



MECANISMO DE INFECÇÃO DA COVID-19 E SEU IMPACTO NA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

Raquel Sena Pontes Grapiuna

Gustavo Henrique de Melo da Silva

Curso: Medicina Período: 11º Área de Pesquisa: Ciências da saúde

Resumo: No final do ano de 2019 foi registrado em Wuhan, na China, casos de infecção por um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19. O SARS-CoV-2 é responsável por causar danos vasculares por dois mecanismos principais: reposta imune citotóxica, que lesa os vasos sanguíneos de forma direta; e inibição da expressão da enzima conversora de angiotensina II, resultando em um efeito estimulante na cascata da coagulação e predispondo à formação de trombos. Visto a escassez de informações acerca da COVID-19 e a grande quantidade de casos de distúrbios da coagulação em pacientes portadores dessa patologia, foi proposta uma revisão literária com base em bibliografias sobre o tema “COVID-19”. O estudo objetivou reunir informações sobre a fisiopatologia da COVID-19 e demonstrar como as alterações orgânicas provocadas por essa doença podem predispor a eventos tromboembólicos. Como o receptor da ECA-II está presente no parênquima pulmonar, sistema cardiovascular e renal, a infecção pelo SARS-CoV-2 resulta em um acometimento sistêmico. Especificamente no tecido vascular, a infecção pelo vírus da COVID-19 cursa com um aumento da permeabilidade dos vasos, perturbação da microcirculação e ativação da coagulação. Não houve diferença significativa no número de mortes entre os pacientes que receberam tratamento com heparina e os que não receberam. Porém, quando o tratamento com heparina foi realizado em pacientes com escore SIC maior ou igual a quatro foi associado a uma menor mortalidade. Portanto, concluiu-se que são necessários mais estudos observacionais sobre as repercussões do tratamento com heparina em pacientes portadores de COVID-19 a fim de se estabelecer critérios seguros para o controle das alterações da coagulação sanguínea provocadas pelo coronavírus.

Palavras-chave: Infecções por coronavírus; Fisiopatologia da COVID-19; Coagulação sanguínea.

1. INTRODUÇÃO

Os coronavírus são vírus envelopados, constituídos por RNA e pertencentes à família *coronaviridae* (CORMAN *et al.*, 2018). Esses patógenos são conhecidos por causar infecções respiratórias em humanos no mundo desde os anos 60, sendo responsáveis por duas epidemias entre 2002 e 2012 nas regiões da China e Oriente Médio (CHENG *et al.*, 2007; DE ALMEIDA *et al.*, 2020).

No final do ano de 2019 foi registrado em Wuhan, na China, casos de infecção por um novo tipo de coronavírus, o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), agente etiológico da *Coronavirus disease of 2019* (COVID-19) (ALVES CUNHA *et al.*, 2020). Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou pandemia global devido a disseminação do SARS-CoV-2 por mais de 200 países (WHO, 2020). Atualmente, segundo dados da WHO (2021), existem mais de 164 milhões de casos confirmados de COVID-19 no mundo e cerca de 3,4 milhões de mortes.

Acredita-se que o SARS-CoV-2 tenha origem zoonótica, sendo o morcego hospedeiro primário e o civeta hospedeiro intermediário (DE ALMEIDA *et al.*, 2020). O primeiro caso de contaminação humana ocorreu no mercado de Wuhan, onde animais vivos são comercializados. A partir disso, foi registrada a transmissão entre pessoas por meio de contato direto e de gotículas contaminadas expelidas pela tosse e espirros (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

O período de incubação do SARS-CoV-2 é em média sete dias e os principais sintomas incluem febre, tosse, mialgia, fadiga, cefaleia e, menos comumente, expectoração, vômitos e diarreia (HUANG *et al.*, 2020). Além disso, observou-se em pacientes infectados achados respiratórios anormais, como múltiplas opacidades em vidro fosco na tomografia de tórax; leucocitose e níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias no plasma (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

Um estudo realizado por Helms *et al.* (2020) com 150 pacientes, evidenciou a ocorrência de eventos trombóticos em 42,6% dos pacientes portadores de COVID-19 internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) na França. Destes, 25% apresentaram Tromboembolismo Pulmonar (TEP) cerca de cinco dias após internação. Ademais, cerca de 95% dos pacientes analisados manifestaram níveis elevados de dímero-D e fibrinogênio.

O SARS-CoV-2 é responsável por causar danos vasculares por dois mecanismos principais: reposta imune citotóxica, que lesa os vasos sanguíneos de forma direta; e inibição da expressão da enzima conversora de angiotensina II (ECA II), resultando em um efeito estimulante na cascata da coagulação pela via do fator tissular (FT) e predispondo à formação de trombos (DE ALMEIDA *et al.*, 2020).

O tratamento da COVID-19 baseia-se no controle dos sintomas. Até o momento não existem medicamentos com eficácia e segurança comprovadas contra o SARS-CoV-2 (DIAS, 2020). Alguns estudos recomendaram o tratamento da coagulopatia associada a infecção pelo coronavírus, porém sua eficácia ainda está em análise, sendo realizada trombopprofilaxia somente em pacientes internados (TANG, 2020).

Dessa maneira, visto a escassez de informações acerca da COVID-19 e a grande quantidade de casos de distúrbios da coagulação em pacientes portadores dessa patologia, foi proposta uma revisão literária sob o tema: “Mecanismo de infecção da COVID-19 e seu impacto na coagulação sanguínea”, a fim de reunir informações sobre a fisiopatologia da COVID-19 e demonstrar como as alterações orgânicas provocadas por essa doença podem predispor a eventos tromboembólicos.

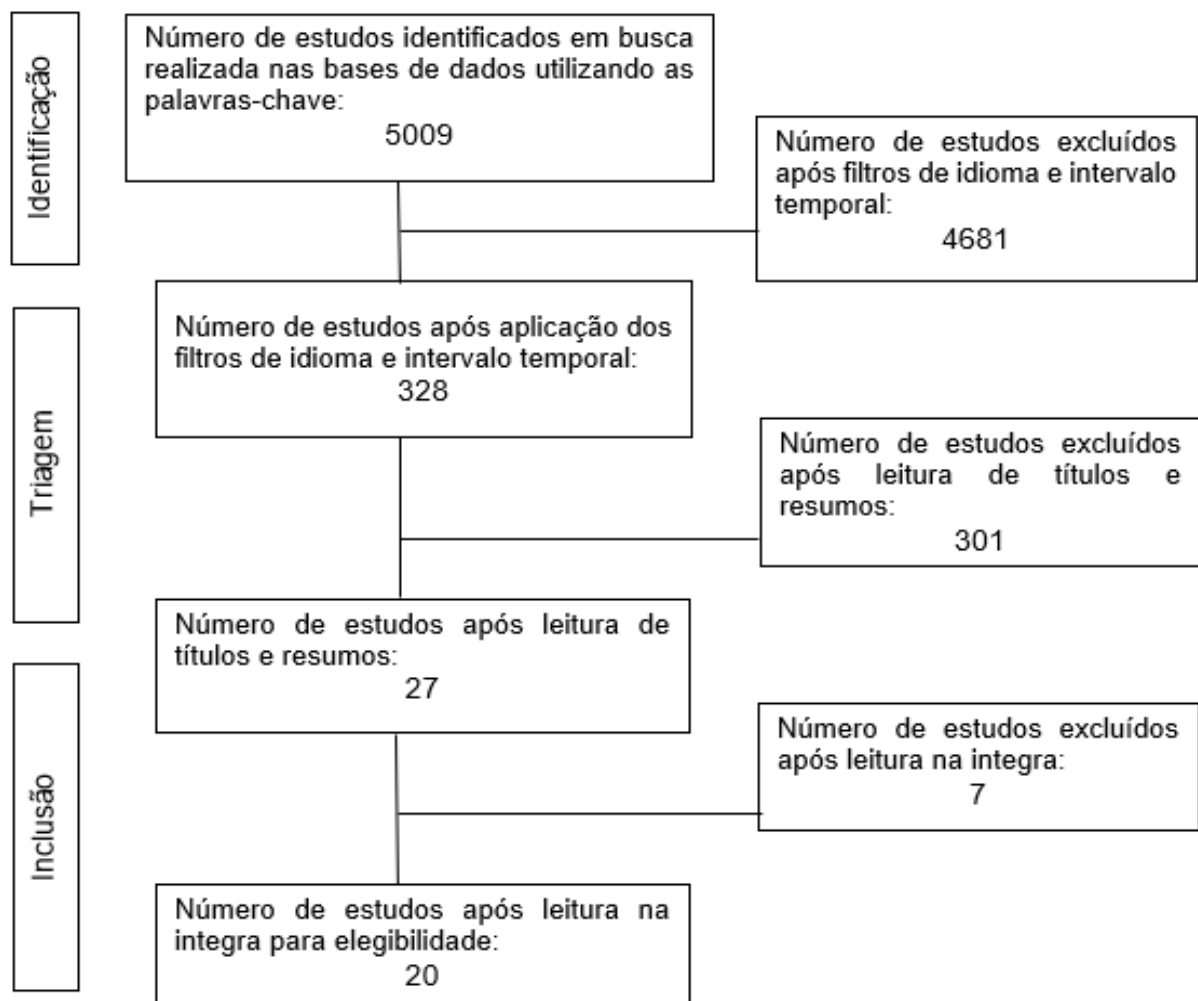
2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão literária com base em artigos científicos e bibliografias publicados sobre o tema “COVID-19”, evidenciando os aspectos fisiopatológicos da infecção pelo SARS-Cov-2 e os distúrbios na coagulação sanguínea provocados por essa patologia. As pesquisas foram feitas na base de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), portal de periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Acadêmico por meio dos descritores “Infecções por Coronavírus”, “Fisiopatologia da COVID-19” e “Coagulação sanguínea”.

Com a utilização desses descritores foram encontrados 5009 artigos, destes foram escolhidos 328 estudos de caráter exploratório e descritivo publicados em português, inglês e espanhol, entre os anos de 2010 e 2021.

A partir da leitura criteriosa dos títulos e resumos foram selecionados 27 artigos para leitura na íntegra. Acolheu-se os 20 estudos que compõem o referencial teórico deste artigo, sendo incluídos trabalhos que atendem o objetivo do estudo, com foco nas alterações fisiopatológicas do sistema circulatório causadas pela COVID-19 e descartados os estudos duplicados e que não abordam o tema proposto. Na Imagem 1 é possível inferir o processo de seleção da literatura que compõe esta revisão.

IMAGEM 1: Fluxograma de seleção das literaturas



Fonte: O autor.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO DE DADOS

Dos vinte artigos que compõem a presente revisão, quatorze correspondem a revisões de literatura, três atualizações de conduta, um editorial, um estudo analítico transversal e um estudo coorte retrospectivo. Na Tabela 1 é possível inferir o tipo de estudo escolhido por cada autor.

TABELA1 – Tipo de estudo por cada autor

ESTUDO POR AUTOR	TIPO DE ESTUDO
(A) ALVES CUNHA, 2020	Revisão de literatura
(B) BARROS, 2020	Revisão de literatura
(C) BÉNÉZIT, 2020	Estudo analítico transversal
(D) BOURGONJE, 2020	Revisão de literatura
(E) BRANDÃO, 2020	Revisão de literatura
(F) CARVALHO, 2020	Revisão de literatura
(G) CASELLA, 2020	Editorial
(H) CHEN, 2020	Revisão de literatura
(I) DE ALBUQUERQUE, 2020	Revisão de literatura
(J) DE ALMEIDA, 2020	Revisão de literatura
(K) IECS, 2020	Atualização
(L) KLOK, 2020	Estudo coorte retrospectivo
(M) NASCIMENTO, 2020	Atualização
(N) ORSINI, 2020	Revisão de literatura
(O) ROSSI, 2020	Revisão de literatura
(P) SOEIRO, 2020	Atualização
(Q) UMAKHANTAN, 2020	Revisão de literatura
(R) VATTIMO; LUNARDI, 2020	Revisão de literatura
(S) VIELMA-GUEVARA, 2020	Revisão de literatura
(T) YUKI, 2020	Revisão de literatura

Fonte: O autor.

O vírus causador da COVID-19 consegue entrar nos tecidos por intermédio da ECA-II, importante regulador do sistema renina-angiotensina, que atua degradando angiotensina II em angiotensina 1-7 (CARVALHO *et al.*, 2020). Assim, há uma ligação da glicoproteína S viral ao receptor da ECA-II, o que desencadeia uma diminuição da sua expressão e da sua produção a níveis genômicos (DE ALMEIDA *et al.*, 2020).

Como o receptor da ECA-II está presente no parênquima pulmonar, sistema cardiovascular e renal, a infecção pelo SARS-CoV-2 resulta em um acometimento sistêmico. Especificamente no tecido vascular, a infecção pelo vírus da COVID-19 cursa com um aumento da permeabilidade dos vasos, perturbação da microcirculação e ativação da coagulação (CARVALHO *et al.*; SOEIRO *et al.*, 2020). Essas alterações podem resultar em hipertensão sistêmica, arritmias cardíacas, formação de trombos e aumento de síndromes coronarianas agudas (DE ALMEIDA *et al.*, 2020).

Além de favorecer a entrada do vírus nas células hospedeiras, os receptores da ECA-II beneficiam a replicação viral subsequente, sendo um dos fatores principais da patogenia viral a interação do vírus com estes receptores. Há uma hipótese de que em pacientes do sexo masculino, devido à alta expressão de receptores da ECA-II, há uma maior prevalência nos casos (UMAKHANTAN *et al.*, 2020).

De acordo com Yuki *et al.* (2020) o ciclo de vida do vírus passa por cinco etapas: fixação, penetração, biossíntese, maturação e liberação. No Quadro 1 é possível identificar as cinco fases e suas características.

QUADRO 1 – As cinco etapas de desenvolvimento do SARS-Cov-2

Fase	Características
Ligação	O vírus se liga aos receptores do hospedeiro
Penetração	O vírus entra nas células hospedeiras por endocitose ou fusão de membrana e o RNA viral entra no núcleo para replicação
Biossíntese	RNA mensageiro é usado para fazer novas proteínas virais
Maturação	Formação de novas partículas virais
Liberação	Liberação das novas partículas virais

Fonte: YUKI *et al.*, 2020.

Existem estudos que demonstram que a infecção pelo coronavírus cursa com uma regulação negativa nos receptores da ECA-II, diminuindo a expressão destes e podendo causar lesões miocárdica e pulmonar. Ainda que essa associação ocorra, não há aumento da mortalidade em pacientes que fazem uso de medicações inibidoras da enzima conversora de angiotensina e bloqueadoras do receptor de angiotensina. É indicado manter a utilização de tais medicações, uma vez que os benefícios do uso sobrepõem os possíveis riscos, se existirem (SOEIRO *et al.*, 2020).

A infecção pulmonar pelo SARS-CoV-2 apresenta uma intensidade maior de microtrombose, endotelite e angiogênese intussusceptiva quando comparado a outras infecções pulmonares de igual intensidade, porém causadas por outros patógenos (CASELLA *et al.*, 2020). Nascimento *et al.* (2020) coloca como critérios de gravidade para a COVID-19 frequência respiratória maior ou igual a 30 incursões respiratórias por minuto, saturação arterial de oxigênio menor ou igual a 93% em repouso, relação da pressão parcial de oxigênio com a fração inspirada de oxigênio inferior ou igual a 300 e evidência radiológica de acometimento pulmonar superior a 50% em 24 a 48 horas (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Em pacientes graves devido à COVID-19 foram encontradas altas concentrações de citocinas e mediadores pró-inflamatórios como IL-6, proteína sérica-C, IL1 β , IL-1R α , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF básico, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1A, MIP1B, PDGF, TNF- α , VEGFR e com destaque para o dímero-D. Essa “tempestade de citocinas” é associada à intensa estimulação de macrófagos e monócitos. A grande

quantidade de mediadores causa um dano celular e tecidual importante além do quadro inflamatório sistêmico e especialmente pulmonar (DE ALMEIDA *et al.*, 2020).

O dímero-D é um produto de degradação relacionado à fibrina, com alta sensibilidade para casos de tromboembolismo, porém baixa especificidade (MONACHINI, 2002; BOURGONJE, 2020). Nos casos de infecção pelo vírus causador da COVID-19 os valores de dímero-D são importantes na determinação do prognóstico dos pacientes, mesmo não sendo um bom marcador para diagnóstico (VATTIMO; LUNARDI, 2020). O aumento do dímero-D é progressivo de acordo com a piora da infecção. Quando elevado, este marcador tem sido associado a uma maior taxa de mortalidade. A exacerbação para um quadro de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) apresenta aumento expressivo de dímero-D (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

O período de incubação da COVID-19 vai de dois a quatorze dias (VIELMA-GUEVARA, 2020), com média de sete dias, e o quadro clínico é variável (VATTIMO; LUNARDI, 2020). A hiposmia e hipogeusia características da infecção pelo SARS-CoV-2 podem ser consequência de um tropismo do coronavírus pela invasão do bulbo olfatório, podendo causar um dano no sistema nervoso central (BÉNÉZIT *et al.*, 2020; ZAMBRANO *et al.*, 2020). Além da hipogeusia e hiposmia podem estar presentes os sintomas mais típicos de infecções de vias aéreas (VATTIMO; LUNARDI, 2020; VIELMA-GUEVARA, 2020), como mostrado no Quadro 2.

Do sétimo ao décimo sétimo dia após infecção as complicações costumam ocorrer. A resposta imunológica exacerbada tem a presença de monócitos, linfócitos, neutrófilos e macrófagos. Em estudos de necropsia, foram encontrados danos alveolares difusos, infiltrado inflamatório intersticial mononuclear e trombose na microcirculação. Foram também encontrados índices relevantes de citocinas pró-inflamatórias na circulação (ORSINI *et al.*, 2020). No Quadro 2 estão listados sintomas típicos da COVID-19 e as complicações comuns.

QUADRO 2 – Clínica na infecção por COVID-19

Sintomas comuns	Complicações
Febre	Insuficiência respiratória aguda
Hipogeusia	
Mialgia	Síndrome do desconforto respiratório agudo
Hiposmia	
Fadiga	Parada cardíaca
Tosse não produtiva	Parada respiratória
Dispneia	Sepse
Diarreia	Insuficiência renal
Dor torácica	Complicações neurológicas, hepáticas e gastrointestinais
Pneumonia	Morte

Fonte: VIELMA-GUEVARA, 2020; VATTIMO; LUNARDI, 2020.

A partir da progressão e agravamento do quadro respiratório, pode ocorrer uma insuficiência das câmaras cardíacas direitas, conhecida como “*cor pulmonale*”. Esta acontece devido ao aumento da pressão pulmonar, que gera uma sobrecarga do coração, diminuindo sua capacidade e tornando seu funcionamento inadequado (MENDES *et al.*, 2020).

O tratamento da COVID-19 consiste basicamente em medicações que aliviem os sintomas manifestados pelos pacientes. Os estudos demonstram que as medicações tais como Cloroquina, Hidroxicloroquina e Ivermectina não possuem benefícios no tratamento bem como na remissão do quadro (VATTIMO; LUNARDI, 2020). Umakhantan *et al.* (2020) concluiu que pacientes que receberam os fármacos anti-maláricos apresentaram risco significativamente maior de morte e efeitos colaterais indesejados como arritmias. Já o vermífugo não foi recomendado para uso *in vivo* (MARRA *et al.*, 2020).

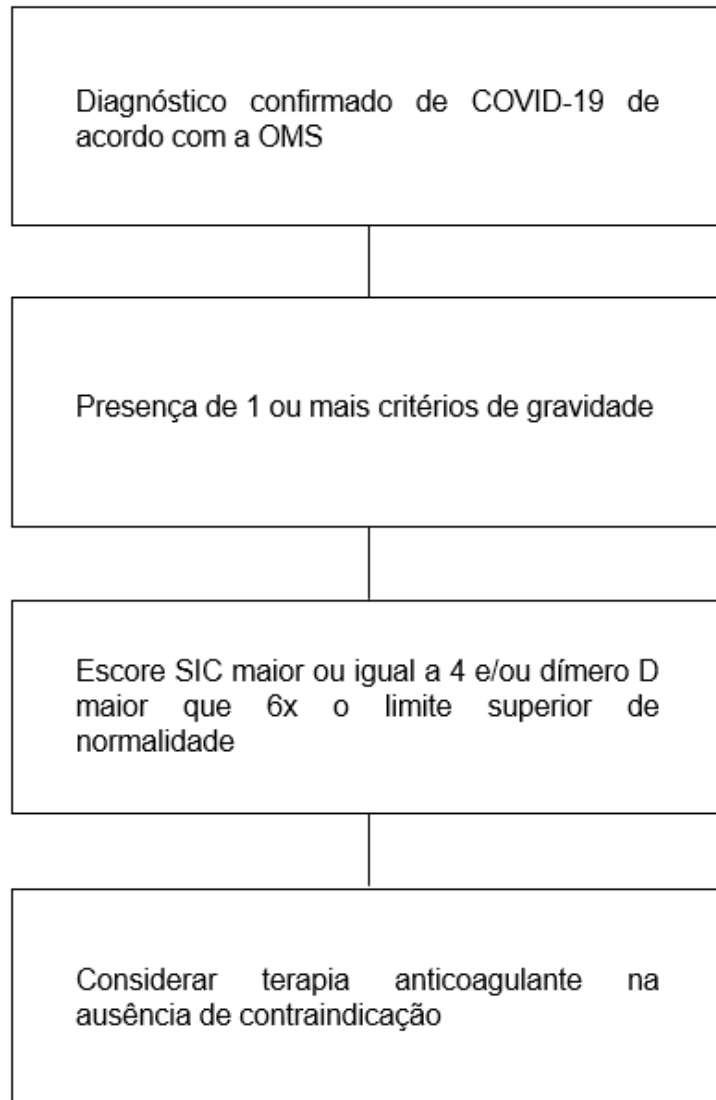
Todos os autores que compõem esta revisão de literatura correlacionam a hipercoagulabilidade ao estado de inflamação prolongada presente nas infecções de maior gravidade. A resposta inflamatória sistêmica nos pacientes infectados pode cursar com lesão endotelial e consequente aumento de protrombina e fibrinólise. Esse estado que favorece eventos trombóticos é conhecido como coagulopatia induzida por sepse (do inglês *Sepsis-induced coagulopathy* – SIC) (NASCIMENTO *et al.*, 2020). Alves Cunha *et al.* (2020) apresenta o escore de SIC como método de identificação do estado de hipercoagulabilidade que pode acompanhar o quadro de infecção pelo vírus da COVID-19. Este escore ainda foi trazido por alguns autores como critério para início da anticoagulação profilática (BRANDÃO *et al.*, 2020, NASCIMENTO *et al.*, 2020).

O escore de SIC leva em consideração a contagem de plaquetas, tempo de pró-trombina e o escore de *Sepsis Related Organ Failure Assessment* (SOFA) (NASCIMENTO *et al.*, 2020). Já o escore de SOFA deve ser feito em todos os pacientes internados em unidades de terapia intensiva. A primeira avaliação 24 horas após a admissão e posteriormente a cada 48 horas. Este escore é obtido a partir da atribuição de pontos (um a quatro) a variáveis como contagem de plaquetas, índice de oxigenação, administração de medicação vasoativa, creatinina e escala de coma de Glasgow (HISSA *et al.*, 2013).

Brandão *et al.* (2020) concluiu que não houve diferença significativa no número de mortes entre os pacientes que receberam tratamento com heparina e os que não receberam. Porém, quando o tratamento com heparina foi realizado em pacientes com escore SIC maior ou igual a quatro foi associado a uma menor mortalidade. Casella *et al.* (2020) alerta para a resistência à anticoagulação com heparina (tanto a de baixo peso molecular quanto a fracionada) nos pacientes infectados pelo vírus da COVID-19. Para Barros *et al.* (2020) há um subdiagnóstico de casos de microembolia pulmonar, o que levaria a considerar que a embolia já estava presente no período pré-hospitalar, justificando a resposta inferior ao esperado à profilaxia.

Klok *et al.* (2020) recomenda a profilaxia com fármacos antitrombóticos estritamente a pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva. O *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria da Argentina* (2020) sugere que seja administrado heparina em pacientes com quadros de moderados a graves, mesmo ainda não havendo um consenso a respeito da trombotprofilaxia. Na Imagem 2 tem-se um algoritmo para avaliação de trombogênese em pacientes com COVID-19 bem como proposta de tratamento profilático.

IMAGEM 2 – Algoritmo de avaliação de trombogênese



Fonte: NASCIMENTO *et al.*, 2020.

Após a alta hospitalar, há indicação de uso de anticoagulantes em pacientes com baixo risco de sangramento pela alta incidência e gravidade dos quadros. Deve ser avaliado cada caso antes de iniciar a profilaxia pós-COVID (ROSSI *et al.*, 2020). Para Barros *et al* (2020), a profilaxia deve durar de sete a quatorze dias após a alta hospitalar em dose habitual. Nos pacientes com risco elevado de tromboembolismo venoso a farmacoprofilaxia com posologia moderada deve ser considerada (BARROS *et al.*, 2020).

Em pacientes pediátricos o estado de hipercoagulabilidade pode acontecer independentemente da idade, porém, há uma tendência maior de acontecer em adolescentes obesos. Deve-se atentar para crianças com patologias crônicas e/ou complexas, com um cuidado especial se for de origem neurológica, genética, metabólica ou cardíaca (FIOCRUZ, 2020).

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica da Criança (MIS-C) pode acontecer em crianças infectadas pelo SARS-CoV-2. Geralmente tais pacientes apresentam quadros

mais graves e marcadores inflamatórios alterados. A clínica é semelhante à de outros quadros (principalmente Doença de Kawasaki), porém em meio a uma pandemia, deve-se sempre avaliar a possibilidade de ser causada por COVID-19 (FIOCRUZ, 2020).

Os critérios para diagnóstico de MIS-C, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, incluem idade entre 0 e 19 anos, com febre por mais de 3 dias adicionados a laboratório compatível e ao menos dois dos seguintes sinais: *Rash* ou conjuntivite bilateral com ausência de secreção purulenta ou sinais de inflamação nas mucosas ou tegumento; hipotensão ou choque; alterações coronarianas (ao ecocardiograma, ou troponina, ou NT-pró-BNT); evidência de coagulopatia (CAMPOS *et al.*, 2020, RAMOS *et al.*, 2020).

Todos os quadros de MIS-C potencialmente associados à COVID-19 devem ser notificados no Ministério da Saúde de forma obrigatória (SBP, 2020).

O vírus causador da SARS-CoV-2 tem como característica uma alta transmissibilidade. Mesmo que o indivíduo infectado não apresente nenhum sintoma, possui a capacidade de infectar muitas outras pessoas. Essa transmissibilidade alta em situações nas quais medidas de contenção da propagação do vírus não são bem empregadas favorecem o aparecimento de mutações, sendo um risco alto a nível populacional (CHEN *et al.*, 2020).

Para tentar conter a disseminação do coronavírus são utilizadas medidas que diminuem ao máximo a exposição. O uso de máscaras deve ser estimulado, mas também deve haver a utilização de medidas em conjunto. Higiene adequada das mãos, distanciamento social de pelo menos um metro e meio entre pessoas e etiqueta da tosse devem compor tais medidas de proteção (DE ALBUQUERQUE *et al.*, 2020).

4. CONCLUSÃO

A alta concentração de citocinas e mediadores pró-inflamatórios somada a ativação de receptores ECA-II são responsáveis por causar um estado de hipergoagulabilidade em pacientes portadores da COVID-19, sendo a elevação exponencial do dímero-D o principal marcador de mau prognóstico da infecção.

Diante dos diferentes estudos analisados, ainda existem controvérsias quanto a indicação de trombopprofilaxia para pacientes diagnosticados com COVID-19, entretanto alguns autores colocam critérios clínicos e laboratoriais bem estabelecidos para o início anticoagulação profilática e manutenção, em casos específicos, pós alta hospitalar. Apesar disso, é necessária a realização de análises maiores para assegurar a utilização dessas medidas terapêuticas.

Portanto, conclui-se que são necessários mais estudos observacionais sobre as repercussões do tratamento com heparina em pacientes portadores de COVID-19 a fim de se estabelecer critérios seguros para o controle das alterações da coagulação sanguínea provocadas pelo coronavírus.

5. REFERÊNCIAS

ALVES CUNHA, A. L. *et al.* Breve historia y fisiopatología del covid-19. **Cuadernos – Hospital de Clínicas, La Paz**, v. 61, n. 1, p. 130-143, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v61n1/v61n1_a11.pdf>. Acesso em: 20.mar.2021.

BARROS, B.C.S. *et al.* A atuação da Angiologia e da Cirurgia Vascular na pandemia de COVID-19. **Revista do Colégio Brasileiro dos Cirurgiões**. Rio de Janeiro, v. 47, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912020000100304&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 20.mar.2021.



BÉNÉZIT, F. *et al.* *Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. The Lancet*, v. 20, n. 09, p. 1014-1015, 2020. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS1473-3099\(20\)30297-8/fulltext?dgcid=hubspot_email_newsletter_tlcoronavirus20&utm_campaign=tlcoronavirus20&utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=86390635&_hsc=c=p2ANqtz--IBT8YIYaownHQ4ljc0PsLeFghc4FJCpsJfYcuFxLoYaAopPOJFLAiRnImbndkicMaN_vqTI3IsNoJb1a2a8hBNcQOgTstCbxkEJa2VSraiZzDmp8&_hsmi=86390635](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS1473-3099(20)30297-8/fulltext?dgcid=hubspot_email_newsletter_tlcoronavirus20&utm_campaign=tlcoronavirus20&utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=86390635&_hsc=c=p2ANqtz--IBT8YIYaownHQ4ljc0PsLeFghc4FJCpsJfYcuFxLoYaAopPOJFLAiRnImbndkicMaN_vqTI3IsNoJb1a2a8hBNcQOgTstCbxkEJa2VSraiZzDmp8&_hsmi=86390635)>. Acesso em: 02.abr.2021.

BOURGONJE, A.R. *et al.* *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). The Journal of Pathology* v. 251, n. 3, p. 228-248, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.5471>>. Acesso em: 20.mar.2021.

BRANDÃO, S.C.S. *et al.* Ebook: **Covid-19 Imunidade, Endotélio e Coagulação: Compreenda a Interação**, 2020. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/37570>>. Acesso em: 20.mar.2021.

CAMPOS, L.R. *et al.* Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (MIS-C) temporalmente associada ao COVID-19. **Residência Pediátrica**, Sociedade Brasileira de Pediatria, v. 10, n. 2, p. 348, 2020. Disponível em: <<https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/rp210120a004.pdf>>. Acesso em: 02.abr.2021.

CARVALHO, F. *et al.* Fisiopatologia da COVID-19: Repercussões sistêmicas. **Unesc em Revista**, v. 4, n. 2, p. 170-184, 2021. Disponível em: <<http://revista.unesc.br/ojs/index.php/revistaunesc/article/view/245>>. Acesso em: 20.mar.2021.

CASELLA, I.B. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 19, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492020000100204&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20.mar.2021.

CHEN, J. *Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. Microbes and infection*, v. 22, n. 2, p. 69-71, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457920300265?via%3Dihub>>. Acesso em: 20.mar.2021.

CHENG, V. C *et al.* *Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clinical microbiology reviews*, v. 20, n. 4, p. 660–694, 2007. Disponível em: <<https://cmr.asm.org/content/cmr/20/4/660.full.pdf>>. Acesso em: 20.mar.2021.

CORMAN, V. M. *et al.* *Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. Advances in Virus Research*, v. 100, p. 163-188, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7112090/>>. Acesso em: 20.mar.2021.



DE ALBUQUERQUE, L.P. *et al.* COVID-19: origin, pathogenesis, transmission, clinical aspects and current therapeutic strategies. **Revista Prevenção Infecção e Saúde**, 2020. Disponível em: <<https://revistas.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/10432>> Acesso em: 20.mar. 2021.

DE ALMEIDA, J. O. *et al.* COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. **Revista Virtual de Química**, v.12, n. 6, p. 1-34, 2020. Disponível em: <<http://static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/v12n6a10.pdf>>. Acesso em: 20.mar.2021.

DIAS, V. M. C. H. *et al.* Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. **Journal of Infection Control**, v.9, n.2, 2020. Disponível em: <<https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/295/pdf>>. Acesso em: 17.mai.2021.

FIOCRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. COVID-19 e a saúde da criança e do adolescente. **Coordenação de Ações Nacionais e de Cooperação**, 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/43274/2/covid19_saude_crianca_adolescente.pdf>. Acesso em: 02.abr.2021.

HELMS, Julie *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. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197634/>>. Acesso em: 17.mai.2020.

HISSA, P.N.G. *et al.* Análise comparativa entre dois escores na previsão de mortalidade em unidade terapia intensiva. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 11, n 1, p. 21-26, 2013. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2013/v11n1/a3383.pdf>>. Acesso em: 01.abr. 2021.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, p. 497-506, 2020. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>>. Acesso em: 17.mai.2021.

IECS, INSTITUTO DE EFECTIVIDAD CLINICA Y SANITARIA. Profilaxia de eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19. *Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Infuerme de Respuesta Rápida* nº 773, 26 de maio de 2020. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1100165/iecs-irr-773-va-profilaxis-covid-19-1.pdf>>. Acesso em: 20.mar.2021.

KLOK, F.A. *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis research**, v. 191, p. 145-147, 2020. Disponível em: <[https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30120-1/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30120-1/fulltext)> Acesso em: 20.mar.2021.



MARRA, L.P. *et al.* Ivermectina para covid-19: Revisão sistemática rápida. Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde; Hospital Sírio-Libanês. **Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde**. Disponível em: <<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/05/ivermectina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-covid-19/>>. Acesso em 02.abr.2021.

MENDES, B.S. *et al.* COVID-19 & SARS. **Ulakes Journal of Medicine**, v. 1, 2020. Disponível em: <<http://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/269>>. Acesso em: 02.abr.2021.

MONACHINI, M. Qual o valor do Dímero D no diagnóstico do tromboembolismo pulmonar?. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 189, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302002000300012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 07.abr.2021.

NASCIMENTO, J.H.P. *et al.* COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 114, n. 5, p. 829-833, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020000600829&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20.mar.2021.

ORSINI, M. A. *et al.* Coagulação intravascular disseminada e covid-19: mecanismos fisiopatológicos. **Revista de Saúde**, v. 11, n. 1, p. 87-90, 19 jun. 2020. Disponível em: <<http://editora.universidadedevassouras.edu.br/index.php/RS/article/view/2330>> Acesso em: 20.mar.2021.

RAMOS, R.T. *et al.* Aspectos respiratórios da COVID-19 na infância: o que o pediatra precisa saber?. **Residência Pediátrica**. Sociedade Brasileira de Pediatria, vol. 10, n. 2, p. 1-15, 2020. Disponível em: <<https://residenciapediatrica.com.br/detalhes/526/aspectos%20respiratorios%20da%20covid-19%20na%20infancia-%20o%20que%20o%20pediatra%20precisa%20saber->>>. Acesso em: 02 abr. 2021.

ROSSI, F.H. Tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 19, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492020000100411&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 03.abr.2021.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. *The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak*. **Journal of Autoimmunity**, v. 109, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127067/pdf/main.pdf>>. Acesso em: 17.mai.2021.

SBP – SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. “**Nota de alerta:** Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19” [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): SBP; Agosto, 2020. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22682b-NA_-_NotificacaoObrigatoria_no_MS_dos_SIM-Covid19.pdf>. Acesso em: 03.abr.2021.

SOEIRO, A.M. *et al.* Posicionamento sobre Uso de Antiplaquetários e Anticoagulantes nos Pacientes Infectados pelo Novo Coronavírus (COVID-19) – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 115, n. 2, p. 292-301, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020000900292&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20.mar.2021.

TANG, N. *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14817>>. Acesso em: 20.mar.2021.

UMAKANTHAN, S. *et al.* Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate Medical Journal**, v. 96, p. 753-758, 2020. Disponível em: <<https://pmj.bmj.com/content/96/1142/753>>. Acesso em: 20.mar.2021.

VATTIMO, E.F.Q; LUNARDI, M.C. Manual do Cremesp de melhores práticas clínicas na Covid-19. **Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo**, São Paulo, 165p, 2020. Disponível em: <https://www.cremesp.org.br/library/modulos/flipbook/livros/manual_do_cremesp_de_melhores_praticas_clinicas_na_covid-19/index.html>. Acesso em: 01.abr.2021.

VIELMA-GUEVARA, J.R. *et al.* Pandemia por el SARS-CoV-2: Aspectos Biológicos, epidemiológicos y clínicos. **Revista Especializada de Gestión Social del Conocimiento**, v. 5, n. 3, p. 57-78, 2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/343685242_PANDEMIA_POR_EL_SARS-CoV-2_ASPECTOS_BIOLOGICOS_EPIDEMIOLOGICOS_Y_CLINICOS>. Acesso em: 20.mar.2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). “Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51” [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10>. Acesso em: 28.abr.2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). “Coronavirus diseases (COVID-19) Dashboard” [Internet]. 2021. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 20.mar.2021.

YUKI, K. *et al.* COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical Immunology**, v. 215, p. 108457, 2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/340803172_COVID-19_pathophysiology_A_review>. Acesso em: 20.mar.2021.

ZAMBRANO, D.M. *et al.* Neurologic manifestations associated with SARS-CoV-2 infection: a neuro review of COVID-19. **Revista Ecuatoriana de Neurologia**, v. 29, n. 1, p. 115-124, 2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Daniel-Moreno-Zambrano/publication/342855554_Neurologic_Manifestations_Associated_With_SAR>.



S-CoV-2_Infection_A_Neuro-Review_of_COVID-19/links/5f8b682392851c14bccf6bcf/Neurologic-Manifestations-Associated-With-SARS-CoV-2-Infection-A-Neuro-Review-of-COVID-19.pdf>. Acesso em: 02.abr.2021.