

# ESTUDOS DOS DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO EM PACIENTES PORTADORES DA COVID-19

TIAGO G. RIBEIRO <sup>a</sup>; GUILHERME DE S. GOMES <sup>a</sup>; FRANK S. CASTRO <sup>ab</sup>

<sup>a</sup> Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Médicas e da Vida, Goiânia, GO, Brazil

<sup>b</sup> Faculdade da Polícia Militar, Goiânia, GO, Brazil

**Resumo:** A síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), também reconhecida como COVID-19, responsável pela pandemia ocorrida no ano de 2020, foi identificada pela primeira vez em Wuhan, capital da província de Hubei, na China. A COVID 19 está relacionada com distúrbios da coagulação, este, sendo um processo que garante a manutenção da hemostasia sanguínea. Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica realizada durante o período de janeiro 2020 até junho de 2021, usando as plataformas SciELO, biblioteca virtual em saúde (BVS) e PubMed. As manifestações hematológicas como alteração de D-dímero, fibrinogênio e IL-6 podem ser encontradas na vigência da infecção pelo COVID-19. O D-dímero se apresenta como bom fator prognóstico nesses pacientes, apesar de ainda não se ter consenso do valor de corte na literatura. Em relação a terapia anticoagulante ainda não possuímos diretrizes bem estabelecidas para seu uso. Já o uso de Tocilizumabe, um anticorpo monoclonal que compete pelo receptor de IL-6, parece estar bem indicado em pacientes selecionados, como demonstrou o estudo multicêntrico RECOVERY. Conclui-se, portanto, que a infecção pelo COVID-19 ainda é um desafio para todos os profissionais que lidam diariamente com os infectados.

Palavras-chaves: D-dímero. SARS-CoV-2. COVID-19. Distúrbios da coagulação.

**Abstract:** The severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV - 2), also known as COVID-19, responsible for the pandemic that occurred in the year 2020, was identified for the first time in Wuhan, capital of Hubei province, in China. COVID 19 is related to disorders of coagulation, a process that ensures the maintenance of blood hemostasis. This study deals with a literature review carried out between January 2020 and June 2021, using the SciELO, Virtual Health Library (VHL) and PubMed platforms. Hematological manifestations such as alterations in the D-dimer, fibrinogen and IL-6 can be found in the occurrence of infection by COVID-19. D-dimer is a good prognostic factor in these patients, although there is no consensus on its cutoff value in the literature. Regarding anticoagulant therapy, we still do not have well-established guidelines for its use. Regarding the use of Tocilizumab, a monoclonal antibody that competes for the IL-6 receptor, it seems to be well indicated in selected patients, as demonstrated by the RECOVERY multicenter study. Therefore, it is concluded that the infection by COVID-19 is still a challenge for all professionals who deal with the infected on a daily basis.

**Keywords:** D-dimer. SARS-CoV-2. COVID-19 Disorders of coagulation

---

1. Graduandos da Pontifícia Universidade Católica, Goiás. E-mails: tg.ribeiro21@gmail.com

2. Professor Doutor da Pontifícia Universidade Católica, Goiás. E-mail: knarcastro@gmail.com

---

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), também reconhecida como COVID-19, responsável pela pandemia iniciada no ano de 2020, sendo identificada pela primeira vez em Wuhan, capital da província de Hubei, na China, após os primeiros casos de pneumonia do agente etiológico, que ainda não era reconhecido pela sociedade científica. Este vírus possui potencial de causar Síndrome Respiratória Aguda Grave e que pode ter desfechos fatais. Faz parte da família dos Coronavírus (CoV), que possui RNA encapsulado e possui parentesco com a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (CARVALHO et al., 2020).

Pertencente ao gênero *Betacoronavirus*, o SARS-CoV-2 possui diâmetro entre 60nm a 140nm e em microscopia possui uma aparência de coroa em sua superfície. Suas origens e seus vetores ainda não foram muito bem elucidados. São conhecidas seis espécies de coronavírus capazes de infectar humanos e causar doenças (ZHU et al., 2020).

A COVID 19 está relacionada com distúrbios da coagulação, causando então perturbações na manutenção da hemostasia (LONG et al., 2020). A cascata de coagulação dá-se início quando se tem a

ligação do fator VII ativado (FVIIa) ao fator tecidual (FT), que é expresso nas células subendoteliais e em alguns tecidos extravasculares. O FT é expresso quando há alguma lesão que provoque a ruptura da integridade da superfície dos vasos. A ligação promovida entre o FVIIa e o FT promove à ativação de zimogênios de coagulação, resultando na formação de um coágulo de fibrina (LIMA; MONTEIRO, 2013).

As manifestações hematológicas como alteração de D-dímero, fibrinogênio e plaquetas podem ser encontradas na vigência da infecção e estão relacionadas com coagulopatias (AGBUDUWE; BASU, 2020). As plaquetas também desempenham papel crítico para hemostasia sanguínea, em lesões vasculares, na formação de tampão plaquetários para interrupção de sangramentos. A sua hiperativação pode levar a formação de trombos (ZHANG et al., 2020).

A doença provocada pelo vírus da COVID-19 possui características clínicas bastante amplas, partindo de casos assintomáticos, quadros leves e até mortais. Os pacientes acometidos por esse vírus estão sujeitos à um estado de inflamação constante e intenso durante o acometimento da doença, o que pode levar ao risco aumentado de um quadro trombótico.

---

Foram observadas respostas inflamatórias exuberante em casos de pacientes com a infecção grave (VIVAS et al., 2020). Em um estudo realizado por Tang et al. (2020), cerca de 71% dos pacientes que vieram a óbito preenchiam critérios da *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), para coagulação intravascular disseminada (CIVD) (TANG et al., 2020).

A doença começa pelo estado de infecção, seguido pelo acometimento orgânico e, por fim, podendo haver estado de hiperinflamação. As proteínas de superfície do SARS-CoV-2 se ligam aos receptores humanos ACE2. Estes, estão presentes nos pulmões humanos e em diversos outros órgãos, assim como, no tecido endotelial (ABASSI et al., 2020; WANG; SAHU; CERNY, 2021). Durante a fase inicial da COVID-19 caracterizada pela infecção pelo coronavírus, pode ocorrer sintomas semelhantes ao de uma gripe. Após esse estágio inicial algumas pessoas podem desenvolver pneumonia e podendo necessitar de hospitalização (HU et al., 2021). O estado inflamatório pode-se tornar sistêmico e precipitando um quadro de hipercoagulação. A respeito disso, foram observadas também níveis de biomarcadores inflamatórios aumentados, como proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), ferritina e D-Dímero, que são condições e marcadores que

predizem inflamações sistêmicas, com uma pior evolução clínica em pacientes com SARS-CoV-2 (ABASSI et al., 2020; HU et al., 2021).

A exacerbação da doença causada pelo COVID-19 se dá pela progressão da trombose, tempestade de citocinas e coagulação intravascular disseminada (CIVD) (ASAKURA; OGAWA, 2021). Uma das complicações temidas da COVID-19 é exatamente a hiperativação dos mecanismos de coagulação, que podem levar a CIVD levando a um pior prognóstico nesses pacientes (IBA et al., 2020; MACKMAN et al., 2020). A hiperativação da coagulação no COVID-19 pode levar ao desenvolvimento de tromboembolismo venoso, como já conhecido em complicações de outras patologias, que está associada a tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) prolongado, tempo de protrombina (TP) prolongado, trombocitopenia, D-dímero elevado e trombose microangiopática em múltiplos órgãos (MACKMAN et al., 2020).

O D-dímero é resultado da degradação pela plasmina do polímero de fibrina reticulada com o fator XIIIa estável. Então, o D-dímero é liberado após fibrinólise do trombo formado. Vários estudos recentes veem demonstrando a correlação do aumento dos níveis de D-

dímero com pior prognóstico no SARS-CoV-2 (ASAKURA; OGAWA, 2021). O desenvolvimento de choque séptico e o desenvolvimento associado de coagulopatia implica em um pior prognóstico ao paciente. A elevação de D-dímero vem sendo descritas também nesse perfil de pacientes se associando a desfechos piores e podendo até mesmo prever mortalidade (GUAN et al., 2020; TANG et al., 2020). Nesse sentido, a busca por modelos de tratamento, melhores prognósticos e redução das mortalidades já estão sendo descritas e testadas, como a utilização de heparina de baixo peso molecular (HBPM) que vem passando por aceitação e recomendações atuais (SALABEI et al., 2021).

A pandemia gerada pelo novo coronavírus surgiu como grande problema global de saúde no final do ano de 2019. Diversos estudos em diferentes partes do mundo estão sendo realizados para tentar desvendar suas implicações no organismo humano. Uma de suas possíveis complicações são os distúrbios de coagulação, se relacionando a quadro com pior prognóstico e por isso é essencial a compreensão dessa manifestação da COVID-19 através das publicações científicas realizadas no ano de 2020 e 2021 por meio das bibliotecas virtuais.

## 2 METODOLOGIA

Este trabalho é um estudo retrospectivo sobre pacientes portadores do COVID-19 que apresentam distúrbio da coagulação. Trata-se de uma revisão bibliográfica a ser realizada durante o período de janeiro de 2020 até junho de 2021, usando as plataformas SciELO, biblioteca virtual em saúde (BVS) e PubMed utilizando-se os seguintes termos e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com múltiplas combinações: COVID-19, SARS-CoV-2, distúrbios de coagulação, cascata inflamatória/ inflamação e D-Dímero, nos idiomas português e inglês.

Devido ao método utilizado, não se tornou necessário submeter ao conselho de ética. Serão incluídos artigos disponíveis, com texto completo e resumo, nas bases de dados eletrônicas utilizadas e que apresentem conteúdo compatível com os objetivos de esclarecer os objetivos pré-definidos. Foram incluídos artigos de revisão sistemática, ensaios clínicos com resultados já publicados na íntegra, revisões e meta-análises, sendo excluídos os que não se encaixavam nessas metodologias descritas, como opiniões de autores ou cartas ao editor. Trabalhos publicados que não estejam disponíveis na íntegra nas bases de dados e aqueles não condizentes com os objetivos de esclarecer alterações

---

hemostáticas da coagulação pela COVID19, compreender as alterações dos marcadores da coagulação pela infecção pelo COVID19 e ampliar estudos dentro da área hematológica e auxiliar na compreensão sobre pacientes com COVID19, sua evolução e os problemas de coagulação destes pacientes, também foram excluídos.

Também será realizada uma busca manual nas listas de referência de estudos primários e artigos de revisão relacionados para estudos adicionais, que satisfaçam nossos critérios de inclusão.

### 3 DISCUSSÃO

A infecção pelo SARS-CoV-2, conforme demonstrou Salabei et al. (2021), está relacionada com processos trombóticos e de coagulopatia desencadeando um processo de coagulação intravascular, este, por sua vez, é uma das principais razões pelos óbitos relacionados com este processo infeccioso. Achados que corroboram com isto são o aumento do D-dímero e fibrinogênio (SALABEI et al., 2021). Podendo o D-Dímero ser um preditor de gravidade, mortalidade e da coagulação intravascular disseminada (MORENO et al., 2021). Singh et al. (2020) também observou o aumento de D-Dímero relacionado com pior desfecho,

além de aumento nos níveis de PCR, neutropenia e linfopenia (SINGH et al., 2021).

Sabe-se que o D-Dímero é um produto da degradação da fibrina e é liberado após iniciada a coagulação, sendo comumente utilizado como critério diagnóstico para coagulação intravascular disseminada e serve na tentativa de prever o risco para eventos trombóticos como trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (CUI et al., 2020; KOCH et al., 2021). Sendo que, segundo Hayiroglu et al. (2020), os valores de D-Dímero são maiores em pacientes com TVP em relação com os não TVP (HAYIROĞLU; ÇINAR; TEKKEŞİN, 2020). Ainda, segundo o estudo de Cui et al. (2020), a frequência de tromboembolismo venoso (TEV) foi de 25% em pacientes de COVID-19 em UTI em comparação com 13% de pacientes em mesma condição sem a presença desta doença infecciosa (CUI et al., 2020). Pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 com elevação de D-Dímero, conforme Shah et al. (2020) possuem risco aumentado de complicações e morte, podendo chegar a um risco duas vezes maior de desenvolver casos graves e quatro vezes maior o risco de mortalidade naqueles pacientes que tiveram taxas elevadas de D-Dímero e um valor de corte  $> 2$  mg / L do mesmo foi proposto por Zhang et al. (2020), sendo considerado

melhor na previsão da mortalidade hospitalar em SARS-CoV-2 com sensibilidade de 92,3% e especificidade de 83,3% após ajuste para idade, sexo e comorbidades (SHAH et al., 2020; ZHANG et al., 2020). Já Simadibrata et al. (2020), relatam em sua meta-análise um aumento de cerca de cinco vezes na mortalidade por todas as causas nos pacientes com D-Dímero elevado. Ainda sugerem o valor de 0,5mg/L como um valor de corte possível para preditor do risco de mortalidade (SIMADIBRATA; LUBIS, 2020).

Além do D-Dímero o fibrinogênio também se mostrou aumentado na infecção pelo SARS-CoV-2, ele é produzido pelo fígado em estimulação pelas citocinas inflamatórias IL-6 e interleucina-1 (IL-1), participando da fase final da cascata de coagulação com a formação da fibrina (HAYIROĞLU; ÇINAR; TEKKEŞİN, 2020; LEVI et al., 2009). Segundo Han et al. (2020) os valores de fibrinogênio encontram-se aumentados na presença da doença em comparação com pessoas normais, ademais, apresenta-se mais aumentado em casos graves do que em relação a leves e moderados. Dessa forma, sendo encontrado em valores maiores em pacientes hospitalizados (HAN et al., 2020). Em contraposição a este fato, na coorte de Tang et al. (2020) o fibrinogênio não se demonstrou significativo entre pacientes

infectados pelo COVID-19 quando comparado entre sobreviventes e não sobreviventes, portanto, pode não ter um valor preditivo para mortalidade nesses pacientes (TANG et al., 2020). Sendo assim, Hayiroglu et al. propôs então que o fibrinogênio deve ser avaliado junto com o D-Dímero para obtenção de valores prognósticos mais acurados (HAYIROĞLU; ÇINAR; TEKKEŞİN, 2020).

A resposta inflamatória ao SARS-CoV-2, além do aumento do D-Dímero e fibrinogênio, também está correlacionada com o aumento das citocinas pró-inflamatórias interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), IL-6, IL-1 $\beta$ , fator de necrose tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), PCR (SONG et al., 2020; WILSON et al., 2020). Com o aumento dessas células no sistema circulatório e com a ocorrência de um dano endotelial contínuo, recrutamento de plaquetas e desencadeamento de um estado coagulatório desproporcional e descompensado, sabemos que poderia ser induzido no organismo uma resposta exacerbada causando sérios danos, podendo levar a complicações como CIVD e até mesmo a morte (SALABEI et al., 2021).

Sabendo disso, a relação entre o aumento de IL-6 e fibrinogênio parece

contribuir no processo de inflamação e alterações pró-coagulantes no contexto de infecção pelo SARS-CoV-2 podendo correlacionar-se a desfechos graves, como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e a necessidade de ventilação mecânica, conforme Ranucci et al. (2020) demonstram em sua série de caso (RANUCCI et al., 2020). Com isso, estudos como o RECOVERY analisou o uso de tocilizumabe, anticorpo monoclonal anti-receptor de IL-6, em pacientes internados com COVID-19. Os resultados desse estudo demonstraram que o tocilizumabe é eficaz em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, que apresentam hipóxia, em uso de oxigenoterapia e evidencias de inflamação (PCR  $\geq 75$  mg / L). Sendo que ele diminui chances de evolução para ventilação mecânica, além de melhorar sobrevida e chances de alta hospitalar. Outro aspecto importante foi que pacientes que recebem O<sub>2</sub> e faziam uso de corticoide também tiveram benefício com uso do anticorpo monoclonal (ABANI et al., 2021).

Já em relação a terapia anticoagulante, a Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia e do Comitê de Trombose e Hemostasia da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, em seu documento de 2020 recomendam o uso de trombotrombolítico

para TEV com heparina de baixo peso molecular (HBPM) para pacientes hospitalizados confirmados ou suspeitos para infecção pelo SARS-COV-2. A dose deve ser ajustada para peso e função renal, desde que na ausência de contraindicações absolutas para o uso do medicamento. Como alternativa poderia ser usado heparina não fracionada ou fondaparinux. Também está indicado a monitoração de D-Dímero e demais achados de análise de sangue periférico (fibrinogênio, contagem de plaquetas, TTPA), porém reconhece que ainda carece de evidências mais robustas (ORSI et al., 2020).

A American Society of Hematology, em suas diretrizes de fevereiro de 2021 sugere o uso de anticoagulantes na dose profilática, para pacientes com doença aguda ou crítica provocada pelo COVID-19 que não tenham suspeita ou confirmação de TEV. Não indica um anticoagulante específico e ainda conclui que as certezas das evidências são muito baixas (CUKER et al., 2021).

#### 4 CONCLUSÃO

Sabe-se então, que o SARS-CoV-2 está intimamente relacionado com distúrbios de coagulação com aumento dos valores de D-Dímero, fibrinogênio e IL-6, principalmente nos casos que evoluem com

pior prognóstico. Nesse sentido, o D-Dímero possui potencial de ser um preditor de gravidade da doença, por estar relacionado ao risco de trombose, podendo associar-se como fator prognóstico. Ainda se busca consenso nos valores de corte do D-Dímero para estratificação dos pacientes com COVID-19.

Devido aos distúrbios de coagulação presente na infecção pelo COVID-19, diversos estudos têm procurado estabelecer se a anticoagulação de pacientes pode ser benéfica e em quais doses seriam preferíveis, se profiláticas ou em doses terapêuticas, naqueles pacientes sem TEV confirmados ou suspeitos. Contudo, ainda não se tem consenso sobre o uso dos anticoagulantes e se algum dos disponíveis atualmente teria melhor indicação. Já o uso de tocilizumabe parece estar bem indicado em pacientes selecionados, como demonstrou o estudo multicêntrico RECOVERY (2021).

A infecção pelo COVID-19 ainda é desafiadora e as suas complicações potencialmente fatais. Necessitando ainda de estudos robustos para melhor entender a doença e buscar consenso acerca da melhor maneira de prevenir e manejar suas complicações.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ABANI, O. et al. **Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial** RECOVERY Collaborative Group\*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.recoverytrial.net>.

ABASSI, Z. et al. ACE2, COVID-19 Infection, Inflammation, and Coagulopathy: Missing Pieces in the Puzzle. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 6 out. 2020.

AGBUDUWE, C.; BASU, S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. **European Journal of Haematology**, v. 105, n. 5, p. 540–546, 1 nov. 2020.

ASAKURA, H.; OGAWA, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. **International Journal of Hematology**, v. 113, n. 1, p. 45–57, 1 jan. 2021.

CARVALHO, L. A. G. DE et al. Fatores preditivos para evolução grave do paciente com COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10852–10860, 2020.

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, 1 jun. 2020.
- CUKER, A. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. **Blood Advances**, v. 5, n. 3, p. 872–888, 9 fev. 2021.
- GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020.
- HAN, H. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 58, n. 7, p. 1116–1120, 1 jul. 2020.
- HAYIROĞLU, M. İ.; ÇINAR, T.; TEKKEŞİN, A. İ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 6, p. 842–848, 20 jun. 2020.
- HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141–154, 6 mar. 2021.
- IBA, T. et al. **Coagulopathy in COVID-19** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* Blackwell Publishing Ltd, , 1 set. 2020.
- KOCH, V. et al. Diagnostic performance of D-dimer in predicting venous thromboembolism and acute aortic dissection. **European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care**, v. 10, n. 5, p. 559–566, 30 jun. 2021.
- LEVI, M. et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. **British Journal of Haematology**, v. 145, n. 1, p. 24–33, abr. 2009.
- LIMA, L. G.; MONTEIRO, R. Q. **Activation of blood coagulation in cancer: Implications for tumour progression** *Bioscience Reports*, 2013.
- LONG, X. et al. Coagulopathy of patients with covid-19 is associated with infectious and inflammatory markers. **Risk Management and Healthcare Policy**, v. 13, p. 1965–1975, 2020.
- MACKMAN, N. et al. **Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected with SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* Lippincott Williams and Wilkins, , 2020.

MORENO, G. et al. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. **Medicina Intensiva**, v. 45, n. 1, p. 42–55, 1 jan. 2021.

ORSI, F. A. et al. **Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy Hematology, Transfusion and Cell Therapy** Elsevier Editora Ltda, , 1 out. 2020.

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, 1 jul. 2020.

SALABEI, J. K. et al. **COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation** Heart and Lung Mosby Inc., , 1 mar. 2021.

SHAH, S. et al. **Elevated d -dimer levels are associated with increased risk of mortality in coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-**

**analysis** Cardiology in Review Lippincott Williams and Wilkins, , 2020.

SIMADIBRATA, D. M.; LUBIS, A. M. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. **Epidemiology and Infection**, v. 148, p. e202, 7 set. 2020.

SINGH, K. et al. A meta-analysis of SARS-CoV-2 patients identifies the combinatorial significance of D-dimer, C-reactive protein, lymphocyte, and neutrophil values as a predictor of disease severity. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 43, n. 2, p. 324–328, 1 abr. 2021.

SONG, J. W. et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2020.

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, abr. 2020.

VIVAS, D. et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. **Revista Espanola de**

---

**Cardiologia**, v. 73, n. 9, p. 749–757, 1 set. 2020.

WANG, X.; SAHU, K. K.; CERNY, J.  
**Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in COVID-19****Journal of Thrombosis and Thrombolysis**Springer, , 1 abr. 2021.

WILSON, J. G. et al. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. **JCI Insight**, v. 5, n. 17, 3 set. 2020.

ZHANG, L. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 6, p. 1324–1329, 1 jun. 2020.

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, 20 fev. 2020.