

# Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante

## Hemostasis and COVID-19: pathophysiology, laboratory tests and anticoagulant therapy

Anna Paula de Borba Batschauer<sup>1</sup>

Heric Witney Jovita<sup>2</sup>

### Resumo

A pandemia COVID-19 é uma emergência na sociedade atual, afetando países e suas populações em diversos níveis, bem como é uma ameaça a sistemas de saúde de todo o mundo. Compreender a relação entre os mecanismos fisiopatológicos da infecção pelo SARS-CoV-2 e o sistema de coagulação se tornou um importante instrumento para pesquisadores e trabalhadores das áreas da saúde no mundo inteiro, de modo que estratégias eficazes possam ser traçadas e seguidas para a recuperação de pacientes acometidos pela doença. O presente artigo caracteriza-se como uma revisão da literatura sobre a homeostasia na COVID-19 por meio da pesquisa e análise em bases de dados eletrônicas. Observou-se que a ocorrência de eventos trombóticos e alterações nos parâmetros da coagulação em pacientes com a COVID-19 é descrita em diversos estudos, e o uso de medicamentos anticoagulantes já é uma alternativa para a diminuição da letalidade do vírus em determinados casos. Além disso, o Dímero-D surge como um marcador do prognóstico da doença, sugerindo a ligação entre o estado hipercoagulável da doença, decorrente da inflamação aguda, e sua taxa de letalidade.

### Palavras-chave

COVID-19; coagulação intravascular disseminada; anticoagulantes; Dímero-D

## INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um dos membros pertencentes à família Coronaviridae e do grupo dos betacoronavírus do qual também fazem parte os vírus SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) e MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*). O SARS-CoV-2 é o terceiro vírus, após o SARS e o MERS, a ser descrito como um agente zoonótico causador de doença respiratória em humanos pertencente à família dos coronavírus.<sup>(1)</sup> A doença, de caráter respiratório e agudo, provocada pelo SARS-CoV-2, foi denominada de *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19).<sup>(2)</sup>

Esta síndrome respiratória aguda, denominada como COVID-19, foi identificada inicialmente na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, em dezembro de 2019 e propagou-se por todos os continentes.<sup>(3)</sup> No Brasil, o maior problema de saúde pública declarado pelo Ministério da Saúde (MS), que atuou ao Centro de Operações de Emergência (COE) na elaboração de um plano de contingência, e em fevereiro de 2020, a infecção hu-

mana pelo novo COVID-19 foi declarada Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN).<sup>(4)</sup>

Além dos achados clínicos e laboratoriais encontrados na COVID-19, alterações cardiovasculares e anormalidades nos parâmetros de coagulação também foram descritas na doença. Apesar dos fundamentos destas alterações não estarem totalmente esclarecidos, estudos recentes apresentam correlação entre elevações de marcadores de coagulação e o aumento do índice de letalidade entre as pessoas com a COVID-19. A relação das alterações nos mecanismos de coagulação de pacientes com COVID-19 e o aumento dos índices de letalidade apontam para a ocorrência de eventos trombóticos como a coagulação intravascular disseminada (CIVD), trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP).<sup>(5-8)</sup>

Portanto, compreender a relação entre os mecanismos hemostáticos e a infecção pela COVID-19 torna-se de fundamental importância para auxiliar os profissionais de saúde nas condutas laboratoriais, clínicas e terapêuticas no monitoramento dos casos e melhores encaminhamentos.

<sup>1</sup>Doutora em Ciências Farmacêuticas (UFMG), docente na Universidade do Vale do Itajaí (Univali). Itajaí-SC, Brasil.

<sup>2</sup>Graduado em Biomedicina pela Universidade do Vale do Itajaí (Univali). Itajaí-SC, Brasil.

Instituição: Universidade do Vale do Itajaí (Univali). Itajaí-SC, Brasil.

Recebido em 01/08/2020

Artigo aprovado em 17/08/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.20200008

## METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura onde foram consultadas as bases de dados SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), PubMed (*National Library of Medicine*), NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) e Google Acadêmico por artigos com a temática envolvendo coagulação e a COVID-19. Para busca dos artigos foram utilizadas as seguintes terminologias: COVID-19; Coagulação (*Coagulation*); Trombose (*Thrombosis*); Dímero-D (*D-Dimer*); Anticoagulação (*Anticoagulation*). Os critérios aplicados para seleção dos artigos foram a disponibilidade nas bases de dados e a adequação de conteúdo à temática deste estudo. Foram excluídas as publicações que se repetiram em mais de uma base de dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A coagulopatia na COVID-19 é um evento frequentemente descrito na literatura recente e está associada a um estado de hipercoagulabilidade; entretanto, os processos moleculares associados à sua causa ainda permanecem desconhecidos e necessitam de maior investigação.<sup>(6)</sup> O mecanismo de coagulação é um processo que envolve a interação de três componentes-chave: células endoteliais, plaquetas e fatores de coagulação. Quadros infecciosos severos são capazes de provocar um superestímulo com consumo dos fatores de coagulação, desencadeando uma coagulação intravascular disseminada. A CIVD em pacientes com COVID-19 está ligada ao aumento das taxas de mortalidade pela doença, e evidências apontam que pacientes infectados pelo vírus apresentaram anormalidades clínicas e laboratoriais na coagulação.<sup>(5,8,9)</sup>

Um quadro inflamatório agudo que pode evoluir para hipóxia e manifestações trombóticas tem sido descrito em alguns artigos. A trombose microvascular afeta principalmente pulmões, causando embolia pulmonar em até 30% dos casos, além de complicações renais e cardíacas, até falência múltipla dos órgãos nos casos mais severos.<sup>(10,11)</sup>

Os mecanismos envolvidos na ocorrência de estados de hipercoagulabilidade e CIVD em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 permanecem sendo estudados, entretanto, algumas hipóteses já são discutidas. Uma delas é a entrada do vírus nas células através dos receptores de angiotensina 2 (ACE2), altamente expressos nas células pulmonares, além de miocárdio e outras células endoteliais. A lesão destas células aumenta a resposta inflamatória, com liberação de mais citocinas e fator de necrose tumoral e conseqüente estímulo pró-coagulante.<sup>(13)</sup> Além disso, a ligação do vírus aos receptores ACE2 causa a ativação anormal do eixo renina-angiotensina levando

do à adesão e agregação plaquetária, aumentando o risco de tromboembolismo.<sup>(14)</sup>

A resposta imunológica inata aos processos infecciosos também pode estar ligada ao estado pró-coagulante da COVID-19. Devido ao compartilhamento de vias entre a resposta imunológica e a regulação da coagulação, a ação de determinados componentes das vias de resposta imunológica pode apresentar um papel pró-coagulante, como, por exemplo, fator tecidual.<sup>(15)</sup> É fundamental destacar a ocorrência do estado "tempestade de citocinas" (*Cytokine storm*) no processo inflamatório e de coagulação da COVID-19. Neste cenário, a liberação de interleucinas (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6 e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), entre outras moléculas de caráter inflamatório, aumentam a expressão de fator tecidual e fator de Von Willebrand em células endoteliais e macrófagos ativados nos tecidos atingidos, promovendo agregação plaquetária e desencadeando a cascata de coagulação. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel crítico na supressão dos mecanismos fisiológicos de anticoagulação e fibrinólise, impedindo a regulação adequada da homeostasia na COVID-19.<sup>(16,17)</sup> Além dos fatores anteriormente citados, a formação de NETs (*neutrophil extracellular traps*) e DAMPs (*damage-associated molecular patterns*) pode estar envolvida na formação do papel pró-coagulante da COVID-19.<sup>(18)</sup> A formação de NETs, estruturas formadas por DNA e proteínas em forma de rede secretadas por neutrófilos durante processos inflamatórios, está associada ao início de processos trombóticos em artérias e veias.<sup>(19)</sup>

A enzima conversora de angiotensina humana 2, que está expressa amplamente em células endoteliais, venosas, arteriais e células musculares lisas, foi identificada como receptor funcional para SARS-CoV-2, seguida de uma ativação anormal do sistema renina-angiotensina, inflamação do endotélio, podendo estar relacionada a alterações anormais da coagulação e sepse. A coagulopatia é um importante fator de risco para doença grave e morte em pacientes com COVID-19.<sup>(20)</sup>

Varga et al.<sup>(21)</sup> confirmam que a disfunção das células endoteliais interagindo com a inflamação na infecção viral indica um pior prognóstico em pacientes COVID-19 com coagulopatias.

Certamente a coagulação e a imunidade inata estão correlacionadas e interligadas porque compartilham vias comuns em resposta à invasão viral e lesão, como o fator tecidual, um importante desencadeador da coagulação com propriedades pró-coagulantes e pró-inflamatórias da resposta imune do hospedeiro.<sup>(15)</sup>

Imunotrombose é o termo citado por Thachil e Srivastava<sup>(22)</sup> quando, após a invasão do micro-organismo na circulação sanguínea, ocorre a lesão da parede vascular, e a trombina formada desempenha um papel cen-

tral na ligação das vias de coagulação ao sistema imunológico inato. A ligação entre os outros fatores de coagulação como, por exemplo, a caliceína-cinínogênio, que está associada à produção de citocinas e à ação do sistema complemento, reforçando a relação entre a coagulação e o sistema imune inato.

Segundo Panigada et al.,<sup>(23)</sup> o estado inflamatório grave secundário à COVID-19 leva a uma grave desordem da hemostasia, que foi recentemente descrita como um estado de CIVD, uma importante coagulopatia de consumo, definida como diminuição da contagem de plaquetas, aumento dos produtos de degradação da fibrina, como Dímero-D, bem como baixo fibrinogênio.

A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH)<sup>(24)</sup> propõe orientações para o manejo das coagulopatias na COVID-19, fornecendo uma estratificação de risco na admissão para um paciente infectado com base em parâmetros laboratoriais disponíveis. Um dos achados laboratoriais mais comuns observados em pacientes com COVID-19 que necessitam de hospitalização tem sido o aumento de Dímero-D. Os mais idosos e com comorbidades tendem a ter um Dímero-D mais alto, sendo os mais propensos a morrer de infecção por COVID-19. Devido a um alto volume de pacientes nos hospitais, medidas de estratificação de risco seriam claramente úteis.

A COVID-19 pode apresentar um perfil hematológico com contagem diminuída de plaquetas. Estudos com pacientes diagnosticados com a doença demonstram que a trombocitopenia encontrada nos pacientes esteve associada a casos mais severos e pior prognóstico, bem como o aumento da probabilidade do desenvolvimento da forma grave da doença e maior letalidade.<sup>(25-27)</sup>

Embora os autores anteriores apontem no sentido de demonstrar a relação entre contagem de plaquetas e prognóstico da COVID-19, Wang et al.,<sup>(28)</sup> em um estudo com 138 pacientes, não encontraram variação significativa na contagem de plaquetas entre pacientes com COVID-19 que não necessitaram de admissão em UTI daqueles que foram admitidos em UTI. No mesmo sentido, Young et al.<sup>(29)</sup> descrevem contagens de plaquetas similares entre pacientes que necessitaram de internação e oxigênio suplementar e aqueles que não necessitaram de oxigênio suplementar, entretanto, o estudo não realizou análise estatística deste parâmetro.

A avaliação clínica da presença de tromboembolismo venoso (TEV), associação de trombose venosa profunda em conjunto com embolia pulmonar, foi realizada em pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19. Os resultados confirmaram a presença de TEV nos pacientes com a doença, onde o grupo positivo para TEV apresentou índice maior de óbitos em relação ao grupo que não desenvolveu TEV. Além do índice de letalidade aumentado, o grupo de pacientes positivos para TEV apre-

sentou resultados com tempo de tromboplastina ativada (APTT) elevados em relação ao grupo não TVP, diminuição da contagem de linfócitos e aumento sérico dos níveis de Dímero-D.<sup>(30)</sup> O mesmo perfil nos testes de coagulação foi encontrado por Tang et al.,<sup>(8)</sup> cujo estudo, além de resultados elevados da dosagem de produtos de degradação de fibrina (PDF), encontrou forte correlação entre o aumento de Dímero-D plasmático e o pior prognóstico da doença, com o grupo de não sobreviventes apresentando a média das dosagens de Dímero-D acima da média do grupo de sobreviventes.

A avaliação dos níveis de Dímero-D aponta este como um marcador com forte valor preditivo positivo para um pior prognóstico da doença. Um estudo sugere que, utilizando-se o valor de 2,0 µg/mL como ponto de corte, o teste pode apresentar sensibilidade de 92,3% e especificidade de 83,3% para prever o índice de letalidade de pacientes com COVID-19.<sup>(31)</sup>

Em um estudo hemostático com 24 pacientes em terapia intensiva em decorrência da COVID-19, foram observados um estado de hipercoagulabilidade através da tromboelastografia (TEG), plaquetas com contagem normal ou elevada, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativa (TTPa) próximos ao normal, porém o fibrinogênio apresentou-se elevado e o Dímero-D muito elevado. Além disso, a proteína C ativada, o Fator VIII e Fator de Von Willebrand e marcadores pró-coagulantes apresentaram níveis elevados, enquanto que o marcador de anticoagulação natural antitrombina (ATIII) estava diminuído.<sup>(23)</sup> Estes achados podem explicar a ocorrência de TEV e o suporte anticoagulante como profilaxia antitrombótica no tratamento da COVID-19.

Hemostasia anormal também foi observada no perfil desses pacientes, com aumento do Dímero-D em mais de 70% deles, além de parâmetros com prolongamento mínimo como tempo de protrombina (TP) e leve redução na contagem de plaquetas ( $>100.000/\text{mm}^3$ ), mas com aumento acentuado dos níveis de fibrinogênio e ausência de esquistócitos, sem presença de sangramentos.<sup>(22)</sup>

A terapia anticoagulante com heparina de baixo peso molecular (HBPM) deve ser considerada em todos os casos de COVID-19, inclusive os não críticos, apesar das contraindicações devido a possíveis sangramentos associados à plaquetopenia. Têm sido descritas propriedades anti-inflamatórias da heparina, sendo benéfica nas infecções pelo SARS-CoV-2, onde as citocinas pró-inflamatórias estão significativamente elevadas, além de uma evolução com melhor prognóstico e diminuição da mortalidade como uso de HBPM.<sup>(8,24)</sup>

Tang et al. utilizaram o sistema de score proposto pela ISTH, no qual a coleta dos dados dos exames laboratoriais, como tempo de protrombina, contagem de plaquetas, Dímero-D, além da observação clínica de falência dos

órgãos, foram utilizados para observar grupos com terapia anticoagulante durante sete dias ou mais e grupos com menos de sete dias de anticoagulação com heparina. Os resultados mostraram uma significativa redução da mortalidade no grupo com maior tempo de terapia anticoagulante.<sup>(8)</sup>

A trombotoprofilaxia padrão utiliza HBPM ou heparina não fracionada (HNF). Porém, na COVID-19, a prevalência de eventos trombóticos é extraordinariamente alta, necessitando de uma trombotoprofilaxia mais agressiva usando HBPM ou HNF de forma mais prolongada e doses individualizadas, principalmente em pacientes com múltiplos fatores de risco como obesidade, diabetes e câncer.<sup>(13)</sup>

Panigada et al. concluem que o estado de hipercoagulabilidade associado ao achado clínico de embolia pulmonar e trombose venosa profunda, observados em alguns pacientes com COVID-19, necessitam profilaxia antitrombótica com HBPM ou HNF. A escalada das doses da profilaxia até o tratamento necessita considerar a relação risco/benefício até que os ensaios clínicos informem aos médicos para a tomada de decisão.<sup>(23)</sup>

Estudos propõem a HBPM como a melhor alternativa para pacientes graves com COVID-19 que apresentam o Dímero-D elevado. Nas coagulopatias induzidas por sepse, foi observado um melhor prognóstico e menor mortalidade nestes casos.<sup>(8,11,24)</sup>

## CONCLUSÃO

Conclui-se que, embora os mecanismos específicos ainda não estejam claros, a infecção pelo SARS-CoV-2 obviamente envolve processos potencialmente deletérios na coagulação e inflamação.<sup>(20)</sup> Pacientes com COVID-19 apresentam um quadro de hipercoagulabilidade, associada à infecção severa, evoluindo para EP e/ou TVP, e alguns casos mais graves de CIVD. Os exames que avaliaram a hemostasia e se apresentaram elevados foram principalmente Dímero-D, TP e fibrinogênio, e alguns casos mais graves tiveram a contagem de plaquetas diminuída como consequência da CIVD. A terapia anticoagulante com HBPM foi a melhor alternativa terapêutica em todos os grupos e em fases iniciais como profilaxia, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, e, nas fases mais críticas, determinando um melhor prognóstico e menor letalidade.

É fundamental ressaltar que o Dímero-D foi o resultado que apresentou melhor concordância com o prognóstico dos pacientes infectados, revelando-se como um marcador de valor preditivo positivo para prescrição de profilaxia com altas dosagens de heparina. Há, portanto, uma quebra de paradigma, pois o Dímero-D é utilizado como marcador de valor preditivo negativo na exclusão de eventos trombóticos.

## Abstract

*COVID-19 pandemic is an emergency in current society, affecting the countries and their populations at different levels, as well as a threat to health systems around the world. Understanding the relationship between the pathophysiological mechanisms in SARS-CoV-2 infection and the coagulation system has become an important tool for researchers and healthcare workers worldwide so that effective strategies can be designed and followed for the recovery of patients affected by the disease. This article is characterized as a review on homeostasis in COVID-19 through research and analysis in electronic databases. It was observed that the occurrence of thrombotic events and changes in coagulation parameters in patients with COVID-19 has been described in several studies, and the use of anticoagulant drugs is already an alternative to reduce the lethality of the virus in certain cases. Also, D-Dimer appears as a marker of disease prognosis, suggesting the link between the hypercoagulable state of the disease, resulting from acute inflammation, and its lethality rate.*

## Keywords

*COVID-19; disseminated intravascular coagulation; anticoagulant, D-Dimer*

## REFERÊNCIAS

- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):418-23. doi: 10.1002/jmv.25681.
- OMS. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. 2020. [Acesso em 2020 Jul 16]. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020/02/28 ed. 2020 Apr;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Ministério da Saúde (Brasil). Portaria MS/GM no 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV) [Internet]. Diário Oficial da União. 13 fev 2020; seção 1.
- Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020 May;41(19):1858-1858. doi:10.1093/eurheartj/ehaa254.
- Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020 May. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458.
- Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):786-7. doi: 10.1111/jth.14768.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. doi: 10.1111/jth.1481.
- Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 25;58(7):1116-20. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1089-98. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun; 75(23):2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

12. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):727-32. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
13. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *IntensiveCareMed* [Internet]. 2020 May [Acesso em 2020 Jul 19]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06088-1>.
14. Yang T, Chen Y-Y, Liu J-R, Zhao H, Vaziri ND, Guo Y, et al. Natural products against renin-angiotensin system for antifibrosis therapy. *Eur J Med Chem.* 2019 Oct;179:623-33. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.06.091.
15. Delvaeye M, Conway EM. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? *Blood.* 2009 Sep; 114(12):2367-74. doi: 10.1182/blood-2009-05-199208.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020/01/24 ed. 2020 Feb;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
17. Lipinski S, Bremer L, Lammers T, Thieme F, Schreiber S, Rosenstiel P. Coagulation and inflammation. Molecular insights and diagnostic implications. *Hamostaseologie.* 2011 May;31(2):94-102, 104. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* [Internet]. 2020 Apr [Acesso em 2020 Jul 16];217(e20200652). Disponível em: <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>.
19. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil Extracellular Trap (NET) Impact on Deep Vein Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Aug;32(8):1777-83. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.242859.
20. Wang J, Saguner AM, An J, Ning Y, Yan Y, Li G. Dysfunctional Coagulation in COVID-19: From Cell to Bedside. *Adv Ther.* 2020 Jul;37(7):3033-9. doi: 10.1007/s12325-020-01399.
21. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl.* ed. 2020 May;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
22. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2020 May [Acesso em 2020 Jul 22]; Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0040-1712155>.
23. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost JTH.* 2020; 18(7):1738-42. doi: 10.1111/jth.14850.
24. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6. doi: 10.1111/jth.14810.
25. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020 Jul;506:145-8. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
26. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1469-72. doi: 10.1111/jth.14848.
27. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
28. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020 Apr;323(15):1488-94. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
29. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost JTH.* 2020/05/06 ed. 2020 Jun;18(6):1421-4. doi: 10.1111/jth.14830.
30. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost JTH.* 2020/03/13 ed. 2020 Apr; 18(4):844-7. doi: 10.1111/jth.14768.
31. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost JTH.* 2020 Jun;18(6):1324-9. doi: 10.1111/jth.14859.

---

*Correspondência*

**Anna Paula de Borba Batschauer**  
 Laboratório Batschauer Ltda  
 Rua Manoel Vieira Garçon, 53  
 Itajaí-SC, Brasil  
 qualidade@b.com.bratschauer