brasil e no exterior, envolvendo equipe especializada no manejo do paciente em necessidade de atendimento após infecção pelo Sars-CoV-2. A análise descritiva dos 10 artigos incluídos nesta revisão está sintetizada no Quadro 1.

Quadro 1. Análise comparativa entre os artigos selecionados sobre a coagulação em pacientes infectados pelo Sars-CoV-2.

<b>Referência</b>	<b>Local do estudo</b>	<b>Pacientes envolvidos (n)</b>	<b>Metodologia utilizada</b>
MAHÉVAS <i>et al.</i> , 2020 <sup>16</sup>	França	14	Estudo clínico retrospectivo multicêntrico
AL-SAMKARI <i>et al.</i> , 2020 <sup>17</sup>	Estados Unidos da América	400	Estudo clínico retrospectivo multicêntrico
CHISTOLINI <i>et al.</i> , 2020 <sup>18</sup>	Sapienza University Hospital, Roma, Itália	27	Estudo clínico observacional
GOSHUA <i>et al.</i> , 2020 <sup>19</sup>	Yale New Haven Hospital, New Haven, Estados Unidos da América	81	Estudo transversal de centro único
LEMOS <i>et al.</i> , 2020 <sup>20</sup>	Hospital das Clínicas (USP), Ribeirão Preto, Brasil	20	Estudo clínico randomizado aberto, fase 2
LUO <i>et al.</i> , 2020 <sup>21</sup>	Chongqing Medical University, Wuhan, China	85	Estudo de coorte retrospectivo
MÉNAGER <i>et al.</i> , 2021 <sup>22</sup>	University Hospital of Anger, França	82	Estudo de coorte retrospectivo
RAMIRO <i>et al.</i> , 2020 <sup>23</sup>	Zuyderland Medical Center, Holanda	172	Estudo prospectivo de caso-controle
SIVALOGANATHAN <i>et al.</i> , 2020 <sup>24</sup>	Brighton University Hospital e Sussex University Hospital, Reino Unido	180	Estudo clínico randomizado controlado
VIECCA <i>et al.</i> , 2020 <sup>25</sup>	Sacco University Hospital, Milão, Itália	10	Estudo clínico de caso-controle/ Prova de Conceito

A somatória dos 10 artigos revisados totalizou mais de 1.000 pacientes, entre casos e controles. Foram analisados diversos biomarcadores desses pacientes, tais como D-dímero, Fator de von Willebrand, p-selectina, trombomodulina, citocinas, série trombocitopênica, dentre outros. Também foi discutida a relação clínica entre esses marcadores e a evolução clínica da doença, bem como sua resposta a diferentes agentes terapêuticos.

A publicação de artigos relacionados à COVID-19 é um fenômeno recente, haja vista o curto período desde o início dos primeiros surtos de infecção, o que permite inferir que todos os artigos são consideravelmente novos diante da comunidade científica. Contudo, pelo mesmo motivo citado acima, este é um tema ainda em constante atualização. Deste modo, a análise crítica das publicações neste estudo permite a observação, com maior

abrangência, da relação entre o estado de coagulação dos indivíduos e suas alterações após o diagnóstico da doença.

### **Discussão**

A presença de distúrbios de coagulação entre os pacientes diagnosticados com COVID-19 já é descrita na literatura e tem sido uma condição cada vez mais associada ao prognóstico da doença. A elevação do D-dímero merece destaque dentre os marcadores que apontam para distúrbios da coagulação em pacientes com COVID-19. Em um ensaio clínico envolvendo 400 pacientes divididos em graves (n=144) e não graves (n=256) todos com dosagem de D-dímero na avaliação inicial, verificou-se que, nos pacientes graves, a proporção de eventos trombóticos, bem como de eventos hemorrágicos, foi maior: 18,1% (95% IC; 12,1-25,3%) de eventos trombóticos - ante 4,7% (95% IC; 2,4-8,0%) nos pacientes não graves - e 7,6% (95% IC; 3,9-13,3%) de eventos hemorrágicos - ante 3,1% (95% IC; 1,4-6,1%) nos pacientes não graves. Ademais, a elevação do D-dímero associou-se não somente a eventos trombóticos e hemorrágicos, mas à evolução para forma grave e morte<sup>17</sup>.

Corroborando com essa hipótese, um estudo clínico realizado em Wuhan, envolvendo 85 pacientes, encontrou níveis de D-dímero acima dos valores de referência (até 550 mg/L) em 58,82% de todos os pacientes estudados. No que tange aos 12 pacientes do estudo que evoluíram para óbito, 91,67% apresentaram D-dímero elevado<sup>21</sup>. Esses achados sustentam o que foi anteriormente encontrado em um pequeno estudo de caso controle, que verificou um estado pró-trombótico, com D-dímero 3 vezes maior que o limite máximo em 5 pacientes com falência respiratória severa e infiltrado pulmonar bilateral. Após 7 dias de tratamento com agentes antiplaquetários, verificou-se tendência de queda do D-dímero (p=0,749)<sup>25</sup>. De modo semelhante, já foi descrita uma maior proporção de liberação bem-sucedida de ventilação mecânica e melhora nas trocas gasosas em pacientes que, devido ao tratamento com enoxaparina em dose terapêutica, apresentaram uma queda acentuada do D-dímero, quando comparados a pacientes que receberam anticoagulação profilática (RR: 4,0; IC 95%: 1,035-15,053; p=0,031)<sup>20</sup>.

O mecanismo da coagulopatia associada à COVID-19, também pode estar relacionado com a lesão endotelial e com a ativação plaquetária. A avaliação de biomarcadores de lesão endotelial e ativação plaquetária em 68 pacientes, 48 deles



internados em centros de terapia intensiva (CTI) verificou que o fator de von Willebrand (FvW), um importante fator na gênese da coagulação, estava elevado, em média, 565% nos pacientes internados em CTI (DP 199) e 278% nos pacientes não internados em CTI (DP 133), em relação a valores normais. O FvW também foi associado a uma maior mortalidade, dentre os pacientes analisados ( $r=0,38$ ;  $p=0,0022$ )<sup>19</sup>. Outros biomarcadores que estiveram elevados e que estão fisiopatologicamente associados à coagulação, como a P-selectina e a trombomodulina, foram relacionados a um pior prognóstico da doença ( $p<0,0001$  e  $p=0,0078$ , respectivamente)<sup>19</sup>. Do mesmo modo, exames laboratoriais colhidos em 27 pacientes com COVID-19 na capital da Itália, país fortemente afetado pela pandemia ao longo do primeiro semestre de 2020, também encontrou níveis elevados de FvW (319,54%;  $p=0,1$ ), bem como de fator VIII (FVIII) (209,07%;  $p=0,66$ ) e do cofator de ristocetina FvW (FvW RCo) (310,6%;  $p=0,12$ )<sup>18</sup>. Esse mesmo estudo também verificou um potente estado de hipercoagulabilidade em pacientes gravemente enfermos com COVID-19, sugerindo que o uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) em altas doses é uma opção para profilaxia tromboembólica.

Já em relação ao uso dos antagonistas da vitamina K (AVK), como a Varfarina, um importante fármaco anticoagulante, em pacientes com COVID-19, dois estudos analisados nesta revisão demonstraram resultados relativamente próximos, embora não conclusivos. Na França, um estudo de coorte, realizado no ano de 2021, avaliou 82 pacientes (média  $\pm$  DP idade,  $88,8 \pm 4,5$  anos; 48% mulheres). Destes, 73 sobreviveram à COVID-19 até o sétimo dia do estudo, enquanto 9 morreram. Constatou-se que houve uma tendência de uso mais frequente de AVK naqueles que não sobreviveram no dia 7 (33,3% versus 8,2%,  $p = 0,056$ ). Considerando não usar AVK como referência (RR=1), o RR para mortalidade em 7 dias naqueles que usam AVK regularmente foi de 5,68 (IC 95%: 1,17; 27,53). Consistentemente, os pacientes com COVID-19 em uso regular de AVK apresentaram uma menor sobrevida em relação aos demais ( $p = 0,031$ )<sup>22</sup>. Assim, o principal resultado deste estudo de coorte é que, independentemente de todas as covariáveis medidas, o uso regular de AVK antes da COVID-19, isto é, devido a algum outro distúrbio de coagulação já presente, foi associado a uma menor taxa de sobrevida em pacientes idosos frágeis hospitalizados com COVID-19. O outro estudo envolvendo AVK, este realizado no Reino Unido, também verificou que pacientes que necessitam de varfarina podem ter um risco de mortalidade elevada diante da COVID-19, embora este achado tenha tido reduzida

significância estatística ( $p=0,42$ )<sup>24</sup>. De modo geral, pode-se afirmar que esses achados sugerem que a presença de distúrbios de coagulação, já existente nesses pacientes independentes da infecção, tendem a se agravar consideravelmente com a doença, de modo que a necessidade de tratamento anticoagulante já existente antes da infecção se associa diretamente ao prognóstico pós-infecção com Sars-CoV-2.

A ocorrência de síndrome de tempestade de citocinas (STC), que se caracteriza por hiperinflamação sistêmica, lesão endotelial e ativação da cascata de coagulação, também já foi verificada em pacientes com COVID-19. Na Holanda, foi avaliada a eficácia do tratamento com glicocorticoides e tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e STC em 86 indivíduos com dosagem de D-dímero, PCR e ferritina, todos importantes biomarcadores associados ao estado pró-coagulatório. O estudo correlacionou a STC à presença de embolia pulmonar. Como desfecho, concluiu que o tratamento com metilprednisolona e tocilizumabe, quando necessário, aumenta em 79% a probabilidade de um paciente atingir melhora clínica significativa (RR: 1,8; 95% IC 1,2-2,7)<sup>23</sup>. Esses achados evidenciam a importância da redução do estado inflamatório e, conseqüentemente, pró-trombótico, para a melhora da condição clínica do paciente com COVID-19.

Por fim, uma série multicêntrica francesa selecionou 14 pacientes com infecção por Sars-CoV-2 para análise de trombocitopenia imune decorrente da infecção. Todos os pacientes, exceto um, tinham uma contagem de plaquetas inicial  $<20 \times 10^9/L$  e 11 pacientes tinham uma contagem de plaquetas  $\leq 10 \times 10^9/L$ . Em todos os casos, foi obtida uma contagem normal de plaquetas anterior ou o paciente não tinha história anterior de sangramento. Este estudo concluiu que o distúrbio de coagulação que predispõe a trombocitopenia imune desses pacientes ocorre, sobretudo, após uma semana de evolução. Ademais, demonstrou que seu mecanismo se difere daquele encontrado em outras condições, como a coagulação intravascular disseminada (CIVD) e a trombocitopenia provocada por sepse, reforçando uma ligação mais direta entre a trombocitopenia imune e a infecção pelo Sars-CoV-2<sup>16</sup>.

Desse modo, a realização desta revisão sistemática permitiu verificar a relação entre variados biomarcadores pró-coagulantes e a evolução clínica da COVID-19. Há de se destacar o papel do D-dímero que, quando em dosagens elevadas, é um forte indicativo de má evolução da infecção. Pôde-se verificar também que o mecanismo que se associa ao estado pró-trombótico na COVID-19 se difere em alguns aspectos daquele verificado na

CIVD e em outras condições clínicas. O estado dos pacientes por vezes se apresenta como um hiperinflamação sistêmica, e não restrita às vias respiratórias, o que explica a boa resposta de pacientes graves à corticoides e imunobiológicos.

Notavelmente, dado o curto período envolvendo os estudos acerca da COVID-19, ainda em constante atualização, não há um consenso que explica o mecanismo da hipercoagulação associada à doença. No entanto, a avaliação adequada e contínua dos biomarcadores destacados nesta revisão, certamente permite um melhor manejo do paciente, sobretudo aquele em estado grave. É importante salientar a necessidade de novos estudos que permitam uma compreensão mais ampla acerca dos mecanismos fisiopatológicos que influenciam um estado pró-trombótico nos pacientes com COVID-19 e, por conseguinte, que permitam o desenvolvimento de esquemas terapêuticos cada vez mais eficazes.

## Referências

1. PALACIOS, C. M., SANTOS, E., VELARQUEZ, C. M. A. & LEON, J. M. 2020. *COVID-19, una emergencia de salud pública mundial*. Rev Clínica Española. 221:55-61.
2. BRASIL, Ministério da Saúde. 2021. Sobre a doença. Acesso em: 07/05/2021. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#sintomas>
3. SCHUMAKER, E. Timeline: How coronavirus got started. abcNEWS- New York- 23 April 2020. Disponível em: <https://abcnews.go.com/Health/timeline-coronavirus-started/story?id=69435165>
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION 2020. Novel Coronavirus(2019-nCoV). SITUATION REPORT-60. Acesso em 10/05/2020. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200320-sitrep-60-covid-19.pdf?sfvrsn=d2bb4f1f\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200320-sitrep-60-covid-19.pdf?sfvrsn=d2bb4f1f_2).
5. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2020. Coronavírus Brasil -Brasil- 2020. Acesso em 11/05/2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.
6. VARGAS, M. 2020. Brasil confirma 1º caso de novo coronavírus em paciente de 61 anos em São Paulo. ESTADÃO- São Paulo-25 de fevereiro de 2020. Acesso em 11/05/2020. Disponível em: <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,brasil-tem-1->

resultado-positivo-para-coronavirus-mas-ainda-falta-teste-para-confirmar-diagnostico,70003210088.

7. GUAN, W., Ni, Z., Hu, .Y, LIANG, W., OU, C., HE, J., et al. 2020. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med 382:1708-20.
8. ZHOU, F., YU, T., DU, R., FAN, G., LIU, Y., LIU, Z. & et al. 2020. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet 395:1054-1062.
9. FOX, S.E., AKMARBKOV, A., HARBERT J.L., LI, G., QUINCY, B. J. & VANDER, H. R.S.2020. *Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans*. Lancet Respir Med 8:681-686.
10. THAN, M.P., HELM. J., CALDER, K., ARDAGH, M.W., SMITH, M., FLAWS, D.F. & et al.2009 .*Comparison of high specificity with standard versions of a quantitative latex D-dimer test in the assessment of community pulmonary embolism: HaemosIL D-dimer HS and Pulmonary Embolism*. Thromb Res 124:230-235.
11. HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y. & et al. 2020.*Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet 395:497-506.
12. TANG, N., LI, D., WANG, X. & SUN, Z. 2020. *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia*. J Thromb Haemost 18:844-847.
13. CUI, S., CHEN, S., LI, X., LIU, S. & WANG, F. 2020. *Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia*. J Thromb Haemost 18:1421-1424.
14. KLOK, F.A., KRUIP, M.J.H.A., VAN DER MEER, N.J.M., ARBOUS, M.S., GOMMERS, D.P.J., KANT, K.M. & et al. 2020.*Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19*. Thromb Res 191:145-147.
15. PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYT PM, BOUTRON I, HOFFMANN TC, MULROW CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. International Journal of Surgery 88:105906.
16. MAHÉVAS, M., MOULIS, G., ANDRES, E., RIVIERE, E., GARZARO, M., CRICKX, E. & et al. 2020. *Clinical characteristics, management and outcome of COVID-*

*19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series.* British Journal of Haematology 190:224-229.

17. AL-SAMKARI, H., KARP, L.R.S., DZIK, W.H., CARLSON, J.C.T., FOGERTY, A.E., WAHEED, A. & et al. 2020. *COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection.* Blood 136:489-500.

18. CHISTOLINI, A., RUBERTO, F., ALESSANDRI, F., SANTORO, C., BARONE, F., Cristina Puzzolo M, et al. 2020. *Effect of low or high doses of low-molecular-weight heparin on thrombin generation and other haemostasis parameters in critically ill patients with COVID-19.* British Journal of Haematology 190:214-218.

19. GOSHUA, G., PINE, A.B., MEIZLISH, M.L., CHANG, C.H., ZHANG H., BAHREL, P. & et al. 2020. *Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study.* Lancet Haematol 7:575-582.

20. LEMOS, A.C.B., DO ESPIRITO SANTO, D.A., SALVETTI, M.C., GIRILIO, R.N., AGRA, L.B., PAZIN-FILHO, A. & et al. 2020. *Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID).* Thromb Res 196: 359-366.

21. LUO, H. C., YOU, C.Y., LU, S.W.& FU, Y.Q. 2020. *Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19.* Ann Hematol 100:45-52.

22. MÉNAGER, P., BRIÈRE, O., GAUTIER, J., RIOU, J., SACCO, G., BRANGIER, A. & et al. 2020. *Regular use of vka prior to covid-19 associated with lower 7-day survival in hospitalized frail elderly covid-19 patients: The geria-covid cohort study.* Nutrients 13:39.

23. RAMIRO, S., MOSTARD, R.L.M., MAGRO-CHECA, C., VAN DONGEN, C.M.P., DORMANS, T., BUIJS, J. & et al. 2020. *Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: Results of the CHIC study.* Ann Rheum Dis 79:1143-1151.

24. VIECCA, M., RADOVANOVIC, D., FORLEO, G.B. & SANTUS, P. 2020. *Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe Covid-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study.* Pharmacol Res 158:104950.

25. SIVALOGANATHAN, H., LADIKOU, E.E. & CHEVASSUT, T. 2020. *COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents.* British Journal of Haematology 190:192-195.