

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do
Adulto

Guilherme Almeida Maia

Avaliação das alterações na hemostasia em indivíduos
hospitalizados por suspeita de COVID-19

Belo Horizonte – MG

2021

Guilherme Almeida Maia

Avaliação das alterações na hemostasia em indivíduos hospitalizados por suspeita de COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Profa. Dra. Suely Meireles Rezende

Belo Horizonte – MG

2021

Maia, Guilherme Almeida.
M217a Avaliação das alterações na hemostasia em indivíduos hospitalizados por suspeita de COVID-19 [manuscrito]. / Guilherme Almeida Maia. - - Belo Horizonte: 2021.

118f.: il.

Orientador (a): Guilherme Almeida Maia.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. COVID-19. 2. Síndrome Respiratória Aguda Grave. 3. Transtornos da Coagulação Sanguínea. 4. Trombose. 5. Dissertação Acadêmica. I. Maia, Guilherme Almeida. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 506

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES NA HEMOSTASIA EM INDIVÍDUOS HOSPITALIZADOS POR SUSPEITA DE COVID-19

GUILHERME ALMEIDA MAIA

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia três de setembro de dois mil e vinte e um, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Suely Meireles Rezende - Orientadora
UFMG

Daniel Dias Ribeiro
HC-UFMG

Enio Roberto Pietra Pedrosa
UFMG

Fernanda Loureiro de Andrade Orsi
UNICAMP

Belo Horizonte, 03 de setembro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Suely Meireles Rezende**, **Professora do Magistério Superior**, em 06/09/2021, às 18:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Enio Roberto Pietra Pedrosa**, **Professor do Magistério Superior**, em 07/09/2021, às 10:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Dias Ribeiro**, **Médico**, em 07/09/2021, às 18:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Loureiro de Andrade Orsi**, **Usuário Externo**, em 09/09/2021, às 08:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0938561** e o código CRC **039DF129**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitora

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Profa. Benigna Maria de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Humberto José Alves

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Profa. Eliane Viana Mancuzo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora

Profa. Teresa Cristina Abreu Ferrari

Sub-coordenadora

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Colegiado

Profa. Cláudia Alves Couto

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Luciana Costa Faria

Profa. Luciana Diniz Silva

Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Profa. Suely Meireles Rezende

Dedico este trabalho a todos que, direta ou indiretamente, foram afetados pela pandemia da COVID-19.

AGRADECIMENTOS

À profa Suely Meireles Rezende, pela orientação e confiança.

À equipe da pesquisa dos hospitais participantes e da faculdade de Medicina da UFMG e profa Magda, pela ajuda na coleta e interpretação dos dados.

Aos meus pais, pelo incentivo e apoio durante toda a jornada.

À minha irmã, pelo exemplo em trabalhar com pesquisa.

Aos meus amigos e minha terapeuta Marta, pela ajuda nos momentos mais difíceis deste trajeto.

À Secretaria de Educação Superior e ao Ministério da Educação, pelo financiamento da pesquisa.

A todos que puderam contribuir de alguma forma para a conclusão deste estudo.

RESUMO

A *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) é uma doença resultante da infecção pelo *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*. Diversos estudos vêm demonstrando um risco aumentado de tromboembolismo em indivíduos hospitalizados com COVID-19, o que pode também ocorrer em indivíduos ambulatoriais ou internados por outras causas de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Este estudo teve como objetivo avaliar alguns parâmetros da coagulação e anticoagulação em indivíduos hospitalizados por COVID-19 em comparação aos hospitalizados por outras SRAG não COVID-19. Foram incluídos, no estudo, 151 indivíduos, sendo 138 com o diagnóstico de COVID-19 e 13 com SRAG não COVID-19. Após o pareamento 2:1, por sexo e idade, participaram do estudo 26 indivíduos com COVID-19 e 13 com SRAG não COVID-19. Além dos testes de RNI, TTPa e dímero-D, foram testados os fatores da coagulação V, VII, XI, XII, XIII, protrombina e o anticoagulante natural, antitrombina. Usou-se o teste exato de Fisher e de Mann-Whitney para comparação dos parâmetros entre indivíduos com e sem COVID-19. Para análise de correlação, usou-se o teste de Spearman. O grupo de indivíduos com COVID-19 apresentou, em relação ao grupo não COVID-19, níveis mais elevados de atividade de antitrombina com mediana de 113,6% (intervalo interquartil [IQT], 81,2-136,8%) *versus* 86,3% (IQT, 71,4-105,9%), $p=0,037$; mediana de fator V de 229,7% (IQT, 151,0-496,1%) *versus* 97,9 (IQT 8,3-254,2%), $p=0,04$; mediana de fator VII de 249,6% (IQT, 142,4-365,5%) *versus* 96,9% (IQT, 44,1-268,2%), $p=0,025$; mediana de fator XI de 138,3% (IQT, 103,4-179,4%) *versus* 100,3% (IQT, 68,8-123,9%), $p=0,004$ e mediana de protrombina de 111,6% (IQT, 86,9-134,5%) *versus* 79,8 (IQT, 61,8-107,9), $p=0,007$. Já o grupo não COVID teve dosagem de lactato maior em comparação com o grupo COVID-19 com mediana de 2,6 U/L (IQT, 1,9-3,9 U/L) *versus* 1,7 U/L (IQT, 1,4-2,2 U/L), $p=0,01$. Após análise ajustada pelo *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*, somente os níveis de fator XI ($p = 0,041$) e protrombina ($p = 0,042$) permaneceram

elevados no grupo COVID-19 em comparação com o grupo não-COVID. Houve correlação muito forte entre os fatores V e VII ($r = 0,923$) dos participantes com COVID-19. Em conclusão, neste estudo, a gravidade (e não a causa) da SRAG parece estar associada a níveis mais elevados dos fatores da coagulação em pacientes hospitalizados.

Palavras-chave: COVID-19; síndrome respiratória aguda grave; coagulopatias, trombose.

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a disease resulting from infection by the new coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Several studies have shown an increased risk of thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 which also occur in hospitalized or outpatients with Severe Acute Respiratory Illness (SARI) due to other causes. This study aimed to evaluate coagulation and anticoagulation parameters in individuals hospitalized for COVID-19 compared with those hospitalized for other non-COVID-19 SARI. The study included 151 individuals, 138 with a diagnosis of COVID-19 and 13 with non-COVID-19 SARI. After the 2:1 matching by sex and age, 26 individuals with COVID-19 and 13 with non-COVID-19 SARI participated in the study. In addition to the INR, APTT and D-dimer tests, coagulation factors V, VII, XI, XII, XIII, prothrombin and the natural anticoagulant, antithrombin, were tested. Fisher's exact test and Mann-Whitney test were used to compare the parameters between individuals with COVID-19 and non-COVID-19. The group of individuals with COVID-19 had, in relation to the group non-COVID-19, higher levels of activity of antithrombin with median of 113.6% (interquartile range [IQR], 81.2-136.8%) *versus* 86.3% (IQR, 71.4 -105.9%), $p=0.037$; factor V 229.7% (IQR, 151.0-496.1%) *versus* 97.9% (IQR, 8.3-254.2%), $p=0,04$; factor VII 249.6% (IQR,142.4-365.5%) *versus* 96.9% (IQR, 44.1-268.2%), $p=0,025$; factor XI 138.3% (IQR, 103.4-179.4%) *versus* 100.3% (IQR, 68.8-123.9%), $p=0.004$ and prothrombin 111.6% (IQR, 86.9-134.5%) *versus* 79.8% (IQR, 61.8-107.9%), $p=0.007$. The non-COVID group had higher level of serum lactate compared with COVID-19 with median of 2.6 U/L (IQR, 1.9-3.9 U/L) *versus* 1.7 U/L (IQR, 1.4-2.2 U/L) $p=0.01$. After the adjusted analysis by the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), only factor XI ($p = 0.041$) and prothrombin ($p = 0.042$) levels remained elevated in the COVID-19 group compared with the non-COVID group. There was a very strong correlation between factors V and VII ($r = 0.923$) of participants with COVID-19. In conclusion, in this study, the severity of SARI (rather than

its cause) is associated with elevated levels of clotting factors in hospitalized patients.

Keywords: COVID-19; severe acute respiratory illness; coagulopathies; thrombosis.

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Estrutura esquemática do Coronavírus	21
Figura 2	Hemostasia primária	32
Figura 3	Formação de trombina	34
Figura 4	Ilustração esquemática da Fibrinólise.....	35
Figura 5	Fluxograma de inclusão de Indivíduos participantes no estudo	67
Figura 6	Representação dos valores de antitrombina, protrombina e fatores XI, XII e XIII.....	77
Figura 7	Representação da correlação dos valores de V e VII dos indivíduos com COVID-19.....	79

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 1	Características dos principais estudos que analisaram eventos trombóticos em diferentes causas de SRAG	41
Tabela 2	Características dos estudos analisados sobre eventos trombóticos e sangramento em COVID-19	45
Tabela 3	Características demográficas e clínicas dos participantes incluídos no estudo.....	68
Tabela 4	Características laboratoriais dos participantes incluídos no estudo	70
Tabela 5	Comparação das características demográficas, clínicas e laboratoriais entre participantes com diferentes causas de síndrome respiratória aguda grave	73
Tabela 6	Comparação dos testes de hemostasia e hematológicos entre participantes com diferentes causas de síndrome respiratória aguda grave	76
Tabela 7	Correlação dos testes de hemostasia entre participantes com COVID-19	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
APACHE II	abreviação em inglês referente à <i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>
AST	Aspartato aminotransferase
AVEi	Acidente vascular encefálico isquêmico
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
COVID-19	abreviação em inglês referente à <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPAP	Pressão positiva contínua na via aérea
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
DAD	Dano alveolar difuso
DM	Diabetes Mellitus
DNAc	Ácido desoxirribonucleico complementar
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
ECA2	Enzima conversora da angiotensina 2
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FiO2	Fração de oxigênio inspirado
FWV	Fator de von Willebrand
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
IFN	Interferon
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
IQT	Intervalo Interquartil
ISTH	Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia
Kg	Quilograma
LDH	Desidrogenase láctica
m²	metro elevado ao quadrado
MERS-CoV	abreviação em inglês referente à <i>Middle East Respiratory Syndrome-CoV</i>
n	Número de indivíduos
NETs	abreviação em inglês referente à <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
OR	abreviação em inglês referente à <i>Odds Ratio</i>
PAC	Pneumonia adquirida na comunidade
PAI-1	abreviação em inglês referente à <i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>
PaO2	Pressão parcial de oxigênio arterial
PCR	Proteína C reativa
PEEP	Pressão positiva expiratória final

RCT	abreviação em inglês referente à <i>Randomized Controlled Trial</i>
RNA	Ácido ribonucleico
RNI	Razão Normalizada Internacional
rpm	rotações por minuto
RT-PCR	abreviação em inglês referente à <i>real-time reverse-transcription polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV	abreviação em inglês referente à <i>Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV</i>
SARS-CoV-2	abreviação em inglês referente à <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SOFA	abreviação em inglês referente à <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
TAFI	abreviação em inglês referente à <i>Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor</i>
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TF	Fator tecidual
TFPI	abreviação em inglês referente à <i>tissue factor pathway inhibitor</i>
TMPRSS2	abreviação em inglês referente à <i>serine protease type 2 transmembrane serine protease</i>
t-PA	abreviação em inglês referente à <i>tissue-type plasminogen activator</i>
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
TVP	Trombose venosa profunda
UAB	abreviação em inglês referente à <i>Universal Assay Buffer</i>
u-PA	abreviação em inglês referente à <i>urokinase-type plasminogen activator</i>
WHO	abreviação em inglês referente à <i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	18
2. ANTECEDENTES CIENTIFICOS	20
2.1 COVID-19	20
2.2 O Coronavírus	20
2.3 Epidemiologia da COVID-19	22
2.4 Transmissão do SARS-CoV-2	23
2.5 Patogênese da COVID-19	24
2.6 Diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2	27
2.7 Manifestações clínicas da COVID-19	29
2.8 Tratamento da COVID-19	31
2.9 Hemostasia	32
2.9.1 Trombose.....	36
2.9.2 Hemostasia e Trombose nas síndromes respiratórias agudas graves	38
2.9.3 Distúrbios de hemostasia e trombose na COVID-19	44
2.9.3.1 Trombose venosa e arterial na COVID-19	44
2.9.3.2 Alterações da Hemostasia na COVID-19	50
2.9.3.3 Estratificação de risco trombótico e de mortalidade na COVID-19	52
2.9.3.4 Anticoagulação na COVID-19	53
3. JUSTIFICATIVA	56
4. OBJETIVOS	57
4.1 Objetivo Geral.....	57
4.2 Objetivos específicos.....	57
5. METODOLOGIA.....	58
5.1 Desenho do estudo.....	58
5.2 Seleção de participantes.....	58
5.3 Critérios de inclusão	58
5.4 Critérios de exclusão	58
5.5 Coleta de dados e variáveis	59
5.6 Métodos laboratoriais.....	60

5.6.1 Diagnóstico específico da infecção viral	60
5.6.2 Coleta de sangue	61
5.6.3 Dosagem de RNI, TTPa e dímero-D	61
5.6.4 Dosagem de fatores XI, XII, XIII, protrombina e antitrombina	62
5.6.5 Dosagem de fatores V e VII	64
5.7 Análise estatística	65
6. RESULTADOS	67
6.1 Participantes	67
6.2 Avaliação das características clínicas e laboratoriais de rotina dos participantes com SRAG COVID-19 e não COVID-19	68
6.3 Avaliação dos testes especiais da hemostasia dos participantes com COVID-19 e não COVID-19	75
6.4 Correlação dos testes especiais da hemostasia dos participantes com COVID-19	78
7. DISCUSSÃO.....	80
8. REFERÊNCIAS.....	87
ANEXO A - SOFA: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>	106
ANEXO B - APACHE-II: <i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>	108
ANEXO C - Termo de consentimento livre e esclarecido	112

1. INTRODUÇÃO

A *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) é uma doença resultante da infecção pelo novo coronavírus, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (WHO, 2020). O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus, com filogenética semelhante a cepas de coronavírus derivadas de morcegos (LU *et al*, 2020). Até a redação deste documento, haviam sido registrados 202.381.318 casos e 4.289.689 mortes por complicações de COVID-19 em todo o mundo (JOHNS HOPKINS, 2021). A taxa de letalidade pela doença é de 2,1% (JOHNS HOPKINS, 2021).

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode ocorrer quando indivíduos entram em contato indireto, próximo ou direto (através de gotículas, fômites, aerossóis) com o vírus transmitido por pessoas infectadas (WHO, 2020; ONG *et al*, 2020). O SARS-CoV-2 penetra nas células do hospedeiro mediado, principalmente, pela ligação da proteína *spike* com o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) (WALLS *et al*, 2020). A confirmação da infecção é baseada na detecção de sequências únicas do vírus por testes de amplificação de ácidos nucleicos, como, por exemplo, *real-time reverse-transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) (WHO, 2020).

A COVID-19 pode evoluir para diferentes fenótipos clínicos, de acordo com o perfil individual de inflamação (SCHULTZE & ASCHENBRENNER, 2021). Segundo a WHO (2021), a doença poderia ser classificada conforme a gravidade clínica do indivíduo infectado. O quadro leve refere-se ao indivíduo sintomático sem evidência clínica de pneumonia viral ou hipóxia. O quadro moderado é caracterizado por sinais clínicos de pneumonia viral, mas sem sinais de gravidade. Já no quadro grave o indivíduo possui quadro de pneumonia associado a sinais de gravidade como taquipneia (frequência respiratória > 30 incursões respiratórias por minuto) e saturação de oxigênio < 90% em ar ambiente. A classificação de COVID-19 crítica se aplica quando o indivíduo apresenta síndrome respiratória aguda grave (SRAG), sepse, choque séptico ou necessita de ventilação mecânica ou uso de vasopressores

(WHO, 2021). O tratamento da COVID-19 deve ser guiado de acordo com a gravidade de apresentação da doença (WHO, 2021).

Diversos estudos vem demonstrando um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) (JIMÉNEZ *et al*, 2021; NOPP *et al*, 2020; THOLIN *et al*, 2021; PIERALLI *et al*, 2021; AL-SAMKARI *et al*, 2020; LODIGIANI *et al*, 2020; SALISBURY *et al*, 2020; LLITJOS *et al*, 2020) e de trombose arterial (AL-SAMKARI *et al*, 2020; LODIGIANI *et al*, 2020) em indivíduos hospitalizados por complicações de COVID-19. Estas incidências variam entre 5,6% (Intervalo de confiança – IC95%: 2,4 - 10,7%) e 27,9% (IC95%: 22,1 - 34,1%) para TEV e trombose arterial em indivíduos internados em CTI. Naqueles internados em enfermaria, as incidências de TEV e trombose arterial estavam entre 1,2% (IC95%: 0,2 - 3,4%) e 7,9% (IC95%: 5,1 - 11,2%).

Entretanto, em indivíduos ambulatoriais ou internados por SRAG por outras causas, pode também ocorrer complicações tromboembólicas venosas e arteriais, conforme demonstrado nos estudos de OBI *et al* (2018), BUNCE *et al* (2011), GRIMNES *et al* (2018), SCHMIDT *et al* (2012), RIBEIRO *et al* (2012), SMEETH *et al* (2006), CORRALES-MEDINA *et al* (2012).

No momento, não há nenhum estudo publicado, que tenha avaliado parâmetros da coagulação e anticoagulação em indivíduos hospitalizados por COVID-19 em comparação com indivíduos hospitalizados por outras causas de SRAG não relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2. Nós hipotetizamos que parâmetros da coagulação possam ser diferentes em indivíduos hospitalizados por SRAG por COVID-19 em comparação com outras SRAG. Assim, este estudo tem como objetivo avaliar parâmetros da coagulação e anticoagulação em indivíduos hospitalizados por COVID-19 em comparação aos hospitalizados por outras SRAG não COVID-19.

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 COVID-19

A *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) é uma doença resultante da infecção pelo novo coronavírus, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (WHO, 2020). A doença foi descrita primeiramente em indivíduos provenientes de Wuhan, localizada na província de Hubei, China, que apresentaram quadro de pneumonia de etiologia desconhecida, em dezembro de 2019 (ZHU *et al*, 2020; REN *et al*, 2020). Segundo a WHO (2021), a República Popular da China comunicou à agência sobre os primeiros casos em 31 de dezembro de 2019, sendo decretado pela organização, em 30 de janeiro de 2020, o estado de emergência de saúde pública internacional e, declarada, em 11 de março de 2020, a pandemia de COVID-19.

Apesar dos primeiros casos de COVID-19 terem sido relatados oficialmente em dezembro de 2019, já haviam sido publicados estudos que encontraram evidência de circulação do SARS-CoV-2 anteriormente ao noticiado (WHO, 2021). O primeiro indivíduo notificado com COVID-19 autóctone na Itália foi documentado em 21 de fevereiro de 2020, mas, no estudo de LA ROSA *et al* (2021), amostras de esgoto apresentaram presença do SARS-CoV-2 já em dezembro de 2019. Já FONGARO *et al* (2021), também em amostras de esgotos, mostrou que o novo coronavírus já estava em circulação em Florianópolis, Santa Catarina, em novembro de 2019, antes do primeiro caso registrado nas Américas, em 21 de janeiro de 2020, e no Brasil, 25 de fevereiro de 2020. Já na França, os primeiros casos de infecção por SARS-CoV-2 foram relatados em final de janeiro de 2020. Entretanto, após revisão de registros médicos e testagem para COVID-19 de amostras nasofaríngeas coletadas entre dezembro e janeiro de 2020, houve identificação de um caso positivo para a doença em indivíduo internado em final de dezembro de 2019 (DESLANDES *et al*, 2020).

2.2 O Coronavírus

Coronavírus são membros da subfamília *Coronavirinae* na família *Coronaviridae* e ordem *Nidovirales*. Essa subfamília é subdividida em quatro gêneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*, baseado em suas relações filogenéticas e estruturas genômicas (CUI *et al*, 2019). Esses vírus são envelopados e contêm genoma de ácido ribonucleico (RNA), não segmentado, de senso positivo, e possuem um formato esférico, com projeções espiculares emanando de sua superfície, dando aparência de coroa solar, caracterizando o nome da família (FEHR & PERLMAN, 2015). Os coronavírus possuem quatro principais estruturas proteicas, que são a *spike*, a membrana, o envelope e o nucleocapsídeo (FEHR & PERLMAN, 2015) (Figura 1). A proteína *spike* caracteriza a projeção espiculada na superfície viral, que promove a ligação do vírus com a célula do hospedeiro, a entrada do vírus na célula, a propagação do vírus de célula para célula e é a principal determinante do tropismo e da patogenicidade do vírus (WEISS & NAVAS-MARTIN, 2005).

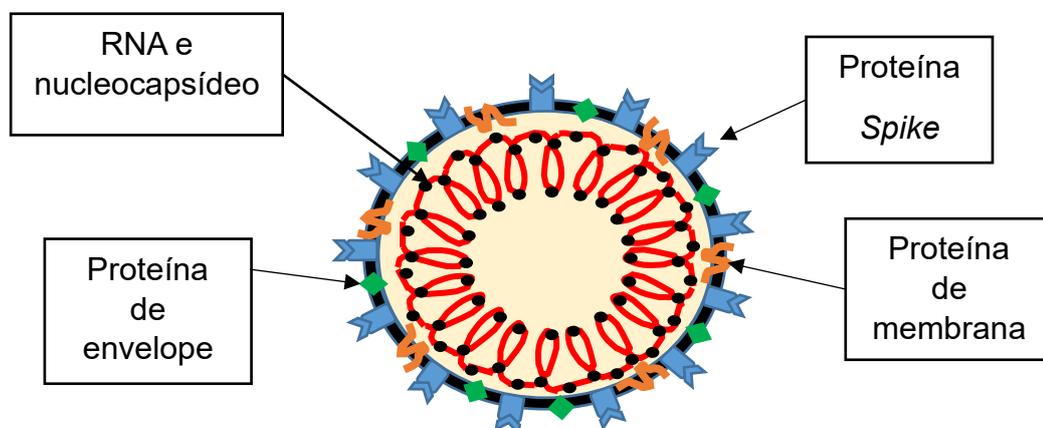


Figura 1 – Estrutura esquemática do Coronavírus

Os coronavírus são vírus envelopados, que contêm genoma de ácido ribonucleico (RNA), possuem um formato esférico e quatro principais estruturas proteicas, que são a *spike* (estrutura em azul), a membrana (estrutura em laranja), o envelope (estrutura em verde) e o nucleocapsídeo (estrutura em preto).

Os coronavírus infectam, naturalmente, homens, galinhas, porcos, ratos e as primeiras descrições desses agentes são da década de 1930

(MCINTOSH, 1974). As doenças por eles provocadas são causadas pela multiplicação e citopatogenicidade nos tecidos acometidos (MCINTOSH, 1974).

O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus, com análise filogenética semelhante a cepas de coronavírus derivadas de morcegos. Entretanto, evidências sugerem que exista participação de um animal hospedeiro intermediário na transmissão do vírus entre morcegos e humanos (LU *et al*, 2020). ZHOU *et al* (2020) evidenciou que o SARS-CoV-2 possui cerca de 96% do genoma idêntico ao do coronavírus do morcego. Estudos de XIAO *et al* (2020) e LIU *et al* (2020) sugerem que os pangolins poderiam ser considerados os hospedeiros naturais e intermediários do novo coronavírus.

Dois outros betacoronavírus já provocaram epidemias, o *Middle East Respiratory Syndrome-CoV* (MERS-CoV) e *Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV* (SARS-CoV). Em 2002, a infecção pelo SARS-CoV foi primeiramente relatada em humanos, tendo o morcego sido relacionado como hospedeiro natural (LI *et al*, 2005) e a civeta como um hospedeiro intermediário entre o morcego e o homem (SONG *et al*, 2005). Já em setembro de 2012, a epidemia do MERS-CoV foi descrita pela primeira vez em humanos, com os estudos evidenciando o morcego como reservatório natural do vírus (MEMISH *et al*, 2013) e o camelo o reservatório intermediário (AZHAR *et al*, 2014).

REN *et al* (2020), em seu estudo, mostrou que o SARS-CoV-2 apresenta 79.0% de semelhança de nucleotídeos com a sequência do SARS-CoV e 51.8% com a sequência do MERS-CoV. Já no estudo de ZHU *et al* (2020) a semelhança de nucleotídeos do SARS-CoV-2 encontrada foi 86,9% com a sequência do SARS-CoV.

2.3 Epidemiologia da COVID-19

Atualmente, já foram registrados 202.381.318 casos e 4.289.689 mortes por complicações de COVID-19 em todo o mundo (JOHNS HOPKINS, 2021). A taxa de letalidade pela doença é de 2,1% (JOHNS HOPKINS, 2021).

Em comparação com outras epidemias, na infecção pelo SARS-CoV houve um registro de 8.096 infectados e de 774 mortes pela doença, resultando numa letalidade de 9,6% (WHO, 2015). Já na epidemia de MERS-CoV, segundo a WHO (2019), foram confirmados 2.468 casos da doença e 851 óbitos, com uma taxa de letalidade em torno de 35%.

No Brasil, desde o início da pandemia, foram cadastrados 20.151.779 casos e 562.752 mortes por complicações de COVID-19 (BRASIL, 2021). De acordo com estes dados, a taxa de letalidade pela doença é de 2,8%. Como comparação, segundo dados do DATASUS (BRASIL, 2020), em 2019, foram registrados, 1.125 óbitos por Influenza e 83.080 por pneumonia (CID-BR-10: 074) no país.

No Brasil, os casos confirmados e suspeitos de COVID-19 com necessidade de hospitalização são notificados como síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (BRASIL, 2021).

A taxa de mortalidade pela COVID-19 é maior em homens, idosos, portadores de comorbidades crônicas, indivíduos asiáticos e pretos (WILLIAMSON *et al*, 2020).

2.4 Transmissão do SARS-CoV-2

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode ocorrer quando indivíduos entram em contato indireto, próximo ou direto (através de gotículas, fômites, aerossóis) com o vírus transmitido por pessoas infectadas (WHO, 2020; ONG *et al*, 2020). O período de incubação do vírus no hospedeiro é de, aproximadamente, cinco dias (LAUER *et al*, 2020). A transmissão dos vírus pelo indivíduo infectado inicia cerca de dois a três dias antes do início de sintomas (HE *et al*, 2020) e declina após oito dias do surgimento dos sintomas (WÖLFEL *et al*, 2020). O pico de carga viral encontra-se em região faríngea em torno do quarto dia após início dos sintomas (WÖLFEL *et al*, 2020). Em indivíduos assintomáticos ou com poucos sintomas, o período de transmissão pode ser maior, podendo chegar a cerca de 31 dias (LI *et al*, 2020). Dessa forma, para a redução de transmissão do vírus e prevenção de mais infecções e óbitos pela doença, é importante identificar e isolar indivíduos infectados e seus contactantes, bem como

utilizar máscaras faciais em meios públicos, evitar aglomerações, manter distanciamento social e realizar frequentemente a higiene das mãos (WHO, 2020).

2.5 Patogênese da COVID-19

O SARS-CoV-2 penetra nas células do hospedeiro mediado pela ligação da proteína *spike* com o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) (WALLS *et al*, 2020). A *serine protease type 2 transmembrane serine protease* (TMPRSS2) da célula hospedeira promove ainda mais absorção viral por clivagem de ECA2 e ativação da proteína *spike* (HOFFMANN *et al*, 2020). Os receptores *Neuropilin-1* potencializam a infectividade do vírus, particularmente em células com baixa expressão de ECA2 (CANTUTI-CASTELVETRI *et al*, 2020). Diferentemente dos outros betacoronavírus, o SARS-CoV-2 apresenta uma inserção de quatro aminoácidos entre os domínios da proteína *spike*, que aumentaria o potencial de infecção do vírus (LI *et al*, 2020). O RNA do vírus é transcrito e replicado pela célula do hospedeiro, promovendo a formação de novos vírus, que são exportados por exocitose, podendo infectar mais células do hospedeiro (HARTENIAN *et al*, 2020).

Em 2004, para entender melhor a patogênese do SARS-CoV, HAMMING *et al* (2004) estudou tecidos humanos para descobrir quais expressavam ECA2, que também funciona como receptor para a entrada do vírus na célula do hospedeiro. As células alveolares do tecido pulmonar, como pneumócitos do tipo 2, e os enterócitos do intestino delgado apresentam alta expressão deste receptor (HAMMING *et al*, 2004). No estudo de SUNGNAK *et al* (2020), houve evidência de expressão de ECA2 e TMPRSS2 em células epiteliais do trato respiratório, incluindo os pneumócitos do tipo 2, além de estarem presentes no esôfago, íleo, cólon e córnea. Já no estudo de ZOU *et al* (2020), foi encontrada alta expressão de receptores ECA2 em pneumócitos do tipo 2, células do miocárdio, do esôfago, do íleo, dos túbulos proximais renais, mas baixa expressão em células nasais e de

brônquios. A expressão de ECA2 e TMPRSS2 em células do trato respiratório aumenta com a idade e em homens (MUUS *et al*, 2021).

A COVID-19 pode evoluir para diferentes fenótipos clínicos de acordo com o perfil individual de inflamação (SCHULTZE & ASCHENBRENNER, 2021). A partir da infecção e replicação dos vírus nas células do hospedeiro, há ativação de resposta imune local, pela geração de quimiocinas e citocinas, incluindo a interleucina-6 (IL-6), que atraem monócitos, macrófagos e linfócitos T, promovendo mais inflamação local e estabelecendo um ciclo pró-inflamatório (TAY *et al*, 2020). Indivíduos assintomáticos infectados pelo SARS-CoV-2 tem menores níveis de imunoglobulina IgG e anticorpos neutralizantes específicos para o vírus e de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias em comparação com os indivíduos sintomáticos (LONG *et al*, 2020). Nos casos de COVID-19 com sintomas leves a moderados, a inflamação inicial recruta linfócitos T CD8+, que podem eliminar as células infectadas antes da liberação dos vírus replicados, e macrófagos alveolares (TAY *et al*, 2020). Estes podem fagocitar vírus neutralizados e células infectadas, o que resultaria em menor estimulação inflamatória sistêmica e menor comprometimento pulmonar (TAY *et al*, 2020). Nos casos graves de COVID-19, há um aumento expressivo de citocinas pró-inflamatórias e redução de linfócitos T em relação aos casos leves e moderados (MULCHANDANI, LYNGDOH, KAKKAR, 2021), além de ocorrer uma atenuação de níveis de Interferon (IFN), que provoca acúmulo de macrófagos e neutrófilos (de la RICA, BORGES, GONZALEZ-FREIRE, 2020). Essas alterações evoluem com liberação desregulada de citocinas pró-inflamatórias, conhecida como tempestade de citocinas, que promove intensa inflamação e resposta imune, resultando em síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), apoptose de células epiteliais, dano vascular e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (de la RICA, BORGES, GONZALEZ-FREIRE, 2020).

A SDRA é, pela definição de Berlin, resultante de um dano respiratório ocorrido no prazo de uma semana, ou de sintomas respiratórios novos ou agravados; associadas a imagens de opacidades bilaterais pulmonares em raio-x ou tomografia computadorizada de tórax

e a edema pulmonar não relacionado à insuficiência cardíaca e à sobrecarga de fluidos, além de hipoxemia. O nível de oxigenação no sangue é classificado em três níveis, de acordo com a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2), fração de oxigênio inspirado (F_{iO_2}), pressão positiva expiratória final (PEEP), pressão positiva contínua na via aérea (CPAP): (i) leve quando $200 \text{ mmHg} < PaO_2/F_{iO_2} \leq 300 \text{ mmHg}$ com PEEP ou CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$; (ii) moderada quando $100 \text{ mmHg} < PaO_2/F_{iO_2} \leq 200 \text{ mmHg}$ com PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$; e (iii) grave quando $PaO_2/F_{iO_2} \leq 100 \text{ mmHg}$ com PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ (ARDS DEFINITION TASK FORCE *et al*, 2012).

O dano alveolar difuso (DAD) é a clássica manifestação histológica da SDRA. DAD manifesta-se após um trauma em endotélio capilar e epitélio alveolar, que promove formação de edema exsudativo e liberação de produtos de degradação celular, resultando hiperplasia de pneumócitos e proliferação de fibroblastos na tentativa de minimizar o dano. Há duas fases histológicas, a aguda/exsudativa e a de organização/proliferativa. Trombos podem ser observados em casos de DAD (BEASLEY, 2010).

O acometimento pulmonar pelo SARS-CoV-2 pode se apresentar em duas fases (OSUCHOWSKI *et al*, 2021). Na fase inicial da doença, o vírus infecta pneumócitos alveolares dos tipos I e II e células endoteliais capilares, que liberam moléculas pró-inflamatórias juntamente com os macrófagos alveolares, linfócitos, monócitos e neutrófilos (OSUCHOWSKI *et al*, 2021). Na fase tardia da COVID-19, calicreínas plasmáticas e teciduais liberam peptídeos vasoativos que ativam receptores de quininas no endotélio pulmonar. Isso leva a um relaxamento dos músculos lisos e ao aumento da permeabilidade vascular, que, juntamente com citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico, resulta em edema pulmonar, seguido de formação de membrana hialina e fibrose alveolar, além de originar microtrombos de fibrina-plaquetários em capilares alveolares (OSUCHOWSKI *et al*, 2021).

BLANCO-MELO *et al* (2020) evidenciaram que, nas formas graves da COVID-19, há baixos níveis de IFN I e II associada à elevação de quimiocinas IL1RA, CCL2, CCL8 CXCL2, CXCL8, CXCL9 e CXCL16,

além de alta expressão de Interleucina-6 (IL-6). Já no estudo de LUCAS *et al* (2020) foram encontradas maiores expressões de IL-12, IFN-I, IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, IL-6 nos casos graves de COVID-19 em relação aos casos moderados. Na meta-análise de AZIZ, FATIMA, ASSALY (2020), evidenciou-se que níveis séricos de IL-6 acima de 55pg/mL estariam associados a maior risco da forma grave da COVID-19 e níveis acima de 80pg/mL seriam relacionados a alto risco de mortalidade pela doença. Outra característica da forma grave da doença seria a ativação de neutrófilos pelo SARS-CoV-2 com liberação de altos níveis de *neutrophil extracellular traps* (NETs), promovendo dano tecidual pulmonar (VERAS *et al*, 2020). NETs são compostas de cromatina descondensada e fatores antimicrobianos, podendo capturar e matar bactérias, fungos e parasitas (PAPAYANNOPOULOS *et al*, 2010).

BAJAJ *et al* (2021) mostraram que os indivíduos idosos apresentam mudanças nas imunidades inata e adaptativa, que favorecem à uma exagerada resposta imunológica e, conseqüente, à forma grave da COVID-19. DAVIES *et al* (2020) estimaram que indivíduos abaixo de 20 anos teriam a metade da susceptibilidade à infecção pela COVID-19 que indivíduos acima de 20 anos.

Foi publicado por WEBB *et al* (2020) um escore para avaliação e estratificação da síndrome hiperinflamatória associada à COVID-19, baseado em seis critérios: febre (temperatura > 38°C), ativação macrofágica (ferritina sérica ≥ 700 mcg/L), disfunção hematológica (razão neutrófilo/linfócito ≥ 10 ou hemoglobina $\leq 9,2$ g/dL e plaquetometria ≤ 110.000 /L), coagulopatia (dímero-D $\geq 1,5$ mcg/mL), dano hepático (desidrogenase láctica ≥ 400 U/L ou aspartato aminotransferase ≥ 100 U/L) e citocinemia (IL-6 ≥ 15 pg/mL ou triglicérides ≥ 150 mg/dL ou proteína C reativa ≥ 15 mg/dL). O escore maior ou igual a 2 estaria relacionado a maior risco de uso de ventilação mecânica e de mortalidade.

2.6 Diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2

A confirmação da infecção pelo SARS-CoV-2 é baseada na detecção de sequências únicas do vírus por testes de amplificação de

ácidos nucleicos, como, por exemplo, *real-time reverse-transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) (WHO, 2020). Os alvos dos testes incluem as regiões dos genes do envelope, da polimerase de RNA RNA-dependente, do nucleocapsídeo e da proteína *spike* do vírus (WHO, 2020).

O diagnóstico da COVID-19 baseia-se, primeiramente, na avaliação clínica do indivíduo e do histórico de contatos próximos já confirmados com a doença (BRASIL, 2020). O SARS-CoV-2 pode ser detectado tanto em amostras de trato respiratório superior e inferior quanto nas fezes de indivíduo infectado, sendo que persiste, por maior tempo, no trato respiratório inferior que no superior (WEISS, JELLINGSØ & SOMMER, 2020). Em todos os casos suspeitos de COVID-19 deveriam, no mínimo, ser coletadas amostras de secreção de trato respiratório para a realização de RT-PCR (WHO, 2021). Podem ser necessários mais coletas e testes de RT-PCR para a confirmação diagnóstica (LEE *et al*, 2020). Amostras de salivas apresentaram melhor sensibilidade para diagnóstico em casos leves e assintomáticos de COVID-19 do que swabs nasais e orofaríngeos (TEO *et al*, 2021). Há possibilidade de confirmação diagnóstica também por métodos mais rápidos como o teste imunocromatográfico para pesquisa de antígeno viral em amostras de trato respiratório e o diagnóstico radiológico por tomografia computadorizada de alta resolução com alterações compatíveis para o quadro de COVID-19 (BRASIL, 2020; KEVADIYA *et al*, 2021). Segundo a WHO (2021), testes sorológicos para SARS-CoV-2 não são recomendados para diagnóstico de infecção atual por COVID-19.

Segundo a WHO (2020), os casos de infecção por SARS-CoV-2 podem ser classificados em três tipos. Os casos suspeitos seriam indivíduos com sintomas de infecção viral e tendo frequentado áreas de alto risco de contágio nos últimos 14 dias; ou indivíduo com SRAG; ou indivíduo assintomático com teste rápido positivo para antígeno viral. O caso provável de infecção viral seria o indivíduo com sintomas de infecção viral e contato com caso provável ou confirmado ou ligado a surto de COVID-19; ou um caso suspeito com exame de imagem torácica sugestiva de COVID-19; ou indivíduo com início recente de anosmia ou

ageusia sem causa definida; ou morte de indivíduo adulto com dificuldade respiratória precedendo o óbito e contato com caso provável ou confirmado ou ligado a surto de COVID-19. O caso confirmado de COVID-19 seria indivíduo com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2; ou indivíduo com teste rápido positivo para antígeno viral e contato com caso provável ou confirmado ou ligado a surto de COVID-19; ou indivíduo assintomático com teste rápido positivo para antígeno viral e contato com caso provável ou confirmado de COVID-19.

2.7 Manifestações clínicas da COVID-19

As manifestações clínicas da COVID-19 são variadas, mas com predomínio em sistema respiratório, como, por exemplo, febre, tosse, dispneia, mialgia (CHEN *et al*, 2020). Foram relatadas também diarreia, anorexia, odinofagia, além de manifestações neurológicas, como alterações de olfato e paladar, tontura, cefaleia (MAO *et al*, 2020). Um estudo estimou que, no mínimo, um terço das infecções seriam assintomáticas (ORAN & TOPOL, 2021).

Em exames laboratoriais, os indivíduos infectados podem evoluir com linfopenia, neutrofilia ou neutropenia, anemia, hipoalbuminemia, e elevação de transaminases, desidrogenase láctica (LDH), ferritina sérica, velocidade de hemossedimentação eritrocitária, proteína C reativa (PCR), (CHEN *et al*, 2020; MAO *et al*, 2020; HUANG *et al*, 2020). Em autópsias de indivíduos falecidos pela doença, foram encontradas figuras de hematofagocitose em 100% das medulas ósseas analisadas, além de frequente leucocitose às custas de neutrofilia e linfopenia em sangue periférico (HARRIS *et al*, 2021).

Os achados na tomografia computadorizada de tórax de lesões pulmonares são, principalmente, bilaterais, com envolvimento multilobar, com padrão de vidro-fosco e irregular (ZHU *et al*, 2020).

Em comparação com a infecção por Influenza sazonal, os indivíduos hospitalizados com COVID-19 apresentam maior risco de disfunção de órgãos extrapulmonares, de óbito, internação em centro de tratamento intensivo (CTI) e uso de ventilação mecânica (XIE *et al*, 2020).

Comparando indivíduos com SDRA provocada por H1N1 ou COVID-19, um estudo (TANG *et al*, 2020) evidenciou que os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 tiveram menos tosse produtiva e escore de *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) menor, porém quadro de fadiga e de sintomas gastrointestinais mais frequentes.

SIDDIQI & MEHRA (2020) propuseram dividir a doença em três estágios: infecção inicial, fase pulmonar com ou sem hipóxia, fase hiperinflamatória. Cada estágio teria sintomas e sinais característicos, com potenciais propostas terapêuticas específicas.

Segundo a WHO (2021), a doença poderia ser classificada conforme a gravidade clínica do indivíduo infectado. O quadro leve refere-se ao indivíduo sintomático sem evidência clínica de pneumonia viral ou hipóxia. O quadro moderado é caracterizado por sinais clínicos de pneumonia viral, mas sem sinais de gravidade. Já no quadro grave o indivíduo possui sinais de pneumonia associado a sinais de gravidade como taquipneia (frequência respiratória > 30 incursões respiratórias por minuto) e saturação de oxigênio < 90% em ar ambiente. A classificação de COVID-19 crítica seria quando o indivíduo apresentasse SRAG, sepse, choque séptico ou necessitasse de ventilação mecânica ou uso de vasopressores.

Em um *guideline* (SHAH *et al*, 2021), foi proposta uma classificação da COVID-19, conforme a duração dos sintomas e sinais. Nesta publicação, a infecção aguda refere-se à manifestação de sintomas e sinais por até quatro semanas, enquanto a COVID-19 *ongoing*, quando permanecem de quatro a doze semanas do início do quadro clínico. A síndrome pós-COVID-19 é classificada quando os sinais e sintomas se desenvolvem durante ou após uma infecção consistente da doença e permanecem por mais de 12 semanas e não são atribuíveis a outros diagnósticos. Em um estudo (CHOPRA *et al*, 2021) com 60 dias de acompanhamento de 1.250 indivíduos sobreviventes após a hospitalização por COVID-19, 15,1% necessitaram nova hospitalização e 6,7% morreram. Dos 1.250 indivíduos, 488 responderam a um questionário por telefone, dos quais 159 (32%) mantiveram sintomas relacionados a infecção, como perda de olfato e paladar, dispneia e tosse,

e 238 (48%) tiveram comprometimento emocional. Já no estudo de HUANG *et al* (2021), 2.469 indivíduos adultos com COVID-19 foram acompanhados por seis meses após alta hospitalar, dos quais 1,3% faleceram e 1,0% necessitaram de nova hospitalização. Daqueles indivíduos que responderam ao questionário e que se submeteram a exames após esse período de seis meses, 76% relataram persistência, de, pelo menos, um sintoma, como fadiga, fraqueza muscular, distúrbios de sono e psiquiátricos. Isso ocorreu, principalmente, em mulheres. Em uma revisão sistemática (NASSERIE, HITTLE, GOODMAN, 2021) com 9.751 indivíduos incluídos após quadro de COVID-19, evidenciou-se que 72,5% apresentavam, pelo menos, persistência de um sintoma relacionado à doença, predominando dispneia, fadiga e distúrbios de sono.

Após um quadro de COVID-19, a proteção contra reinfecção pelo vírus ocorre em cerca de 80% dos indivíduos com idade inferior a 65 anos; indivíduos com idade ≥ 65 anos tem menos de 50% de proteção contra a reinfecção (HANSEN *et al*, 2021). Já em indivíduos adultos jovens, sem comorbidades, o risco de reinfecção pela COVID-19 naqueles com positividade para IgG SARS-CoV-2 é cerca de um quinto em relação aos soronegativos (LETIZIA *et al*, 2021).

2.8 Tratamento da COVID-19

O tratamento da COVID-19 deverá ser guiado de acordo com a gravidade de apresentação da doença (WHO, 2021). Para os casos leves a moderados, recomenda-se o uso de medicações para alívio de sintomas e isolamento domiciliar. Em casos leves e moderados específicos, em alguns países, as agências reguladoras de saúde aprovaram o uso dos anticorpos monoclonais Bamlanivimab e etesevimab ou Casirivimab e imdevimab (NIH, 2021). Para os casos graves e críticos, há necessidade de internação hospitalar para suporte ventilatório e hemodinâmico, além de controle de complicações provocadas pelo processo inflamatório da doença (NIH, 2021; WHO, 2021). Em casos específicos de indivíduos com hipóxia e proteína C reativa ≥ 75 mg/L, um estudo com tocilizumabe

(inibidor de IL-6) associado a corticoides sistêmicos demonstrou redução de mortalidade e da necessidade de ventilação mecânica invasiva (RECOVERY Collaborative Group, 2021).

2.9 Hemostasia

A hemostasia refere-se ao processo de reparação de vasos sanguíneos danificados, com vistas à contenção do sangramento, manutenção da fluidez do sangue e remoção de trombos para restauração da integridade vascular (VERSTEEG *et al*, 2013). Após a ruptura da parede de um vaso sanguíneo ou lesão endotelial ocorre interações entre as células vasculares, os componentes da matriz extracelular, as plaquetas e os fatores de coagulação, resultando em um coágulo de fibrina (VERSTEEG *et al*, 2013). A Figura 2 resume esse processo.

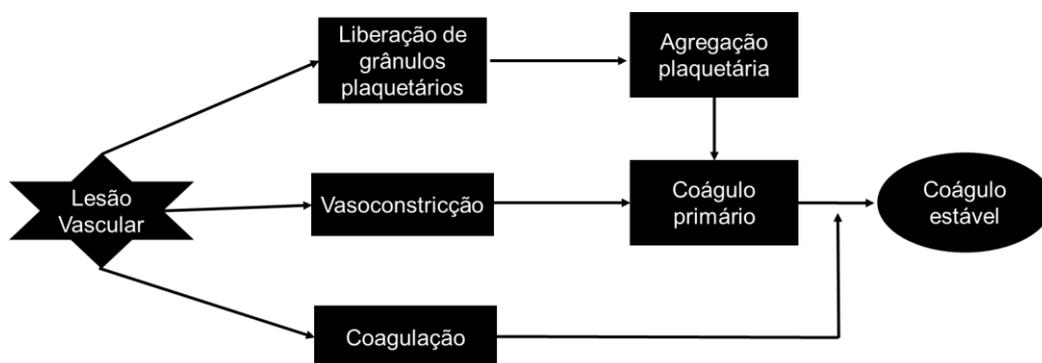


Figura 2 – Hemostasia primária

A partir de uma lesão vascular, ocorre adesão plaquetária no local da lesão e consequente liberação de grânulos plaquetários. Estes promovem agregação plaquetária, que, juntamente, com vasoconstrição, permitem a formação de um coágulo hemostático primário. A partir da ativação da coagulação, e deposição de fibrina e ação do fator XIII, este coágulo torna-se estável.

A coagulação ocorre em três fases que se sobrepõem (HOFFMAN & MONROE, 2001; MONROE & HOFFMAN, 2006) (Figura 3). A primeira fase é a iniciação, em que o fator tecidual (FT) é o iniciador fisiológico primário da coagulação. O FT é expresso em células extravasculares,

monócitos e células endoteliais (HOFFMAN & MONROE, 2001). O fator VII que circula no plasma liga-se ao FT quando ocorre dano tecidual e exposição deste, promovendo proteólise e ativação para VIIa; o complexo VIIa-FT ativa tanto o fator X quanto o fator IX (HOFFMAN & MONROE, 2001). Assim, o fator Xa associa ao cofator Va para formar o complexo protrombinase em células que expressam o FT (principalmente plaquetas e endotélio), convertendo protrombina (fator II) em trombina (fator I) em pequenas quantidades (HOFFMAN & MONROE, 2001). A segunda fase é chamada de amplificação, e é caracterizada pela ação da trombina formada em pequenas quantidades tanto em amplificar a sinalização pró-coagulante inicial pela estimulação da adesão e da ativação plaquetária, quanto de ativar os fatores V, VIII e XI (MONROE & HOFFMAN, 2006). A trombina também pode ativar outros fatores de coagulação na superfície plaquetária, além de clivar o fator VIII, liberando-o da ligação ao fator de von Willebrand (FVW). A ativação das plaquetas e dos fatores V e VIII pela trombina (para Va e VIIIa) permite a formação dos complexos tenase e protrombinase na superfície plaquetária (amplificação) com consequente geração de trombina em grande escala (MONROE & HOFFMAN, 2006). A última fase é a propagação que também ocorre na superfície das plaquetas ativadas. O fator IXa liga-se ao fator VIIIa na superfície plaquetária; este complexo ativa o fator X, gerando o Xa, que se liga rapidamente ao fator Va, elevando a produção de trombina e, consequentemente, formando um coágulo de fibrina friável (MONROE & HOFFMAN, 2006). O fator XII ativa o fator XI enquanto que o fator XIII promove uma estabilização da fibrina (VERSTEEG *et al*, 2013).

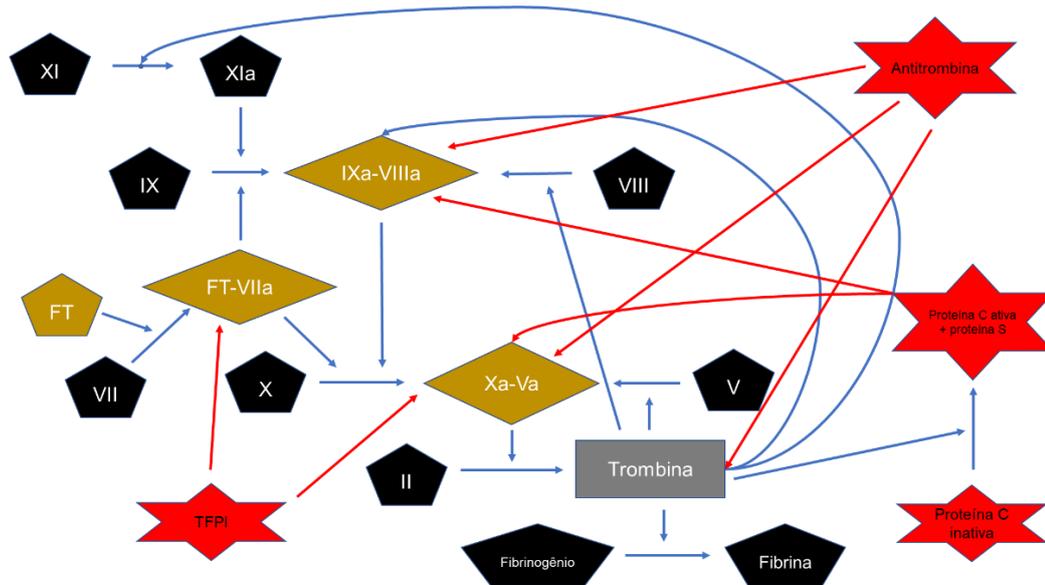


Figura 3 – Formação de trombina

A via da coagulação ocorre através de reações de ativação e inativação dos fatores de coagulação (em preto) que culminam na formação de trombina (cinza). A trombina é uma proteína que tem funções coagulantes e anticoagulantes. Como anticoagulante, ela ativa a proteína C, que juntamente com a proteína S como cofator, inativa os fatores Va e VIIIa. As outras vias de anticoagulação são da antitrombina e TFPI. A antitrombina inibe, principalmente, as formas ativadas dos fatores II, X e IX. O TFPI inativa fator Xa e VIIIa. FT, fator tecidual; a, ativado; TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*.

Após a formação do coágulo estável (que depende da ação do fator XIII), este é lisado por ação da plasmina, e a proteólise da fibrina resulta em produtos de degradação da fibrina, como, por exemplo, o dímero-D (Figura 4). Os dímeros-D estão presentes no plasma em pequenas quantidades. Entretanto, quando aumentados, eles funcionam como biomarcadores de trombose, refletindo a atividade da plasmina (CHAPIN & HAJJAR, 2015). Os dímeros-D podem também estar elevados em diversas condições como inflamação, traumas, gravidez, hepatopatias, cardiopatias, cirurgias, idade avançada (JOHNSON, SCHELL, RODGERS, 2019). Além de ser produtos da fibrinólise, os produtos de degradação da fibrina têm ação imunomoduladoras e quimiotáticas.

A fibrinólise previne o acúmulo desnecessário de fibrina intravascular e é regulada por agonistas, como o *tissue-type plasminogen activator* (t-PA), e inibidores, como o *plasminogen activator inhibitor-1*

(PAI-1) (CHAPIN & HAJJAR, 2015) (Figura 3). O controle da coagulação ocorre através da ação dos anticoagulantes naturais (Figuras 3 e 4) (MEHIC *et al*, 2021). A proteína C, na sua forma ativada, além de possuir atividades anticoagulantes, tem também função de citoproteção (GRIFFIN, ZLOKOVIC, MOSNIER, 2015). Como anticoagulante, a proteína C inativa os fatores Va e VIIIa (GRIFFIN, ZLOKOVIC, MOSNIER, 2015). A proteína S é um cofator da proteína C, enquanto a antitrombina inibe a trombina, fator Xa e inativa os fatores IXa, XIa e XIIa (MEHIC *et al*, 2021). O *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) inibe os fatores Xa e VIIIa (MEHIC *et al*, 2021), controlando a iniciação da coagulação. O *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI) é um inibidor da fibrinólise, que é ativado pelo complexo trombina-trombomodulina (CHAPIN & HAJJAR, 2015). A trombomodulina pode atuar como cofator da proteína C e ativar o TAFI juntamente com a trombina (MEHIC *et al*, 2021).

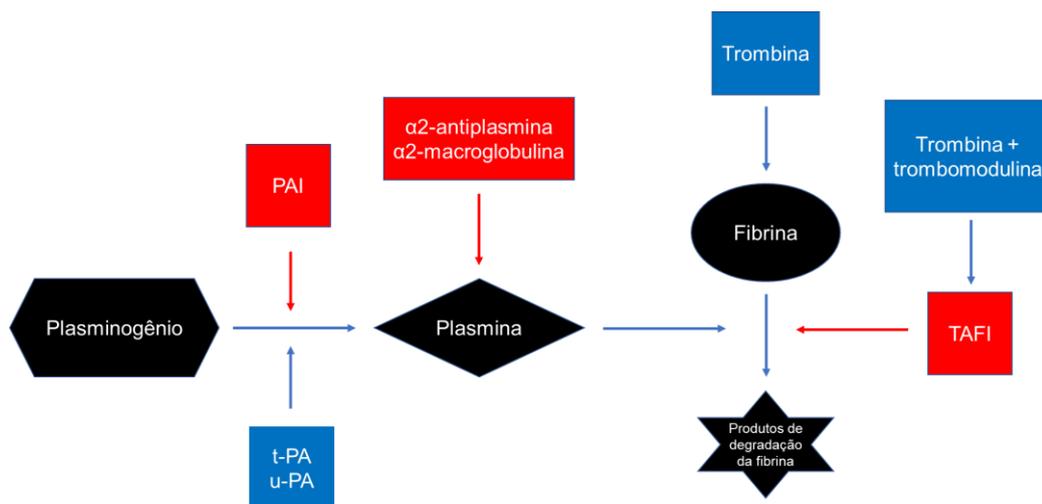


Figura 4 – Ilustração esquemática da fibrinólise

A conversão de plasminogênio em plasmina é promovida *pelo tissue-type plasminogen activator* (t-PA) e *urokinase-type plasminogen activator* (u-PA) e inibida pelo *plasminogen activator inhibitor* (PAI). A plasmina promove a proteólise da fibrina em produtos de degradação da fibrina. A plasmina sofre inibição tanto da α -antiplasmina quanto da α -macroglobulina. A proteólise da fibrina tem como inibidor o *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI), que é ativado pelo complexo trombina-trombomodulina.

2.9.1 Trombose

A trombose resulta da obstrução total ou parcial de vasos sanguíneos por coágulos, podendo ser arterial ou venosa. A trombose arterial geralmente decorre da ruptura de uma placa aterosclerótica formada na parede das artérias, que leva à formação de um trombo mediado por plaquetas. A obstrução completa leva à isquemia principalmente em leitos vasculares terminais. O infarto agudo do miocárdio (IAM), o acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) e trombose arterial periférica são as principais manifestações clínicas desse tipo de trombose. Já a trombose venosa apresenta-se principalmente como: trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). Esta geralmente decorre de estase vascular e hipercoagulabilidade e os trombos são ricos em hemácias e fibrinas (PREVITALI *et al*, 2011).

Em estudos populacionais, estima-se que a incidência de um primeiro evento tromboembólico venoso é de 1,43 por 1.000 pessoas-ano ou 70-113 casos por 100.000 pessoas-ano (NÆSS *et al*, 2007; WHITE, 2003). Os principais fatores de risco do tromboembolismo venoso são trauma, imobilidade, gestação, viagens prolongadas, doenças infecciosas, insuficiência cardíaca, dentre outros (SAMAMA, 2000). Considerando os eventos arteriais, na população estadunidense (VIRANI *et al*, 2020), a incidência de IAM em homens brancos, com idade entre 55 e 64 anos, é de 3,8 por 1.000 pessoas-ano, enquanto em homens pretos, 7,1, sendo que a taxa aumenta com a idade. Já para os casos de AVEi a incidência é de 179 casos para 100.000 pessoas em indivíduos brancos e 294 casos por 100.000 pessoas em indivíduos pretos (VIRANI *et al*, 2020).

Com relação ao TEV, sua principal causa é a imobilização e estase, com destaque para a hospitalização, responsável por aproximadamente 60% dos casos em uma comunidade (JHA *et al*, 2013). Considerando indivíduos internados, por diversas condições clínicas, a incidência de tromboembolismo venoso (TEV) é de de 14,9%, quando não recebem anticoagulante profilático (SAMAMA *et al*, 1999). Em uma análise de 500

autópsias em indivíduos falecidos por TEP após trauma ou condições clínicas, 70,8% dos trombos tinham, como origem, as veias dos membros inferiores, enquanto que em 22,6% dos casos não foi encontrada nenhuma fonte para os trombos (TADLOCK *et al*, 2015).

COOK *et al* (2005) considerou prevalência de TVP em indivíduos internados em CTI quando o evento ocorria em até 48 horas da admissão, enquanto a incidência, quando acontecia após 48 horas. Neste estudo, foi encontrada uma prevalência de 2,7% e uma incidência de 9,6%. Os principais fatores de risco para TEV foram história pessoal ou familiar de TEV, insuficiência renal dialítica, transfusão de plaquetas e uso de medicações vasopressora. Um total de 10,5% dos indivíduos, na Tailândia, admitidos em CTI, por situações cirúrgicas, tiveram TVP (WILASRUSMEE *et al*, 2009). Na revisão de GEERTS *et al* (2002), com a inclusão de estudos realizados em indivíduos críticos admitidos em CTI, a incidência de TEP variou entre 7% e 27% e de TVP, entre 13% e 31%. Em indivíduos internados em CTI por sepse grave e choque séptico, a incidência de TEV foi de 37,2%, tendo sido associada a inserção de cateter venoso central e ao tempo prolongado de ventilação mecânica (KAPLAN *et al*, 2015). Na revisão sistemática de ATTIA *et al* (2001), os autores avaliaram incidência de TVP em indivíduos internados em CTI, por diversas condições clínicas. A incidência de TVP em indivíduos clínicos e cirúrgicos variou de 10 a 30% na primeira semana de admissão no CTI, podendo chegar a 80% naqueles com trauma medular e sem trombopprofilaxia. Após alta do CTI para enfermaria, o risco de TEV continua, mas se eleva em indivíduos com quadros neurocirúrgicos, naqueles que necessitaram de ventilação mecânica e com tempo prolongado de hospitalização e de internação no CTI (MUSCEDERE, HEYLAND, COOK, 2007).

Em uma meta-análise (DARZI *et al*, 2020), foram avaliados fatores prognósticos para TEV e sangramento em indivíduos internados por variadas condições clínicas. Indivíduos idosos, elevação de níveis de PCR, dímero-D e fibrinogênio; trombocitose; leucocitose; febre; imobilidade; infecções e estado crítico associaram-se a ocorrência de TEV. Já os idosos; presença de anemia; obesidade; úlceras

gastrointestinais; estado crítico; trombocitopenia; hepatopatias; insuficiência renal; uso de medicação antitrombótica e presença de cateter venoso central foram associados ao desenvolvimento de sangramento (DARZI *et al*, 2020). O uso de heparina profilática em indivíduos hospitalizados reduz o risco de TVP, quando comparados com indivíduos que não usaram a medicação (ALIKHAN, FORSTER, COHEN, 2014). No entanto, há risco aumentado de hemorragia grave. A heparina de baixo peso molecular apresenta, em relação a heparina não fracionada, menor risco de sangramento grave e de ocorrência de TVP (ALIKHAN, FORSTER, COHEN, 2014).

2.9.2 Hemostasia e Trombose nas síndromes respiratórias agudas graves

Em indivíduos internados por infecção, podem ocorrer diversas alterações da hemostasia. *In vitro*, os vírus respiratórios envelopados e não-envelopados podem infectar células endoteliais e fibroblastos humanos, estimulando a expressão e atividade de FT (VISSEREN *et al*, 2000). Em cobaias, foi demonstrado que a infecção por Influenza A leva a um estado pró-coagulante pelo aumento de geração de trombina com redução da atividade da proteína C (KELLER *et al*, 2006). A infecção pelo H1N1 pode ativar plaquetas através da formação de trombina e de imunocomplexos com IgG (BOILARD *et al*, 2014) e pode promover maior agregação plaquetária quando comparado a indivíduos com pneumonia bacteriana e naqueles saudáveis (RONDINA *et al*, 2012). A ativação plaquetária em cobaias leva a dano pulmonar induzido pela infecção do vírus da Influenza A, devido a ativação do *protease-activated receptor 4* pela trombina (LÊ *et al*, 2015).

A infecção pelo vírus Influenza provoca excessiva ativação de células endoteliais e plaquetas, que ativa a coagulação e compromete a anticoagulação e a fibrinólise; quadro relacionado à SDRA em casos graves (YANG & TANG, 2016). As três alterações alveolares encontradas na pneumonia provocada pelo Influenza seriam trombozes em capilares, necrose focal de parede alveolar e desenvolvimento de membrana hialina

(TAUBENBERGER & MORENS, 2008). Já nos pulmões de autópsia de indivíduos infectados pelo SARS-CoV demonstrou-se trombose em vênulas e presença de membrana hialina em microvasos (DING *et al*, 2003). Achados semelhantes foram encontrados em pulmões de indivíduos infectados pelo H1N1, com presença de múltiplos trombos de fibrina e de membrana hialina (HARMS *et al*, 2010).

A Tabela 1 lista os principais estudos publicados sobre ocorrência de trombose em indivíduos com diferentes causas de SRAG.

Há risco aumentado de TEV (OBI *et al*, 2018; BUNCE *et al*, 2011; GRIMNES *et al*, 2018; SCHMIDT *et al*, 2012; RIBEIRO *et al*, 2012; SMEETH *et al*, 2006) e de trombose arterial (CORRALES-MEDINA *et al*, 2012; BUNCE *et al*, 2011) durante e após uma infecção aguda do trato respiratório. Mas não houve risco de TEP após infecção por Influenza A ou B (van WISSEN *et al*, 2007).

Na infecção pela H5N1, relacionada à gripe aviária, houve associação com plaquetopenia, mas sem relatos de eventos trombóticos nos casos estudados (WIWANITKIT, 2008). A plaquetopenia associou-se à mortalidade em indivíduos em estado crítico pela H1N1, como uma resposta inadequada do sistema imune à infecção (LOPEZ-DELGADO *et al*, 2013).

MILBRANDT *et al* (2009) mostraram que indivíduos com pneumonia adquirida na comunidade (PAC), já no primeiro dia de internação hospitalar, apresentam níveis elevados de dímero-D e de complexo trombina-antitrombina, valores que aumentam com a gravidade da doença. Já o uso crônico de aspirina está relacionado à redução de mortalidade após 30 dias de admissão hospitalar por PAC (FALCONE *et al*, 2012).

No estudo de KINASEWITZ *et al* (2004), foi avaliada a hemostasia de indivíduos com quadro de sepse por infecções bacterianas, fúngicas, virais ou etiologia desconhecida. Neste estudo, a elevação de dímero-D e do tempo de protrombina estava presente na grande maioria dos indivíduos, principalmente nos não sobreviventes da sepse, e tinha relação com o grau de gravidade do quadro clínico; também houve

redução de proteína C, proteína S e antitrombina, além de aumento de nível sérico de IL-6, evidenciando inflamação sistêmica.

Tabela 1. Características dos principais estudos que analisaram eventos trombóticos em diferentes causas de SRAG

Estudo	n	País	Tipo de infecção	local de avaliação	Desenho	Incidência/OR de evento trombótico	Uso de tromboprofilaxia	Observação
CORRALES-MEDINA <i>et al</i> , 2012	2.287	EUA e Canadá	PAC	CTI, enfermaria e ambulatorial	Prospectivo	Após 30 dias do diagnóstico de PAC, incidência de IAM em hospitalizados: 3,1%, e em tratamento ambulatorial: 0,1%.	Não informado	
OBI <i>et al</i> , 2018	71	Michigan, EUA	H1N1	CTI	Retrospectivo	Incidência de TEV em infecção por H1N1: 44%, e sem H1N1: 29%. OR (IC95%) de TEV em infecção por H1N1: 17,9 (2,4-130,6, p=0,004).	100% dos indivíduos do estudo receberam, pelo menos, dose profilática de anticoagulante	
BUNCE <i>et al</i> , 2011	119	Toronto, Canadá	H1N1	CTI e enfermaria	Retrospectivo	Incidência global de TEV: 3,4%, e de trombose arterial: 2,5%.	Todos indivíduos que tiveram eventos trombóticos estavam em uso de anticoagulante em dose profilática	
GRIMNES <i>et al</i> , 2018	707	Tromsø, Noruega	ITR	Ambulatorial	Caso controle	OR (IC95%) de TEV: 21,8 (13,0-36,5), de TVP: 10,7 (5,5-20,8), de TEP: 48,3 (19,4-120,0)	Não se aplica	
SCHMIDT <i>et al</i> , 2012	165.083	Dinamarca	ITR	CTI, enfermaria e ambulatorial	Caso controle	OR (IC95%) de TEV em hospital: 4,9 (4,1-5,9), e em ambulatorial: 3,4 (3,0-3,7). OR (IC95%) de TEV até duas semanas após infecção com	Não informado	

						hospitalização: 12,9 (8,7-19,1), sem hospitalização: 8,0 (6,6-9,6).		
RIBEIRO <i>et al</i> , 2012	11.253	Holanda	PAC	Ambulatorial	Caso controle	OR (IC95%) de TEV: 5,0 (3,9-6,3), de TVP: 3,0 (2,2-4,0), de TEP e TVP: 7,9 (6,1-10,3)	Não se aplica	
van WISSEN <i>et al</i> , 2007	497	Países baixos	Influenza A e B	CTI, enfermaria e ambulatorial	Caso controle	OR (IC95%) de TEP em influenza A: 0,22 (0,03-1,72).	Não informado	Não foi calculada OR de TEP para Influenza B pelo baixo número de eventos
SMEETH <i>et al</i> , 2006	3.375	Reino Unido	ITR	Ambulatorial	Caso controle	OR (IC95%) de TVP após 1-2 semanas da ITR: 1,91 (1,49-2,44), após 3-4 semanas: 1,46 (1,10-1,93), após 5-8 semanas: 1,62 (1,32-1,98)	Não se aplica	

Legenda: n, número de participantes do estudo; CTI, centro de terapia intensiva; TEV, tromboembolismo venoso; TEP, tromboembolismo pulmonar; TVP, trombose venosa profunda; IAM, infarto agudo do miocárdio; ITR, infecção de trato respiratório; PAC, pneumonia adquirida na comunidade; H1N1, infecção pelo vírus H1N1; IC, intervalo de confiança; OR, *odds ratio*; SRAG, síndrome respiratória aguda grave.

Em indivíduos com sepse, há alterações pró-coagulantes e anticoagulantes que resultam na formação de coágulos de fibrina e, conseqüentemente, trombose de pequenos vasos e menor perfusão tecidual (COHEN, 2002). Nesses indivíduos ocorre maior expressão de FT, resultando em maior formação de trombina e fibrinogênio, ao mesmo tempo em que há elevação de níveis de PAI-1 e redução da proteína C, promovendo redução de plasmina e comprometimento da fibrinólise (COHEN, 2002). Em situações de dano pulmonar agudo, há maior expressão dessa atividade pró-coagulante em detrimento de fibrinólise. Essa situação resulta em maior deposição de fibrina nos alvéolos pulmonares, promovendo a formação de trombos (IDELL, 2003).

A trombose, em algumas situações, pode ser considerada um processo intrínseco fisiológico da imunidade inata, promovendo defesa contra patógenos (ENGELMANN & MASSBERG, 2013). Em resposta a danos vasculares e provocados por patógenos, os monócitos expressam FT, iniciando a coagulação, e os neutrófilos com as *NETs* ativam o fator XII, recrutam e ativam plaquetas, além de inativar anticoagulantes naturais (ENGELMANN & MASSBERG, 2013).

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é uma síndrome adquirida caracterizada pela ativação intravascular da coagulação com perda de localização decorrente de diferentes causas, como, por exemplo, a sepse ou infecção grave por qualquer microrganismo, podendo causar e originar-se de danos à microvasculatura e à disfunção orgânica (TAYLOR *et al*, 2001). A produção de grande quantidade de FT e de células inflamatórias promove maior formação de trombina e de coágulos de fibrina, além de liberação de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, resultando em redução dos anticoagulantes naturais e inibição da fibrinólise (GANDO, LEVI, TOH, 2016). Assim, há formação de trombos em vasos de pequeno e médio calibres e/ou sangramento em vários sítios dependendo do estado dominante que afeta o equilíbrio dinâmico dos fatores pró-coagulantes, antifibrinolíticos, anticoagulantes e pró-fibrinolíticos (GANDO, LEVI, TOH, 2016).

A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) recomenda um escore para o diagnóstico de CIVD, consistindo em

medidas de plaquetometria, de tempo de protrombina, de dímero-D e de fibrinogênio (IBA *et al*, 2019). Em um indivíduo com sepse e plaquetopenia, deve-se avaliar a presença de coagulopatia induzida pela sepse (SIC), que seria um estágio anterior à CIVD, baseado no escore baseado no SOFA, na plaquetometria e no tempo de protrombina (IBA *et al*, 2019).

2.9.3 Distúrbios de hemostasia e trombose na COVID-19

2.9.3.1 Trombose venosa e arterial na COVID-19

Indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 podem apresentar eventos trombóticos venosos e arteriais. A Tabela 2 lista os principais estudos que avaliaram esta associação. Há risco aumentado de TEV (JIMÉNEZ *et al*, 2021; NOPP *et al*, 2020; THOLIN *et al*, 2021; PIERALLI *et al*, 2021; AL-SAMKARI *et al*, 2020; LODIGIANI *et al*, 2020; SALISBURY *et al*, 2020; LLITJOS *et al*, 2020) e de trombose arterial (AL-SAMKARI *et al*, 2020; LODIGIANI *et al*, 2020) em indivíduos hospitalizados por complicações de COVID-19. O risco é maior em indivíduos internados em CTI em relação à enfermaria (JIMÉNEZ *et al*, 2021; NOPP *et al*, 2020; THOLIN *et al*, 2021; AL-SAMKARI *et al*, 2020; LODIGIANI *et al*, 2020). Mesmo com o uso de anticoagulante, pelo menos de maneira profilática, o risco de TEV ainda foi alto nesses indivíduos (JIMÉNEZ *et al*, 2021; NOPP *et al*, 2020; THOLIN *et al*, 2021; PIERALLI *et al*, 2021; AL-SAMKARI *et al*, 2020; LODIGIANI *et al*, 2020; SALISBURY *et al*, 2020; LLITJOS *et al*, 2020). Mas com o aumento da dose do anticoagulante eleva-se o risco de sangramento (JIMÉNEZ *et al*, 2021; AL-SAMKARI *et al*, 2020). Os eventos trombóticos apresentaram-se, de maneira significativa, incidentais (JIMÉNEZ *et al*, 2021; NOPP *et al*, 2020; PIERALLI *et al*, 2021; LLITJOS *et al*, 2020). Estudos prospectivos apresentam maiores incidências de TEV que os retrospectivos (JIMÉNEZ *et al*, 2021). Não há risco aumentado de TEV em indivíduos tratados em nível ambulatorial (THOLIN *et al*, 2021) ou após alta hospitalar (RASHIDI *et al*, 2021; THOLIN *et al*, 2021; SALISBURY *et al*, 2020). O estudo de

Tabela 2. Características dos estudos analisados sobre eventos trombóticos e sangramento em COVID-19

Estudo	n	País	local de avaliação	Desenho	Incidência/prevalência de evento trombótico	Uso de trombotoprofilaxia	Observação
JIMÉNEZ <i>et al</i> , 2021	18.093	Multinacional	CTI e enfermaria	Revisão sistemática e Meta-análise	Incidência de TEV global: 17,0% (IC95%: 13,4-20,9%), de TVP: 12,1% (IC95%: 8,4-16,4%) e de TEP: 7,1% (IC95%: 5,3-9,1%). Incidência de TEV com rastreamento: 33,1% (IC95%: 21,3-46,0%) e sem rastreamento: 9,8% (IC95%: 7,4-12,6%). Incidência de TEV em CTI: 27,9% (IC95%: 22,1-34,1%), e em enfermaria: 7,1% (IC95%: 4,8-9,8%). Incidência de TEV em estudos prospectivos: 25,5% (IC95%: 16,0-36,3%) e retrospectivos: 12,4% (IC95%: 9,4-15,9%).	95,7% dos indivíduos com estudos que relataram uso de anticoagulante usaram a medicação, pelo menos, na forma profilática.	Houve importante heterogeneidade entre os estudos. Incidência de qualquer sangramento: 7,8% (IC95%: 2,6-15,3%), principalmente, em uso de anticoagulante em dose intermediária /terapêutica: 21,4% (17,9-25,2%) em relação a dose profilática: 4,7% (IC95%: 3,1-6,6%), e nenhuma: 4,4% (IC95%: 1,6-9,2%).
NOPP <i>et al</i> , 2020	28.173	Multinacional	CTI (n=5.466) e enfermaria (n=22.707)	Revisão sistemática e Meta-análise	Prevalência global de TEV: 14,1% (IC95%: 11,6-16,9%); prevalência de TEV em enfermaria: 7,9% (IC95%: 5,1-11,2%) e em CTI: 22,7% (IC95%: 18,1-27,6%). Prevalência de TEV em rastreamento: 40,3% (IC95%: 27,0-54,3%) e sem rastreamento: 9,5% (IC95%: 7,5-11,7%).	28,7% dos indivíduos do estudo usaram anticoagulante, pelo menos, em dose profilática. Não há informação sobre os demais.	Houve importante heterogeneidade entre os estudos.
RASHIDI <i>et al</i> , 2021	1.529	Irã	Domicílio após alta	Prospectivo	Incidência de TEV sintomática após 45 dias de desospitalização: 0,2% (IC95%: 0,1-0,6%).	4,6% dos indivíduos receberam anticoagulante após alta devido a TEV durante hospitalização, TEV prévia,	3,3% dos indivíduos acompanhados faleceram no período do estudo: 0,8% por IAM, 0,5% por AVEi, 0,1% por TEP.

						insuficiência cardíaca e fibrilação atrial	
THOLIN <i>et al</i> , 2021	262	Noruega	CTI (n=51), enfermaria (n=211) e domicílio após alta hospitalar (n=232)	Prospectivo	TEV sintomática durante hospitalização: 3,9% (IC95%: 2,1-7,2%); TEV sintomática durante internação em CTI: 7,8% (IC95%: 3,1-18,5%); TEV sintomática após três meses de desospitalização: 0,9% (IC95%: 0,2-3,1%); TEV sintomática em não hospitalizados: 0,2% (IC95%: 0,0 -1,25%).	59% dos indivíduos hospitalizados usaram anticoagulante, pelo menos, em dose profilática.	
PIERALLI <i>et al</i> , 2021	227	Itália (Multicêntrico)	CTI	Prospectivo	Incidência de TVP: 13,7%, sendo 6,2% proximal e 7,5% distal. 94% dos eventos foram assintomáticos.	Todos os indivíduos receberam anticoagulante, sendo que 57,3% em dose profilática, 22,9% em dose intermediária, 19,8% em dose terapêutica.	DSMI foi realizado de rotina em até 72 horas de admissão, seguido a cada 5-7 dias e antes da alta hospitalar.
AL-SAMKARI <i>et al</i> , 2020	400	EUA (multicêntrico)	CTI (n=144) e enfermaria (n=256)	Retrospectivo	Incidência de TEV sintomática em enfermaria: 3,1% (IC95%:1,4-6,1%), e em CTI: 7,6% (IC95%: 3,9-13,3%). Incidência de trombose arterial sintomática em enfermaria: 1,2% (IC95%: 0,2-3,4%) e em CTI: 5,6% (IC95%: 2,4-10,7%).	98% dos indivíduos receberam anticoagulante, pelo menos, em dose profilática durante hospitalização.	Incidência de sangramento em enfermaria: 3,1% (IC95%: 1,4-6,1%) e em CTI: 7,6% (IC95%: 3,9-13,3%).

LODIGIANI <i>et al</i> , 2020	388	Milão, Itália	CTI (n=61) e enfermaria (n=327)	Retrospectivo	Incidência de, pelo menos, um evento tromboembólico sintomático, durante internação em CTI: 16,7% (IC95%:8,7–29,6%) e internação em enfermaria: 6,4% (IC95%: 4,2–9,6%)	100% dos indivíduos internados em CTI e 41% dos internados em enfermaria usaram anticoagulante em dose profilática.	16% dos indivíduos necessitaram de CTI. Eventos tromboembólicos foram TEV, AVEi, SCA/IAM.
SALISBURY <i>et al</i> , 2020	303	Oxford, Inglaterra	CTI (n=67), enfermaria (n=236), domicílio após alta hospitalar (n=205)	Retrospectivo	Incidência de TEV sintomática durante hospitalização: 5,9%. Incidência de TEV sintomática após 90 dias de admissão hospitalar: 7,3%.	97% dos indivíduos receberam anticoagulante, pelo menos, em dose profilática durante hospitalização.	22% indivíduos necessitaram de CTI. Incidência de sangramento durante hospitalização: 4.3% (IC95%: 2,5-7,2%). Todas as TEV após desospitalização ocorreram em até 42 dias depois da alta
LLITJOS <i>et al</i> , 2020	26	França	CTI	Retrospectivo	Incidência de TVP incidental: 69% e de TEP incidental: 23%.	31% dos indivíduos usaram anticoagulante em dose profilática e 69%, em dose terapêutica	DSMI foi realizado de rotina entre o primeiro e terceiro dia e no sétimo dia de internação.

Legenda: n, número de participantes do estudo; CTI, centro de terapia intensiva; TEV, tromboembolismo venoso; TEP, tromboembolismo pulmonar; TVP, trombose venosa profunda; AVEi, acidente vascular encefálico isquêmico; IC, intervalo de confiança; DSMI, duplex scan venoso de membros inferiores.

ROBERTS *et al* (2020) corrobora com estes dados, e demonstrou que risco de TEV após alta hospitalar por COVID-19 não foi diferente da TEV após hospitalização por outras condições clínicas agudas.

Um estudo de sete autópsias de indivíduos com teste confirmatório para SARS-CoV-2, demonstrou a presença de trombos ricos em plaquetas e fibrina em microvasculatura pulmonar, envolvendo vasos grandes e pequenos, além de DAD (RAPKIEWICZ *et al*, 2020). Outro estudo analisou necrópsias de 12 indivíduos falecidos por COVID-19, dos quais quatro apresentavam TEP maciço com trombos oriundos de membros inferiores, enquanto, em três indivíduos, TVP recente estava presente em membros inferiores (WICHMANN, 2020). Em outro estudo com onze indivíduos falecidos pela doença, as necrópsias evidenciaram material trombótico em ramos de artérias pulmonares em todos os casos, com infarto pulmonar em oito deles (LAX *et al*, 2020).

Na revisão sistemática de POLAK *et al* (2020), avaliando 131 amostras de tecido pulmonar de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, em 75% foi encontrado DAD e/ou membrana hialina, em 39% havia microtrombos e em 26% exsudato fibrinoso intra-alveolar e/ou deposição de fibrina. Já na revisão sistemática de HARIRI *et al* (2021) em que foram avaliadas 171 amostras pulmonares de indivíduos infectados pela COVID-19, demonstrou-se que em 88% havia DAD, em 57% microtrombos, e em 18% havia trombose pulmonar. Nesse mesmo estudo, foram analisados os pulmões de 287 indivíduos infectados pelo H1N1 e de 87, pelo SARS-CoV. DAD, microtrombos e trombose pulmonar foram encontrados em 90%, 24% e 6% das amostras daqueles infectados pelo H1N1, enquanto que nos infectados pelo SARS-CoV as porcentagens encontradas foram de 98%, 58% e 28%, respectivamente. Assim, o estudo sugere que os coronavírus estão mais associados à formação de microtrombos pulmonares. ACKERMANN *et al* (2020) avaliaram os pulmões de indivíduos falecidos por COVID-19, comparando-os com pulmões de falecidos por infecção H1N1 e a controles não infectados. O estudo demonstrou que os infectados por COVID-19 tiveram cerca de nove vezes mais presença de microtrombos em alvéolos capilares que aqueles com H1N1, com médias de

microtrombos \pm desvio-padrão de 159 ± 73 e 16 ± 16 , $p=0,002$. respectivamente. O mesmo estudo mostrou que a densidade de fatores angiogênicos intussusceptivos foi significativamente maior nos pulmões de indivíduos com COVID-19 em relação a indivíduos com H1N1 (médias de fatores por campo \pm desvio-padrão $60,7\pm 11,8$ versus $22,5\pm 6,9$, $p<0,0001$) e a controles não infectados (médias de fatores por campo \pm desvio-padrão $60,7\pm 11,8$ versus $2,1\pm 0,6$, $p<0,0001$).

Na avaliação de resultados de autópsias realizadas em falecidos por COVID-19 e em infectados pela “gripe Espanhola” e pelo H1N1 (BURKHARD-KOREN *et al*, 2021), foi encontrada maior formação de microtrombos pulmonares grosseiramente visíveis naqueles que tiveram a infecção pelo SARS-CoV-2. Esse estudo sugere o conceito de coagulopatia *de novo* relacionada ao SARS com formação generalizada de trombos *in situ*, o que explicaria a incidência de trombose pulmonar sem TVP ou outros eventos trombóticos.

FANG *et al* (2021) explicam o mecanismo de imuntrombose da disfunção respiratória aguda ocorrida na COVID-19. O SARS-CoV-2 infecta células do trato respiratório, que promove a tempestade de citocinas e infiltração de neutrófilos, resultando em disfunção endotelial, expressão aumentada de fator tecidual e ativação plaquetária. A liberação de NETs promove agregação neutrófilo-plaquetária e ativação dos neutrófilos e a tempestade de citocinas suprime antitrombina, proteína C e PAI-1. O vírus também pode lesar diretamente as células endoteliais. Todos esses eventos promovem a formação de trombos. A infecção pelo SARS-CoV-2 pode promover a ativação da esfingomielinase ácida, que faz hidrólise da esfingomielina, estimulando a liberação de FT e o es 47 pró-coagulante do indivíduo (WANG *et al*, 2021).

Um estudo comparou complicações trombóticas entre indivíduos hospitalizados por pneumonia viral não COVID-19 e COVID-19 (SMILOWITZ *et al*, 2021). IAM, TVP, TEP e AVEi ocorreram em 8,9%, 3,9%, 3,2% e 1,6%, respectivamente, dos infectados pelo SARS-CoV-2, enquanto que, nos não COVID19, essas incidências foram de 2,8%, 0,7%, 0,8% e 0,7%, respectivamente. Assim, houve cerca de três vezes mais eventos trombóticos entre os indivíduos com COVID-19 que nos não-

COVID-19. Por outro lado, ao comparar indivíduos internados por pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia por COVID-19, não houve diferença nas incidências de TEV, nem entre os indivíduos considerados de alto risco e em estado crítico (MEI *et al*, 2020).

No estudo retrospectivo de PIROTH *et al* (2021), houve maior mortalidade em indivíduos hospitalizados por COVID-19, na França, que aqueles internados por Influenza, com um risco relativo de mortalidade de 2,9 (IC95%: 2,8–3,0). Os indivíduos infectados por SARS-CoV-2 desenvolveram mais TEP (3,4% de 3.086 indivíduos contra 0,9% de 412, $p < 0,0001$) e TEV (4,9% de 4.367 indivíduos contra 1,7% de 766, $p < 0,0001$) que aqueles que tinham Influenza.

2.9.3.2 Alterações da Hemostasia na COVID-19

Em indivíduos que apresentam a forma grave ou crítica da doença, a tríade de Virchow está representada pela lesão endotelial mediada pelo fator inflamatório exacerbado, a estase pela imobilidade durante internação hospitalar e pelo estado de hipercoagulabilidade, conforme demonstrado no estudo de PANIGADA *et al* (2020), com elevação de níveis séricos de fator VIII, fator de von Willebrand (FVW) e fibrinogênio, além dos parâmetros do tromboelastograma.

Os exames laboratoriais de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 revelam alterações hemostáticas relacionadas com o grau de gravidade da doença. TANG *et al* (2020) evidenciaram que indivíduos não sobreviventes da COVID-19 apresentaram níveis elevados de dímero-D e tempo de protrombina em relação aos que sobreviveram à doença; 71,4% dos não sobreviventes tinham critérios de CIVD contra 0,6% dos sobreviventes; não houve diferença entre os grupos nos valores de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), mas estes estavam acima dos valores de referência. Na meta-análise de POLIMERI *et al* (2021) com 6.435 indivíduos, os casos graves de COVID-19 associaram-se a valores de dímero-D elevados, plaquetopenia e prolongamento de tempo de protrombina. Já na meta-análise de CHAUDHARY *et al* (2021) com 17.052 indivíduos, aqueles mais graves

tiveram maiores valores de dímero-D, fibrinogênio e proteína C reativa. No trabalho de MIRSADRAEE *et al* (2021), não houve diferença entre os valores de dímero-D entre os indivíduos internados em CTI que tiveram ou não TEV, demonstrando que o exame não discrimina indivíduos com ou sem eventos trombóticos.

MARTÍN-ROJAS *et al* (2020) realizaram um estudo com 206 indivíduos hospitalizados por COVID-19 e avaliaram os parâmetros de coagulação entre sobreviventes e falecidos pela doença; entre aqueles que foram internados ou não em CTI; e entre os indivíduos que apresentaram ou não eventos trombóticos. Neste estudo, os indivíduos falecidos pela doença apresentaram menores níveis séricos de fator VII, fator II, fator X, proteína C, antitrombina. Os indivíduos que necessitaram de internação em CTI tiveram maiores níveis séricos de fator V e menor nível de fator X. Não foi encontrada diferença entre parâmetros de coagulação alterados e risco elevado de trombose. No estudo de HELMS *et al* (2020), indivíduos internados em CTI com SDRA por COVID-19 tiveram mais eventos trombóticos que aqueles com SDRA por outras causas não COVID-19 (11,7% x 4,8%, $p < 0,04$). Aqueles com COVID-19 tiveram níveis elevados de fator V, fator VIII, FVW; estes valores não foram medidos nos indivíduos sem COVID-19. GOSHUA *et al* (2020) compararam indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 internados no CTI e na enfermaria. Valores de fator VIII, atividade e antígeno de FVW foram mais elevados naqueles indivíduos com necessidade de cuidados intensivos, sem diferença nos níveis de atividade de antitrombina, proteínas C e S, α_2 - antiplasmina e PAI-1. Em relação aos indivíduos com sepse, os infectados pela COVID-19 tiveram menores níveis de dímero-D e maiores níveis de PAI-1 (CAMPBELL *et al*, 2021).

Indivíduos com SDRA decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2 apresentam um perfil pró-coagulante, estando os níveis elevados de IL-6 correlacionados com o aumento do fibrinogênio (RANUCCI *et al*, 2020).

Estudo de BOWLES *et al* (2020) mostrou a elevação do TTPa em 44 (20%) de 216 indivíduos com COVID-19, sendo a maioria relacionada com a presença de anticoagulante lúpico nas amostras.

2.9.3.3 Estratificação de risco trombótico e mortalidade na COVID-19

No estudo de JIN *et al* (2020), os indivíduos hospitalizados por COVID-19 tiveram maiores níveis séricos de tempo de protrombina, complexo t-PA/PAI-1, fibrinogênio, dímero-D que indivíduos saudáveis; esses valores foram maiores em indivíduos que desenvolveram quadros trombóticos. No mesmo estudo, tanto o dímero-D como o complexo t-PA/PAI-1 foram classificados como fatores de risco independentes para mortalidade nesses indivíduos.

Entre indivíduos adultos hospitalizados por COVID-19, há maior risco de morte pela doença em idosos, naqueles com escore SOFA alto e dímero-D $> 1,0\mu\text{g/mL}$ à admissão (ZHOU *et al*, 2020), quando há elevação da razão de neutrófilos sobre linfócitos (LIU *et al*, 2020) e evolução com trombocitopenia (YANG *et al*, 2020). Níveis de dímero-D $\geq 2,0 \mu\text{g/mL}$ à admissão hospitalar de indivíduos com COVID-10 foram preditores de mortalidade (ZHANG *et al*, 2020). Em indivíduos hospitalizados pela doença, medidas de dímero-D $> 2.590\text{ng/mL}$ e ausência de uso de anticoagulante são preditores independentes de TEP (MOUHAT *et al*, 2020). Esse valor de dímero-D foi semelhante ao encontrado no estudo de OOI *et al* (2020), cujo valor de 2.247mcg/L forneceu uma sensibilidade de 72% e uma especificidade de 74% no desenvolvimento de TEP em indivíduos com COVID-19.

No trabalho de LI *et al* (2021), seis fatores independentes foram associados ao desenvolvimento de TEV em indivíduos hospitalizados pela doença: idade avançada, câncer em atividade, intervalo longo entre início dos sintomas e internação, fibrinogênio baixo e dímero-D aumentado à admissão, incremento de dímero-D $\geq 1,5$ (relação do aumento do nível do dímero-D do quarto dia de internação ao sexto dia sobre o aumento do primeiro ao terceiro dia). Os autores propuseram o “*Wuhan score*”, composto de incremento de dímero-D $\geq 1,5$, fibrinogênio e dímero-D à admissão, com preditores de TEV, com sensibilidade de 93% e especificidade e 71%.

Já RAMIREZ *et al* (2021) propuseram um algoritmo composto de três fatores ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, dímero-D $> 1,08 \mu\text{g/mL}$, história prévia de sangramento grave) para identificar indivíduos com alto risco de desenvolver TEV quando hospitalizados devido às complicações pelo SARS-CoV-2. Esse algoritmo possui uma sensibilidade de 85% e especificidade de 67%.

Os modelos de avaliação de risco trombótico IMPROVE e CAPRINI foram preditores independentes de mortalidade e de eventos trombóticos em indivíduos com COVID-19 grave (PAZ RIOS *et al*, 2021).

Foi proposta uma classificação de anormalidades hemostáticas associadas à COVID-19, baseada em sintomatologia do indivíduo infectado, alterações do parênquima pulmonar devido à infecção e dos exames laboratoriais, como dímero-D, plaquetometria e tempo de protrombina (THACHIL, CUSHMAN, SRIVASTAVA, 2020).

2.9.3.4 Anticoagulação na COVID-19

O estudo HESACOVID (LEMOS *et al*, 2020) comparou indivíduos infectados pela COVID-19, em CTI, que utilizaram anticoagulante em dose profilática e terapêutica. Aqueles que usaram o anticoagulante em dose terapêutica tiveram níveis menores de dímero-D, melhora da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e da taxa de sucesso da liberação de uso de ventilação mecânica. Não houve diferença entre a ocorrência de sangramentos entre os grupos.

Em um estudo retrospectivo (MEIZLISH *et al*, 2021) houve redução de morte intra-hospitalar com o uso de aspirina e de anticoagulante em dose intermediária em indivíduos hospitalizados devido a complicação da COVID-19 quando comparado àqueles indivíduos que não usaram aspirina e usaram anticoagulante em dose profilática. TEV não foi avaliado neste estudo.

No trabalho de GONZALEZ-OCHOA *et al* (2021), um *Randomized Controlled Trial* (RCT), 243 indivíduos com alto risco de complicação pela COVID-19 participaram para avaliar o efeito de *sulodexide* (um protetor de endotélio) em relação a placebo. Houve uma redução de necessidade

de internação hospitalar no grupo que usou a medicação (17,7% x 29,4%, $p=0,03$), menor necessidade de uso de oxigênio suplementar (30% x 42%, $p= 0,05$) e menor nível de dímero-D, mas sem diferença nos eventos trombóticos e mortalidade.

O RCT INSPIRATION (INSPIRATION Investigators *et al*, 2021) comparou o uso de anticoagulante em dose profilática e intermediária, por 30 dias, em indivíduos internados em CTI devido à infecção pelo SARS-CoV-2. A pesquisa demonstrou que não houve diferença entre os grupos na redução de mortes em 30 dias, de ocorrência de eventos trombóticos ou arteriais e na necessidade de tratamento com oxigenação por membrana extracorpórea. Já o RCT de PEREPU *et al* (2021) também avaliou o uso de anticoagulante em dose profilática e intermediária em indivíduos internados em CTI e enfermaria por complicações da COVID-19. A conclusão da pesquisa foi que não houve diferença na mortalidade, em 30 dias, entre os dois grupos *Odds Ratio* (OR) 0,66 (Intervalo de confiança – IC 95% 0,30-1,45, $p = 0,31$).

Os grupos REMAP-CAP, ACTIV-4a e ATTACC (2021) avaliaram, em dois RCT, o uso de anticoagulação em dose terapêutica em relação a dose profilática em indivíduos hospitalizados por COVID-19 tanto em estado crítico quanto não crítico. Naqueles hospitalizados em estado crítico, o uso de anticoagulante em dose terapêutica não demonstrou ganho de sobrevivência para alta hospitalar nem em dias livres de suportes cardiovascular e respiratório em relação aos que usaram em dose profilática. Já naqueles indivíduos hospitalizados em estado não crítico e que usaram anticoagulante em dose terapêutica, foi demonstrado aumento da probabilidade de sobrevivência para alta hospitalar com menor uso de suporte cardiovascular e respiratórios em relação aos que usaram anticoagulante em dose profilática.

O estudo observacional multicêntrico de Al-SAMKARI *et al* (2021) avaliou indivíduos infectados pelo COVID-19, admitidos em CTI, comparando o uso de anticoagulante em dose terapêutica iniciado nos dois primeiros dias de internação e o não uso de anticoagulante nessa dose. A conclusão do estudo é que não houve diferença entre os grupos na sobrevida. Dos 3239 indivíduos avaliados, 6,3% desenvolveram TEV,

com associação ao sexo masculino e valor de dímero-D à admissão no CTI.

O estudo observacional de RENTSCH *et al* (2021) demonstrou que o uso profilático de anticoagulante em indivíduos internados por COVID-19 promoveu a redução de mortalidade em 30 dias sem aumento do risco de sangramento.

Já o RCT ACTION (LOPES *et al*, 2021) avaliou indivíduos infectados pelo COVID-19, com dímero-D elevado, com necessidade de hospitalização, separados em grupos com uso de anticoagulação em dose profilática ou terapêutica. Não houve melhora na sobrevida, duração da hospitalização e do uso de oxigênio suplementar, mas teve maior incidência de sangramento, de maneira significativa, no grupo que utilizou a dose terapêutica.

A *American Society of Hematology* (CUKER *et al*, 2021) e a *ISTH* (SPYROPOULOS *et al*, 2020) sugerem a preferência do uso de anticoagulante em dose profilática para aqueles indivíduos internados em enfermaria e CTI devido às complicações da COVID-19.

No momento, não há nenhum estudo publicado que tenha avaliado os níveis de fatores da coagulação em indivíduos hospitalizados por COVID-19 em comparação com indivíduos hospitalizados por outras causas de SRAG não relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2. Esta avaliação tem o potencial de identificar possíveis diferenças entre os dois grupos, o que poderia trazer uma melhor compreensão dos parâmetros da coagulação nas SRAG.

3. JUSTIFICATIVA

Diversos estudos vêm demonstrando uma alta incidência de eventos tromboembólicos venosos e arteriais em indivíduos hospitalizados por COVID-19. Entretanto, sabe-se que em outras SRAG, a incidência destes eventos também é aumentada. Contudo, além de diversos fatores de risco reportados, é possível que existam mecanismos fisiopatológicos específicos do SARS-CoV-2, que estariam associados ao risco de trombose particularmente aumentado nos indivíduos infectados pelo SARS-CoV2. Entretanto, esses mecanismos ainda não estão completamente esclarecidos (LEENTJENS *et al*, 2021).

Nós hipotetizamos que parâmetros da coagulação possam ser diferentes em indivíduos hospitalizados por SRAG por COVID-19 em comparação com outras SRAG. Assim, este estudo tem como objetivo avaliar parâmetros da coagulação em indivíduos hospitalizados por COVID-19 em comparação aos hospitalizados por outras SRAG não COVID-19. A elevação de fatores de coagulação poderia justificar a ocorrência de eventos trombóticos nos indivíduos com COVID-19. Foram selecionados os fatores XIII, XII, XI, V, VII e protrombina, além do anticoagulante natural antitrombina, para avaliação das vias de contato, iniciação, comum e intrínseca da coagulação, além da estabilização do coágulo. Se esta hipótese for comprovada, os resultados poderiam servir de base para se investigar mecanismos específicos relacionados a alta tendência pró-trombótica da COVID-19.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo geral avaliar os parâmetros da coagulação em indivíduos hospitalizados por COVID-19 e por outras SRAG não COVID-19, no mesmo período de internação.

4.2 Objetivos específicos:

4.2.1 Avaliar, descrever e comparar parâmetros clínicos e sociodemográficos de indivíduos hospitalizados por COVID-19 e de indivíduos hospitalizados por SRAG não COVID-19;

4.2.2 Avaliar, descrever e comparar os parâmetros da coagulação (fatores XIII, XII, XI, V, VII e protrombina) e anticoagulante natural (antitrombina) de indivíduos hospitalizados por COVID-19 e de indivíduos hospitalizados por SRAG não COVID-19.

5. METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte.

5.2 Seleção de participantes

Foram convidados a participar do estudo indivíduos internados no Hospital das Clínicas da UFMG e no Hospital Eduardo de Menezes, ambos em Belo Horizonte, Minas Gerais, com suspeita de COVID-19. Estes indivíduos apresentavam critérios de SRAG. A inclusão no estudo foi feita mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido que foi assinado pelos participantes potencialmente elegíveis ou seu responsável legal.

O período de inclusão no estudo foi abril de 2020 a março de 2021. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional (CAAE 30437020.9.0000.5149).

5.3 Critérios de inclusão

Participantes de ambos os gêneros com 18 anos ou mais e suspeita ou confirmação de infecção por SARS-CoV-2 foram incluídos. Os indivíduos que apresentaram um resultado positivo de RT-PCR SARS-CoV-2 foram considerados portadores de COVID-19. Já os indivíduos não COVID-19 foram aqueles com dois resultados negativos de RT-PCR SARS-CoV-2 ou um RT-PCR SARS-CoV-2 inconclusivo seguido de um RT-PCR SARS-COV-2 negativo, além de história clínica e imagem de tomografia computadorizada de tórax não sugestiva de COVID-19. As amostras para os exames de RT-PCR SARS CoV-2 foram coletadas com intervalo maior que 24 horas.

5.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos os participantes moribundos, isto é, indivíduos graves com expectativa de óbito nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar.

5.5 Coleta de dados e variáveis

Um questionário estruturado foi utilizado pelos pesquisadores nos centros participantes para coletar dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e de tratamento.

As variáveis coletadas foram: idade, sexo, índice de massa corporal, presença prévia de comorbidades [diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), índice de massa corporal (IMC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal crônica (DRC) dialítica, asma, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), tabagismo]. O IMC foi calculado pela seguinte fórmula = peso do indivíduo dividido pela altura do indivíduo ao quadrado; quando o valor resultante for maior que 30 Kg/m², considera-se o indivíduo como portador de obesidade. Todas essas variáveis foram declaradas pelos indivíduos participantes e ou pelos responsáveis legais. O tabagismo foi considerado ativo ou prévio.

A ocorrência de evento trombótico arterial foi definida pela evidência de AVEi ou IAM e a de evento venoso foi definida pela confirmação de TVP ou TEP. Foi realizado duplex scan venoso em membros inferiores em todos os indivíduos à admissão do estudo, no terceiro e no sétimo dias de internação hospitalar, e mediante a suspeita de TVP. Na suspeita clínica de TEP ou AVE, foram realizadas angiotomografia arterial de tórax e tomografia computadorizada de crânio, respectivamente.

A lesão renal aguda foi definida conforme KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) (2012) pelo aumento do valor da creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg/dL (26,52 μ mol/L) em 48 horas ou aumento da creatinina sérica de $\geq 1,5$ vezes em relação à linha de base nos 7 dias anteriores ou volume de urina $< 0,5$ mL/kg/h por 6 horas. A infecção nosocomial foi definida pela ocorrência de infecção após, pelo

menos, 72 horas de admissão hospitalar. O uso de ventilação mecânica foi definido pelo uso desse suporte ventilatório durante a hospitalização. O uso de inotrópicos foi considerado quando se necessitou de dobutamina, enquanto o uso de vasopressores foi definido pela utilização de noradrenalina e/ou vasopressina durante internação hospitalar. A profilaxia antitrombótica injetável foi considerada como o uso subcutâneo de heparina não fracionada em dose de 5.000 UI duas vezes ao dia ou três vezes ao dia ou enoxaparina 40mg uma vez ao dia. A decisão sobre o uso dessa medicação foi de acordo com protocolo de cada instituição. Ocorrência de óbito em CTI foi definida pelo falecimento do indivíduo durante internação em CTI enquanto óbito no hospital quando o falecimento do indivíduo ocorreu durante internação em CTI ou enfermaria.

Especificamente para este estudo, os dados laboratoriais referem-se ao dia da inclusão do indivíduo no estudo, com coleta de amostras em até 24 horas da admissão hospitalar, e consistiram de: creatinina sérica, ureia sérica, plaquetometria, desidrogenase láctica (LDH), lactato, proteína C reativa (PCR), leucometria (global de leucócitos, neutrófilos, linfócitos), global de leucócitos (segmentados e linfócitos), transaminases (aspartato aminotransferase – AST, alanina aminotransferase – ALT), bilirrubinas totais, e testes de rotina da coagulação (razão normalizada internacional – RNI e tempo de tromboplastina parcial ativada - TTPa), além de dímero-D, antitrombina, fator V, fator VII, fator XI, fator XII, fator XIII e protrombina.

Outros dados avaliados foram: escores de gravidade clínica à admissão tais como SOFA (Anexo A) e *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) (Anexo B).

5.6 Métodos laboratoriais

5.6.1 Diagnóstico específico da infecção viral

Foi feita uma coleta de swab de nasofaringe para pesquisa viral por técnica de RT-PCR, como parte do processo assistencial dos

participantes do estudo. Caso o resultado do teste fosse inconclusivo ou negativo, ocorreu nova coleta de amostra para a realização do RT-PCR, após 24 horas da primeira coleta.

As amostras coletadas foram armazenadas em tubos com material conservante e guardadas em congeladores com temperatura 2 a 8°C por até três dias. Do material coletado, extrai-se RNA viral que é transcrito reversamente para ácido desoxirribonucleico complementar (DNAC). Essa reação é feita por uma enzima transcriptase reversa, a partir de *primers* que localizam regiões específicas do gene do SARS-CoV-2. Essa reação é repetida múltiplas vezes, processo chamado termociclagem, de modo a desnaturar o DNAC à temperatura de 90°C e promover o anelamento posteriormente à 55°C. Dessa forma, o DNAC é amplificado. Durante a amplificação, um gráfico é construído relacionando os ciclos de termociclagem com a intensidade de fluorescência emitida durante a amplificação do DNA nas amostras. O resultado é positivo se a linha resultante da amplificação cruzar com o limiar de detecção. Quanto menor for o tempo necessário para o cruzamento das linhas de amplificação com a de detecção, maior será a carga viral da amostra analisada (KEVADIYA *et al*, 2021).

5.6.2 Coleta de sangue

Especificamente para o estudo presente, foi coletada amostra de sangue em tubo com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) (10 mL) à admissão. A amostra foi centrifugada, em até 30 minutos após a coleta, a 1000G a 4°C por 10 minutos; em seguida, coletada a fração de plasma, sendo esta congelada e armazenada em congelador a -80°C do Laboratório Multiusuário da Faculdade de Medicina da UFMG (freezer Grupo NIIMI) até a análise.

5.6.3 Dosagem de RNI, TTPa e dímero-D

Os exames laboratoriais RNI, TTPa e dímero-D foram analisados nas instituições, onde os participantes foram incluídos. O aparelho

utilizado nos exames foi o Sysmex® CS-2500 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, Estados Unidos).

Para a realização do RNI, foi utilizada a técnica coagulométrica, de maneira automatizada, com o kit *Dade® Innovin* (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, Estados Unidos). Para o TTPa, foi usada também a técnica coagulométrica, de maneira automatizada, empregando o kit *Dade® Actin FS*. Já para a determinação do dímero-D foi utilizada a técnica do imunoensaio, de maneira automatizada, usando o kit *INNOVANCE® D-Dimer* (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, Estados Unidos).

5.6.4 Dosagem de fatores de coagulação XI, XII, XIII, protrombina e antitrombina

As dosagens de antitrombina, fator XI, fator XII, fator XIII e protrombina foram realizadas utilizando a técnica de imunoensaio Multiplex no equipamento Bio-Plex™ 200 System (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California). Para tal, empregou-se o *kit Coagulation 6-Plex Human ProcartaPlex™ Panel 1* (ThermoFisher Scientific, Viena, Austria).

Esse imunoensaio permite detectar múltiplos analitos em uma pequena amostra, através de ensaios baseados no *enzyme-linked immunosorbent assay* juntamente a tecnologia *Luminex® xMAP®* (THERMOFISHER SCIENTIFIC, 2021). Para isso, usam-se microesferas superparamagnéticas de 6,5 microns com núcleo magnético e superfície de poliestireno. As esferas são coloridas com proporções precisas de fluoróforos vermelhos e infravermelhos. As proporções diferentes dos fluoróforos vermelhos e infravermelhos resultam em 100 microesferas de assinatura espectral exclusivas, que são identificadas pelos sistemas de detecção *Luminex® xMAP®*. A conjugação de um anticorpo distinto a uma esfera específica permite a análise de vários analitos em um único poço. Múltiplas esferas específicas de analitos podem ser combinadas em um único poço de uma microplaca de 96 ou 384 poços para detectar e quantificar vários alvos simultaneamente, usando um dos instrumentos *Luminex®* para análise (THERMOFISHER SCIENTIFIC, 2021).

Para a realização destes testes, utilizou-se as alíquotas de plasma colhido em EDTA, que foram armazenadas e congeladas a -80°C . Elas foram descongeladas em gelo e misturadas pelo vórtex seguida de centrifugação para remoção de partículas. Como as amostras possuíam alta concentração de analitos, elas foram diluídas conforme orientação do fabricante: fator de diluição de 1:5.000. Para a amostra diluída usada no *Coagulation Panel 1*, foram usados $10\mu\text{L}$ de amostra e $490\mu\text{L}$ de *Universal Assay Buffer* (UAB); desta solução, extraíram-se $10\mu\text{L}$ que foi diluída em $90\mu\text{L}$ de UAB; em seguida foram extraídos $10\mu\text{L}$ da última solução que, diluídos em $90\mu\text{L}$ de UAB, resultou na amostra final 1:5000. Para cada indivíduo, utilizou-se $50\mu\text{L}$ de cada amostra final diluída. Os testes realizados foram feitos em duplicada ($25\mu\text{L}$ de amostra para cada um dos testes), sendo os resultados apresentados como a média dos valores encontrados.

Para o preparo do antígeno padrão, o mesmo foi centrifugado a $2000\times g$ por 10 segundos, seguido de adição de $250\mu\text{L}$ de UAB. A solução resultante, dentro do frasco padrão, foi misturada em vórtex por 30 segundos e centrifugada a $2.000\times g$ por 10 segundos; sendo então incubada em gelo por 10 minutos para completa reconstituição. Foi necessária ainda diluição de cerca de $10\mu\text{L}$ da solução final do antígeno padrão em $990\mu\text{L}$ de UAB, para resultar num fator de diluição de 1:100.

Após definição do mapa na placa, $50\mu\text{L}$ de *Antibody Magnetic Beads* foram colocados em cada poço, com auxílio de uma pipeta multicanal. Após 2 minutos em uma placa magnética da *Bio-Plex Pro™ Wash Station* (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California), o líquido em cada poço foi removido, sendo então lavado com tampão. Em seguida, $25\mu\text{L}$ de UAB foi colocado em cada poço seguido de $25\mu\text{L}$ de padrão ou de amostra diluída. A placa, então, foi selada e agitada a 500 rotações por minuto (rpm) por 120 minutos em temperatura ambiente. Após duas lavagens, foram colocados, em cada poço, $25\mu\text{L}$ de anticorpo de detecção, sendo a placa incubada, sob agitação de 500rpm, por 30 minutos, em temperatura ambiente. Após duas novas lavagens, adicionou-se $50\mu\text{L}$ de estreptavidina-PE em cada poço da placa, seguida de incubação em temperatura ambiente, sob agitação de 500rpm, por

mais 30 minutos. Após mais duas lavagens, adicionou-se em cada poço 120 μL de *Reading Buffer*, sendo a placa novamente incubada em temperatura ambiente e agitada a 500rpm, em temperatura ambiente, por cinco minutos. A leitura da placa foi realizada no aparelho *Bio-Plex™ 200 System* (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California).

O valor de referência foi de 70-130%, relacionando-se à atividade de cada fator ou da antitrombina.

5.6.5 Dosagem de fatores de coagulação V e VII

A dosagem de fator V e VII foi realizada utilizando a técnica de imunoensaio Multiplex no equipamento *Bio-Plex™ 200 System* (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California). Para tal, empregou-se o *kit Coagulation 6-Plex Human ProcartaPlex™ Panel 2* (ThermoFisher Scientific, Viena, Austria).

Para a realização destes testes, utilizou-se as alíquotas de plasma colhido em EDTA, que foram armazenadas e congeladas a -80°C . Elas foram descongeladas em gelo e misturadas pelo vórtex seguida de centrifugação para remoção de partículas. Como as amostras possuíam alta concentração de analitos, elas foram diluídas conforme orientação do fabricante: fator de diluição de 1:50. Para a amostra diluída usada no *Coagulation Panel 2*, foram usados 10 μL de amostra e 490 μL de UAB. Para cada indivíduo, utilizou-se 50 μL de cada amostra final diluída. Os testes realizados foram feitos em duplicada (25 μL de amostra para cada um dos testes), sendo os resultados apresentados como a média dos valores encontrados.

Para o preparo do antígeno padrão, o mesmo foi centrifugado a 2000xg por 10 segundos, seguido de adição de 250 μL de UAB. A solução resultante, dentro do frasco padrão, foi misturada em vórtex por 30 segundos e centrifugada a 2.000xg por 10 segundos; sendo então incubada em gelo por 10 minutos para completa reconstituição. Foi necessária ainda diluição de 10 μL da solução final do antígeno padrão em 990 μL de UAB, para resultar num fator de diluição de 1:100.

Após definição do mapa na placa, 50µL de *Antibody Magnetic Beads* foram colocados em cada poço, com auxílio de uma pipeta multicanal. Após 2 minutos em uma placa magnética da *Bio-Plex Pro™ Wash Station* (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California), o líquido em cada poço foi removido, sendo então lavado com tampão. Em seguida, 25 µL de UAB foi colocado em cada poço seguido de 25 µL de padrão ou de amostra diluída. A placa, então, foi selada e agitada a 500 rotações por minuto (rpm) por 120 minutos em temperatura ambiente. Após duas lavagens, foram colocados, em cada poço, 25 µL de anticorpo de detecção, sendo a placa incubada, sob agitação de 500rpm, por 30 minutos, em temperatura ambiente. Após duas novas lavagens, adicionou-se 50 µL de estreptavidina-PE em cada poço da placa, seguida de incubação em temperatura ambiente, sob agitação de 500rpm, por mais 30 minutos. Após mais duas lavagens, adicionou-se em cada poço 120 µL de *Reading Buffer*, sendo a placa novamente incubada em temperatura ambiente e agitada a 500rpm, em temperatura ambiente, por cinco minutos. A leitura da placa foi realizada no aparelho *Bio-Plex™ 200 System* (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California).

O valor de referência foi de 70-130%, relacionando-se à atividade de cada fator.

5.7 Análise estatística

Os dados coletados foram tabulados para análise por intermédio do programa Research electronic data Capture – RedCap (Vanderbilt, Nashville, Estados Unidos). As variáveis numéricas foram descritas como mediana e intervalo interquartil, conforme distribuição não normal, avaliada em teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas [†] 64 expressas em frequência e percentual.

Foi usada a técnica de pareamento com escore de propensão para ajustar as potenciais variáveis de confusão (idade e sexo). Os escores de propensão foram estimados por modelo de regressão logística, que incluiu sexo e idade, para parear indivíduos COVID-19 e não COVID-19 no software R (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Austria),

pacote “MatchIt”. O pareamento foi realizado em uma proporção de 2:1 usando a distância generalizada de Mahalanobis com fatores de escala escolhidos baseados no menor valor de p em testes de equilíbrio de covariável.

As proporções encontradas em cada grupo foram comparadas pelo teste exato de Fisher, quando categóricas, e pelo teste de Mann-Whitney, quando contínuas. Foram realizadas correlações pelo método de Spearman entre as dosagens dos fatores de coagulação e de antitrombina dos indivíduos com COVID-19. Foram incluídas no estudo somente correlações, pelo menos, muito forte ($\geq 0,9$), conforme CALLEGARI-JACQUES (2003). Foi realizada regressão linear ajustando os níveis de fatores de coagulação e antitrombina para o escore de gravidade (*SOFA*) e utilizando transformações Box-Cox quando pertinente. Valor-p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Para a realização dessas análises, o software SPSS 22.0 (IBM, Chicago, Estados Unidos) foi utilizado. O software Prism (GraphPad, San Diego, California) e o PowerPoint 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington) foram utilizados para a confecção das figuras.

6. RESULTADOS

6.1 Participantes

Foram incluídos, no estudo, 151 indivíduos, sendo 138 com o diagnóstico de COVID-19 e 13 com SRAG não COVID-19. Após o pareamento 2:1, por sexo e idade, participaram do estudo 26 indivíduos com COVID-19 e 13 com SRAG não COVID-19. Um total de 81% dos indivíduos com COVID-19 e 62% dos SRAG não COVID-19 foram incluídos no Hospital das Clínicas da UFMG.

A Figura 5 apresenta o fluxograma do estudo.

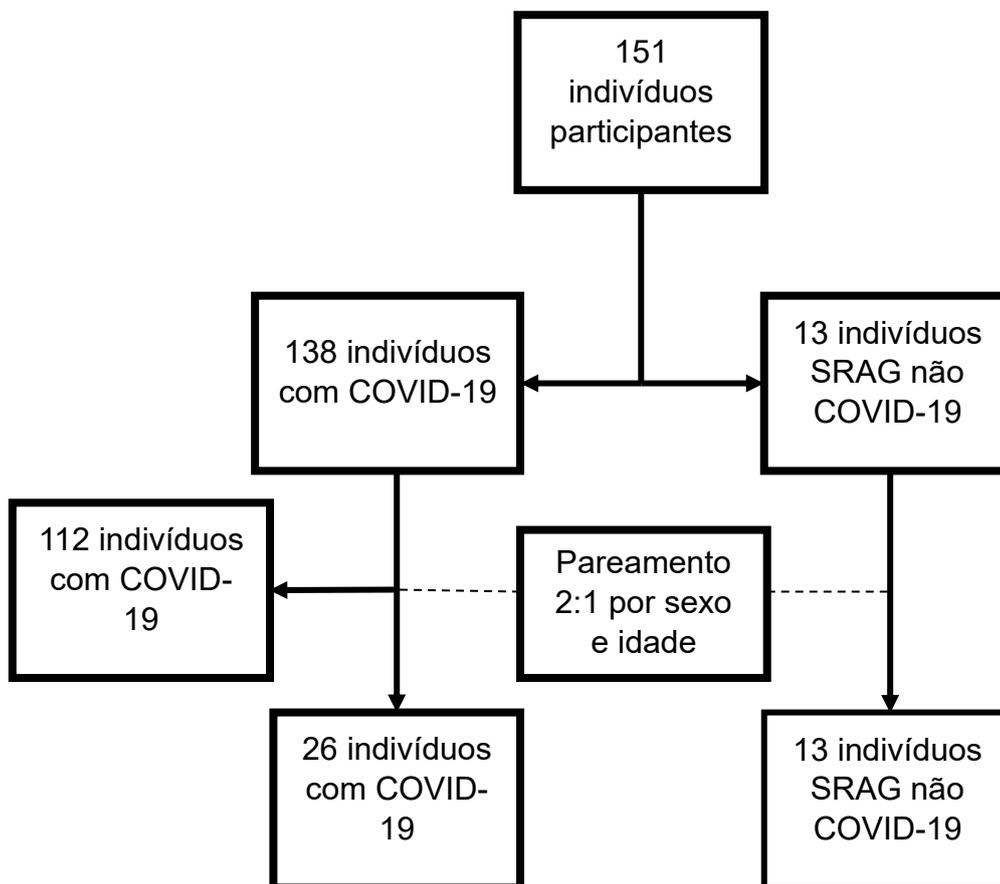


Figura 5. Fluxograma de inclusão de Indivíduos participantes no estudo

6.2. Avaliação das características clínicas e laboratoriais de rotina dos participantes com SRAG COVID-19 e não COVID-19

A Tabela 3 demonstra as principais características clínicas dos participantes incluídos no estudo.

Tabela 3. Características demográficas e clínicas dos participantes incluídos no estudo

Variável analisada	Indivíduos participantes (n=39)	Indivíduos com COVID-19 (n=26)	Indivíduos não COVID-19 (n=13)
Características demográficas			
Sexo feminino, n (%)	61,5	61,5	61,5
Idade em anos, mediana (IQT)	63,0 (50,0 - 75,0)	63,0 (49,0 - 74,3)	63,0 (48,5 - 76,5)
Características clínicas e da internação			
Internação em CTI, n (%)	29 (74,4)	17 (65,4)	12 (92,3)
Tempo de início de sintomas e internação, dias, mediana (IQT)	5,0 (2,0 - 8,0)	6,5 (3,5 - 8,5)	3,5 (1,0 - 7,5)
APACHE II em pontos, mediana (IQT)*	16,0 (11,0 - 20,0)	16,0 (11,0 - 20,0)	17,0 (10,5 - 31,5)
0 a 4, n (%)	1 (3,2)	0 (0)	1,0 (8,3)
5 a 9, n (%)	4 (12,9)	3,0 (15,8)	1,0 (8,3)
10 a 14, n (%)	9 (29,0)	5,0 (26,3)	4,0 (33,3)
15 a 19, n (%)	5 (16,1)	5,0 (26,3)	0 (0)
20 a 24, n (%)	6 (19,4)	5,0 (16,3)	1,0 (8,3)
25 a 29, n (%)	2 (6,5)	1,0 (5,2)	1,0 (8,3)
30 a 34, n (%)	3 (9,7)	0 (0)	3,0 (25,0)
> 34, n (%)	1 (3,2)	0 (0)	1,0 (8,3)
SOFA em pontos, mediana (IQT)*	4,0 (2,0 - 9,3)	3,0 (1,8 - 6,8)	6,5 (3,0 - 10,8)
SOFA < 2, n (%)	7,0 (18,4)	6 (23,1)	1,0 (8,3)
SOFA ≥ 2, n (%)	31,0 (81,6)	20 (76,9)	11,0 (91,7)
Comorbidades, n (%) &	35 (89,7)	23 (88,5)	12 (92,3)
Hipertensão arterial sistólica, n (%)	22 (56,4)	13 (50,0)	9 (69,2)
Diabetes mellitus, n (%)	16 (41,0)	10 (38,5)	6 (46,2)
IMC >30 Kg/m ² , n (%)	7 (17,9)	5 (19,2)	2 (15,4)
Doença renal crônica dialítica, n (%)	3 (7,7)	1 (3,8)	2 (15,4)
Doença pulmonar obstrutiva grave, n (%)	6 (15,4)	4 (15,4)	2 (15,4)
Asma, n (%)	2 (5,1)	0 (0)	2 (15,4)
HIV/SIDA, n (%)	1 (2,6)	1 (3,8)	0 (0)
Tabagismo, n (%)	8 (20,5)	5 (19,2)	3 (23,1)

Complicações e uso de medicações			
Ventilação mecânica#, n (%)	18,0 (46,2)	11,0 (42,3)	7,0 (53,8)
Lesão renal aguda#, n (%)	15,0 (38,5)	9,0 (34,6)	6,0 (46,2)
Uso de inotrópicos#, n (%)	7,0 (17,9)	4,0 (15,4)	3,0 (23,1)
Uso de vasopressores#, n (%)	16,0 (41,0)	10,0 (38,5)	6,0 (46,2)
Uso de antibióticos na inclusão, n (%)	35,0 (89,7)	24,0 (92,3)	11,0 (84,6)
Infecção nosocomial, n (%)	13,0 (33,3)	10,0 (38,5)	3,0 (23,1)
Uso de tromboprolaxia#, n (%)	35,0 (89,7)	24,0 (92,3)	11,0 (84,6)
Trombose arterial ou venosa#, n (%)	2,0 (5,2)	2,0 (7,7)	0 (0)
Óbito no CTI, n (%) \$	8,0 (20,5)	6,0 (23,1)	2,0 (15,4)
Óbito no hospital, n (%) @	9,0 (23,1)	7,0 (26,9)	2,0 (15,4)
Causas de SRAG nos participantes não-COVID			
Pneumonia adquirida na comunidade, n (%)	8 (20,5)	0 (0)	8 (61,5)
Insuficiência cardíaca congestiva, n (%)	1 (2,6)	0 (0)	1 (7,7)
Leptospirose, n (%)	1 (2,6)	0 (0)	1 (7,7)
Crise asmática, n (%)	1 (2,6)	0 (0)	1 (7,7)
Status epiléptico, n (%)	1 (2,6)	0 (0)	1 (7,7)
Hipertensão pulmonar, n (%)	1 (2,6)	0 (0)	1 (7,7)

Legenda: n, número de indivíduos; IQT, intervalo interquartil; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus; IMC, índice de massa corporal; DRC, doença renal crônica; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV, vírus da imunodeficiência humana; SIDA, síndrome da imunodeficiência adquirida; kg, quilogramas; m², metro ao quadrado; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; SRAG, síndrome respiratória aguda grave; COVID-19, *Coronavirus Disease 2019*; APACHE-II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*. #durante a internação. *nas primeiras 24 horas de inclusão no estudo. & na inclusão no estudo. \$ ocorrência de óbito durante internação no CTI. @ ocorrência de óbito durante internação hospitalar.

O sexo predominante, em ambos os grupos, foi o feminino (61,5%) com mediana de idade de 63 anos. Indivíduos não COVID-19 foram mais frequentemente internados em CTI (92,3% x 65,4%), usaram mais ventilação mecânica (53,8% x 42,3%), inotrópicos (23,1% x 15,4%) e vasopressores (46,2% x 38,5%); tiveram mediana mais elevada dos escores de APACHE II (17,0 x 16,0 pontos) e SOFA (6,5 x 3,0 pontos); tinham mais frequentemente diagnóstico de HAS (69,2% x 50%), DM

(46,2% x 38,5%), DRC dialítica (15,4% x 3,8%), asma (15,4% x 0%), história de tabagismo (23,1% x 19,1%) e evoluíram mais frequentemente com lesão renal aguda (46,2% x 34,6%) em comparação com os indivíduos com COVID-19. Assim, de forma geral, os indivíduos não COVID-19 tenderam a ter um quadro clínico mais grave.

Já os infectados pelo SARS-CoV-2 tiveram mais frequentemente IMC > 30 Kg/m² (19,2% x 15,4%) e infecção por HIV/SIDA (3,8% x 0%); evoluíram com mais óbitos em CTI (23,1% x 15,4%) e durante hospitalização (26,9% x 15,4%), tiveram mais infecção nosocomial (38,5% x 23,1%), eventos trombóticos (7,7% x 0%) e maior tempo entre o início de sintomas e a internação hospitalar (mediana 6,5 dias x 3,5 dias); usaram mais antibióticos à admissão hospitalar (92,3 x 84,6%) e mais trombotilaxia injetável (92,3% x 84,6%) em relação àqueles com SRAG de outras causas.

O indivíduo com status epilético apresentou insuficiência respiratória aguda, com necessidade transitória de uso de ventilação mecânica. Já aquele com leptospirose apresentava febre, tosse e dispneia à admissão hospitalar.

A tabela 4 apresenta os dados laboratoriais de todos indivíduos incluídos no estudo e dos grupos com COVID-19 e com SRAG não COVID-19.

Tabela 4. Características laboratoriais dos participantes incluídos no estudo

Variável analisada	Indivíduos participantes (n=39)	Indivíduos com COVID-19 (n=26)	Indivíduos não COVID-19 (n=13)
Testes bioquímicos#			
PCR em mg/dL, mediana (IQT)	76,0 (42,0 - 166,0)	100,0 (44,3 - 183,0)	51,0 (28,0 - 79,0)
Creatinina em mg/dL, mediana (IQT)	1,0 (0,6 - 1,9)	0,8 (0,6 - 2,0)	1,4 (0,9 - 2,8)
Ureia em mg/dL, mediana (IQT)	44,0 (32,0 - 79,0)	41,5 (31,5 - 75,0)	62,0 (30,5 - 94,0)
AST em U/L, mediana (IQT)	39,0 (26,0 - 61,5)	47,0 (36,0 - 60,8)	25,0 (22,0 - 69,0)
ALT em U/L, mediana (IQT)	34,0 (16,5 - 47,0)	36,0 (27,0 - 61,5)	19,0 (12,0 - 36,0)
Bilirrubinas totais em mg/dL, mediana (IQT)	0,5 (0,4 - 0,9)	0,4 (0,3 - 0,8)	0,7 (0,4 - 1,4)

LDH em U/L, mediana (IQT)	405,5 (264,3 - 499,3)	429,0 (272,0 - 520,5)	286,0 (210,0 - 461,0)
Lactato em U/L, mediana (IQT)	1,9 (1,4 - 2,6)	1,7 (1,4 - 2,2)	2,6 (1,9 - 3,9)
Testes hematológicos#			
Hematócrito em %, mediana (IQT)	35,8 (32,6 - 39,3)	35,1 (32,6 - 39,8)	35,9 (32,4 - 38,5)
Plaquetas em $\times 10^3/\text{mm}^3$, mediana (IQT)	190.000 (161.000 - 259.000)	207,0 (162,5 - 269,0)	179,0 (148,0 - 237,5)
Global de leucócitos por mm^3 , mediana (IQT)	7.300,0 (6.000,0 - 12,150,0)	6.885,0 (5.305,0 - 11.097,5)	10.700,0 (6.480,0 - 20.280,0)
Neutrófilos por mm^3 , mediana (IQT)	5.650,0 (3.290,0 - 9,930,0)	5.386,0 (2.517,5 - 8.725,0)	9.610,0 (4.365,0 - 13.914,0)
Linfócitos por mm^3 , mediana (IQT)	1.050,0 (570,0 - 1,810,0)	980,0 (667,5 - 1.590,0)	1.050,0 (525,0 - 3.004,0)
Testes da hemostasia e outros#			
TTPa, relação paciente/controle, mediana (IQT)	1,0 (0,9 - 1,2)	1,0 (0,9 - 1,1)	1,1 (1,1 - 1,4)
RNI, mediana (IQT)	1,1 (1,1 - 1,3)	1,1 (1,1 - 1,3)	1,2 (1,1 - 1,4)
Antitrombina em %, mediana (IQT)*	97,2 (77,7 - 132,2)	113,6 (81,2 - 136,8)	86,3 (71,4 - 105,9)
Fator V em %, mediana (IQT)*	187,3 (41,3 - 422,5)	229,7 (151,0 - 496,1)	97,9 (8,3 - 254,2)
Fator VII em %, mediana (IQT)*	211,7 (92,9 - 344,7)	249,6 (142,4 - 365,5)	96,9 (44,1 - 268,2)
Fator XI em %, mediana (IQT)*	124,3 (96,8 - 155,8)	138,3 (103,4 - 179,4)	100,3 (68,8 - 123,9)
Fator XII em %, mediana (IQT)*	108,9 (95,5 - 178,2)	121,1 (96,9 - 194,1)	105,9 (74,2 - 164,1)
Fator XIII em %, mediana (IQT)*	136,2 (78,6 - 195,0)	154,7 (62,7 - 207,1)	126,8 (101,2 - 164,8)
Protrombina em %, mediana (IQT)*	100,3 (79,8 - 124,1)	111,6 (86,9 - 134,5)	79,8 (61,8 - 107,9)
Dímero-D em ng/mL, mediana (IQT)	1.321,5 (743,0 - 3.633,3)	1.481,5 (741,0 - 3.233,8)	1.084,0 (725,0 - 4.764,8)

Legenda: COVID-19, *Coronavirus Disease 2019*; n, número de indivíduos; IQT, intervalo interquartil; mg, miligramas; dL, decilitro; mm, milímetro; U, unidades; L, litro; PCR, proteína C reativa; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; LDH, desidrogenase láctica; m^3 , metros cúbicos; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; RNI, Razão Normalizada Internacional. *Valor de referência: 70-130%. # valores referentes ao dia da inclusão no estudo.

Os indivíduos com COVID-19 tiveram medianas maiores de PCR (100 x 51 mg/dL), AST (47 x 25 U/L), ALT (36 x 19 U/L), LDH (429 x 286 U/L), plaquetas (207 x 179, $\times 10^3/\text{mm}^3$), antitrombina (113,6 x 86,3%), fator V (229,7 x 97,9%), fator VII (249,6 x 96,9%), fator XI (138,3 x 100,0%),

fator XII (121,1 x 105,9%), fator XIII (154,7 x 126,8%), protrombina (111,6 x 79,8%) e dímero-D (1.481,5 x 1.084,0 ng/mL) em comparação com aqueles com SRAG não COVID-19.

Já os indivíduos com SRAG não COVID-19 apresentaram medianas maiores de creatinina (1,4 x 0,8 mg/dL), ureia (62,0 x 41,5 mg/dL), bilirrubinas totais (0,7 x 0,4 mg/dL), lactato (2,6 x 1,7 U/L), hematócrito (35,9 x 35,1%), global de leucócitos (10.700,0 x 6.885,0 por mm³), neutrófilos (9.610,0 x 5.386,0 por mm³), linfócitos (1.050,0 x 980,0 por mm³), relação paciente/controle do TTPa (1,1 x 1,0) e RNI (1,2 x 1,1) quando comparado aos indivíduos com COVID-19.

A tabela 5 mostra os resultados das comparações dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais entre os grupos COVID-19 e não COVID-19. Não houve diferença, entre os grupos, das características demográficas, clínicas e de internação, comorbidades, complicações ou uso de medicações. Em relação aos testes bioquímicos, a dosagem de lactato foi maior nos indivíduos com SRAG não COVID-19 em comparação com COVID-19 com mediana de 2,6 U/L (IQT, 1,9-3,9 U/L) *versus* 1,7 U/L (IQT, 1,4-2,2 U/L), p=0,01. Os demais testes bioquímicos não mostraram diferença entre os dois grupos, embora houvesse tendência de valores mais elevados nos indivíduos com COVID-19, na PCR com mediana de 100,0 (IQT, 44,3-183,0) *versus* 51,0 (IQT, 28,0-79,0) em mg/dL, p=0,09; AST com mediana de 47,0 (IQT, 36,0-60,8) *versus* 25,0 (IQT, 22,0- 69,0), p=0,056 e ALT com mediana de 36,0 (IQT, 27,0-61,5) *versus* 19,0 (IQT, 12,0-36,0), p=0,072 em comparação com indivíduos com SRAG não COVID-19. A análise dos testes hematológicos também não demonstrou diferença entre os grupos. No entanto, houve tendência de valores maiores nos indivíduos não COVID-19 na contagem global de leucócitos cuja mediana foi de 10.700,0 (IQT, 6.480,0-20.280,0) *versus* 6.885,0 (IQT, 5.305,0-11.097,5), p=0,057 e mediana de neutrófilos de 9.610,0 (IQT, 4.365,0-13.914,0) *versus* 5.386,0 (IQT, 2.517,5 - 8.725,0), p=0,08.

Tabela 5. Comparação das características demográficas, clínicas e laboratoriais entre participantes com diferentes causas de síndrome respiratória aguda grave

Variável analisada	Indivíduos com COVID-19 (n=26)	Indivíduos não COVID-19 (n=13)	Valor-p
Características demográficas			
Sexo feminino (%)	61,5	61,5	1,00
Mediana de idade em anos (IQT)	63,0 (49,0 - 74,3)	63,0 (48,5 - 76,5)	0,99
Características clínicas e da internação			
Internação em CTI, n (%)	17 (65,4)	12 (92,3)	0,12
Tempo de início de sintomas e internação, dias, mediana (IQT)	6,5 (3,5 - 8,5)	3,5 (1,0 - 7,5)	0,25 +
APACHE II em pontos, mediana (IQT)*	16,0 (11,0 - 20,0)	17,0 (10,5 - 31,5)	0,44 +
SOFA em pontos, mediana (IQT)*	3,0 (1,8 - 6,8)	6,5 (3,0 - 10,8)	0,10 +
Comorbidades, n (%) #			
HAS, n (%)	13 (50,0)	9 (69,2)	0,32
DM, n (%)	10 (38,5)	6 (46,2)	0,74
IMC >30 Kg/m ² , n (%)	5 (19,2)	2 (15,4)	1,00
DRC dialítica, n (%)	1 (3,8)	2 (15,4)	0,25
DPOC, n (%)	4 (15,4)	2 (15,4)	1,00
Asma, n (%)	0 (0)	2 (15,4)	0,11
HIV/SIDA, n (%)	1 (3,8)	0 (0)	1,00
Tabagismo, n (%)	5 (19,2)	3 (23,1)	1,00
Complicações e uso de medicações			
Ventilação mecânica durante internação, n (%)	11,0 (42,3)	7,0 (53,8)	0,73
Lesão renal aguda durante internação, n (%)	9,0 (34,6)	6,0 (46,2)	0,73
Uso de inotrópicos no hospital, n (%)	4,0 (15,4)	3,0 (23,1)	0,68
Uso de vasopressores no hospital, n (%)	10,0 (38,5)	6,0 (46,2)	1,00
Uso de antibióticos na inclusão, n (%)	24,0 (92,3)	11,0 (84,6)	1,00
Infecção nosocomial, n (%)	10,0 (38,5)	3,0 (23,1)	0,48

Uso de tromboprolaxia injetável, n (%)	24,0 (92,3)	11,0 (84,6)	0,59
Trombose arterial/venosa durante internação, n (%)	2,0 (7,7)	0 (0)	0,54
Óbito no CTI, n (%) \$	6,0 (23,1)	2,0 (15,4)	0,69
Óbito no hospital, n (%) @	7,0 (26,9)	2,0 (15,4)	0,45
Testes bioquímicos#			
Creatinina em mg/dL, mediana (IQT)	0,8 (0,6 - 2,0)	1,4 (0,9 - 2,8)	0,19 +
Ureia em mg/dL, mediana (IQT)	41,5 (31,5 - 75,0)	62,0 (30,5 - 94,0)	0,52 +
LDH em U/L, mediana (IQT)	429,0 (272,0 - 520,5)	286,0 (210,0 - 461,0)	0,17 +
Lactato em U/L, mediana (IQT)	1,7 (1,4 - 2,2)	2,6 (1,9 - 3,9)	0,01 +
PCR em mg/dL, mediana (IQT)	100,0 (44,3 - 183,0)	51,0 (28,0 - 79,0)	0,09 +
AST em U/L, mediana (IQT)	47,0 (36,0 - 60,8)	25,0 (22,0 - 69,0)	0,056 +
ALT em U/L, mediana (IQT)	36,0 (27,0 - 61,5)	19,0 (12,0 - 36,0)	0,072 +
Bilirrubinas totais (mediana - IQT - mg/dL)	0,4 (0,3 - 0,8)	0,7 (0,4 - 1,4)	0,15 +
Testes hematológicos#			
Global de leucócitos por mm ³ , mediana (IQT)	6.885,0 (5.305,0 - 11.097,5)	10.700,0 (6.480,0 - 20.280,0)	0,057 +
Neutrófilos por mm ³ , mediana (IQT)	5.386,0 (2.517,5 - 8.725,0)	9.610,0 (4.365,0 - 13.914,0)	0,08 +
Linfócitos por mm ³ , mediana (IQT)	980,0 (667,5 - 1590,0)	1.050,0 (525,0 - 3.004,0)	0,82 +
Hematócrito em %, mediana (IQT)	35,1 (32,6 - 39,8)	35,9 (32,4 - 38,5)	0,69 +

Legenda: COVID-19, *Coronavirus Disease 2019*; n, número de indivíduos; IQT, intervalo interquartil; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus; IMC, índice de massa corporal; Kg, quilogramas; m², metros ao quadrado; m³, metros cúbicos; DRC, doença renal crônica; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV, vírus da imunodeficiência humana; SIDA, síndrome da imunodeficiência adquirida; PCR, proteína C reativa; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; LDH, desidrogenase láctica; mg, miligramas; dL, decilitro; mm, milímetro; U, unidades; L, litro; CTI, centro de terapia intensiva; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; APACHE-II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*. # na inclusão no estudo. *nas primeiras 24 horas de inclusão no estudo. \$ ocorrência de óbito durante internação no CTI. @ ocorrência de óbito durante internação hospitalar. + Mann-Whitney. | teste exato de Fisher.

6.3. Avaliação dos testes especiais da hemostasia dos participantes com COVID-19 e não COVID-19

A tabela 6 apresenta os resultados das comparações de testes da hemostasia e hematológicos, entre os grupos COVID-19 e não COVID-19.

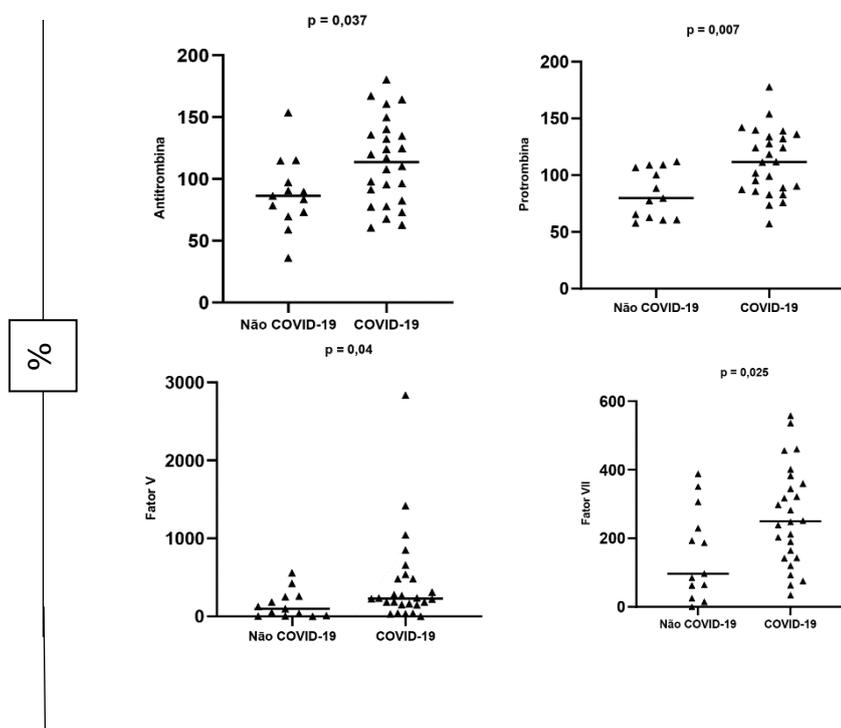
Tabela 6. Comparação dos testes de hemostasia e hematológicos entre participantes com diferentes causas de síndrome respiratória aguda grave

Variável analisada	Indivíduos com COVID-19 (n=26)	Indivíduos não COVID-19 (n=13)	Análise sem ajuste (Valor-p) +	Coeficiente β	Análise ajustada (Valor-p)#
Testes hematológicos					
Plaquetas em $\times 10^3/\text{mm}^3$, mediana (IQT)	207,0 (162,5 - 269,0)	179,0 (148,0 - 237,5)	0,39		Não realizado
Testes da hemostasia e outros					
Dímero-D em ng/mL, mediana (IQT)	1.481,5 (741,0 - 3.233,8)	1.084,0 (725,0 - 4.764,8)	0,85		Não realizado
TTPa, relação paciente/controle, mediana (IQT)	1,0 (0,9 - 1,1)	1,1 (1,1 - 1,4)	0,17	0,957	0,539
RNI, mediana (IQT)	1,1 (1,1 - 1,3)	1,2 (1,1 - 1,4)	0,19	1,740	0,291
Antitrombina em %, mediana (IQT)*	113,6 (81,2 - 136,8)	86,3 (71,4 - 105,9)	0,037	1,158	0,154
Fator V em %, mediana (IQT)*	229,7 (151,0 - 496,1)	97,9 (8,3 - 254,2)	0,04	0,022	0,166
Fator VII em %, mediana (IQT)*	249,6 (142,4 - 365,5)	96,9 (44,1 - 268,2)	0,025	6,933	0,126
Fator XI em %, mediana (IQT)*	138,3 (103,4 - 179,4)	100,3 (68,8 - 123,9)	0,004	1,302	0,041
Fator XII em %, mediana (IQT)*	121,1 (96,9 - 194,1)	105,9 (74,2 - 164,1)	0,36	1,174	0,376
Fator XIII em %, mediana (IQT)*	154,7 (62,7 - 207,1)	126,8 (101,2 - 164,8)	0,93	1,988	0,259
Protrombina em %, mediana (IQT)*	111,6 (86,9 - 134,5)	79,8 (61,8 - 107,9)	0,007	1,188	0,042

Legenda: COVID-19, *Coronavirus Disease 2019*; n, número de indivíduos; IQT, intervalo interquartil; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; RNI, Razão Normalizada Internacional; mm^3 , milímetro cúbico; ng, nanogramas; mL, mililitro. *Valor de referência: 70-130%. + Mann-Whitney. # ajustado para SOFA.

Não houve diferença, entre os grupos, nos valores de plaquetas, dímero-D, relação paciente/controle de TTPa, RNI, fator XII, fator XIII. Na análise univariada, o grupo de indivíduos com COVID-19 apresentou níveis maiores de antitrombina com mediana de 113,6% (IQT, 81,2-136,8) *versus* 86,3% (IQT, 71,4 - 105,9), $p=0,037$; fator V com mediana de 229,7% (IQT, 151,0 - 496,1) *versus* 97,9% (8,3 - 254,2), $p=0,04$; mediana de fator VII (IQT, 249,6% (IQT, 142,4 - 365,5) *versus* 96,9% (IQT, 44,1 - 268,2), $p=0,025$; mediana de fator XI de 138,3% (IQT, 103,4-179,4) *versus* 100,3% (IQT, 68,8 - 123,9), $p=0,004$ e mediana de protrombina de 111,6% (IQT, 86,9 - 134,5) *versus* 79,8% (IQT, 61,8 - 107,9), $p=0,007$ em comparação com o grupo de SRAG não COVID-19. Entretanto, após ajuste pelo SOFA, o grupo de indivíduos com COVID-19 apresentou mediana aumentada somente dos níveis de fator XI ($p = 0.041$) e protrombina ($p = 0.042$).

A Figura 6 apresenta os resultados das dosagens de antitrombina, protrombina e fatores V, VII, XI, XII e XIII descritos na Tabela 5, em formato de gráfico, por grupo analisado.



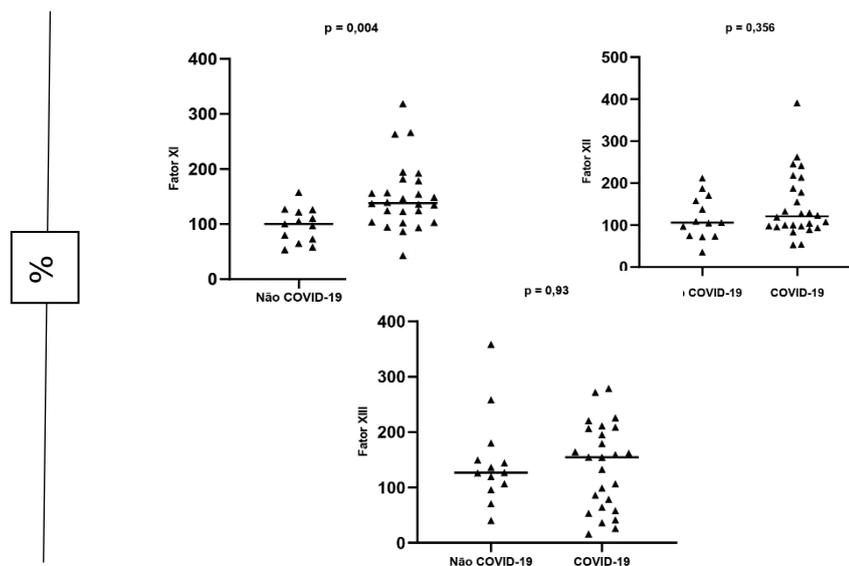


Figura 6. Representação dos valores de antitrombina, protrombina e fatores V, VII, XI, XII e XIII.

Cada ponto dos gráficos representa a média de duas dosagens do analito avaliado em cada indivíduo do estudo. As linhas contínuas representam a mediana dos resultados no grupo dos indivíduos analisados para cada analito. Comparação entre os grupos COVID-19 e não COVID-19 foi feita pelo teste Mann-Whitney. As diferenças foram consideradas significativas quando os valor-p < 0,05.

6.4. Correlação dos testes especiais da hemostasia dos participantes com COVID-19

Houve correlação muito forte entre os fatores V e VII da coagulação ($r = 0,923$, $p < 0,0001$), conforme demonstrado na Tabela 7 e na Figura 7. Não foi encontrada correlação, pelo menos, muito forte, entre os fatores II, XI, XII, XIII e antitrombina.

Tabela 7. Correlação dos testes de hemostasia entre participantes com COVID-19

Variáveis analisadas	Correlação	Valor-p*
Fator V e VII	0,923	<0,0001

Legenda: COVID-19, *Coronavirus Disease 2019*; *método de Spearman.

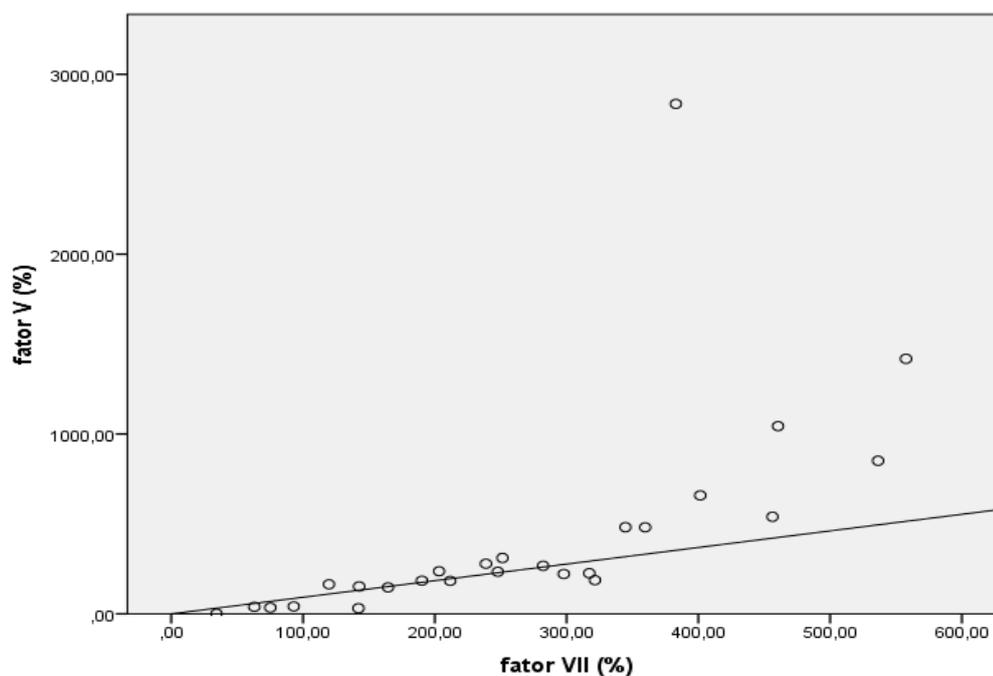


Figura 7. Representação da correlação dos valores de fatores V e VII dos indivíduos com COVID-19

Cada ponto do gráfico representa a média de duas dosagens do analito avaliado em cada indivíduo do estudo. A linha contínua representa a correlação de Spearman entre os valores avaliados ($r = 0,923$). Valor- $p < 0,0001$.

A Figura 7 mostra que existe uma correlação mais expressiva quando os níveis entre os fatores V e VII são inferiores a 300%.

7. Discussão

Indivíduos hospitalizados com COVID-19 apresentam risco aumentado de tromboembolismo (JIMÉNEZ *et al*, 2021; NOPP *et al*, 2020; THOLIN *et al*, 2021; PIERALLI *et al*, 2021; AL-SAMKARI *et al*, 2020; LODIGIANI *et al*, 2020; SALISBURY *et al*, 2020; LLITJOS *et al*, 2020), *al*, 2018; SCHMIDT *et al*, 2012; RIBEIRO *et al*, 2012; SMEETH *et al*, 2006; CORRALES-MEDINA *et al*, 2012). Neste estudo hipotetizamos que indivíduos com COVID-19 pudessem apresentar níveis de fatores da coagulação aumentados em comparação com os indivíduos com SRAG não COVID-19. Para tal, avaliamos alguns parâmetros da coagulação em 39 indivíduos que foram hospitalizados devido à SRAG, dos quais 26 tiveram o diagnóstico de COVID-19 e 13 tiveram outras causas de SRAG. Após análise pareada por sexo e idade, indivíduos com COVID-19 apresentaram valores mais elevados de antitrombina, fator V, VII, XI e protrombina em comparação com o grupo não COVID-19. Quando estes resultados foram ajustados pelo escore de gravidade SOFA, houve diferença entre os dois grupos somente dos níveis de fator XI e protrombina, que foram discretamente superiores nos participantes com COVID-19. Houve forte correlação entre os fatores V e VII nos indivíduos com COVID-19. Estes resultados sugerem que o aumento dos níveis dos fatores pró-coagulantes relacionam-se à maior gravidade da SRAG, independentemente de sua causa. Portanto, o estado trombótico da COVID-19 não parece estar associado a um aumento nos níveis dos fatores pró-coagulantes.

O mecanismo da hipercoagulabilidade na infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido objeto de extensa investigação (LOO, SPITTLE, NEWNHAM, 2021). Vários estudos sugerem que exista um aumento do FT, NETs e ativação celular (NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ *et al*, 2021; SEMERARO & COLUCCI, 2021). Este estímulo leva à ativação da via da coagulação, comprometimento da expressão de anticoagulantes naturais e da fibrinólise, promovendo o aumento da geração de trombina (SEMERARO & COLUCCI, 2021). Um estudo recente sugere que a infecção pelo SARS-CoV-2 promove a liberação de FT através da

ativação da esfingomielinase ácida (WANG *et al*, 2021). A esfingomielina promove uma inativação do FT com o fator VII na membrana plasmática. O SARS-CoV-2 promove a ativação da esfingomielinase ácida que hidrolisa a esfingomielina, permitindo a interação de FT, fator VII e fator X (WANG *et al*, 2021). Indivíduos com COVID-19 tem maiores níveis de plaquetas, granulócitos e microvesículas que expressam FT em relação a indivíduos saudáveis (CANZANO *et al*, 2021). As plaquetas de indivíduos com quadro grave de COVID-19 induzem a expressão de FT pelos monócitos por sinalização de p-selectina e integrina α_{IIb}/β_3 (HOTTZ *et al*, 2020). Tanto *pathogen-associated molecular patterns* quanto *damage-associated molecular patterns* estimulam a expressão de FT pelos monócitos e desencadeiam a liberação de NETs por neutrófilos (ITO, 2014). As NETs são capazes de ativar a via da coagulação, além de inativar o anticoagulante TFPI e fornecer uma base para ligação e agregação de plaquetas, todas promovendo a formação de trombos (ITO, 2014). Dessa forma, indivíduos com COVID-19 possuem uma tendência pró-coagulante.

No presente estudo, demonstrou-se altos níveis de atividade dos fatores V e VII nos indivíduos com COVID-19 em relação aos com SRAG não COVID-19 na análise univariada, além de correlação muito forte ($r = 0,923$) entre esses dois fatores nos indivíduos com COVID-19. No trabalho de BAUER *et al* (2021) foram avaliados indivíduos com suspeita de COVID-19 admitidos em um pronto-atendimento. Os pesquisaram encontraram maior atividade de fator V entre os indivíduos infectados por COVID-19 em relação aos que não estavam infectados [mediana 117% (IQT 105-132) *versus* 100% (IQT 84-108), $p=0,01$]. Ressalta-se que somente 91% dos indivíduos desse estudo necessitaram de internação hospitalar. O estudo de STEFELY *et al* (2020) demonstrou elevada atividade de fator V em indivíduos com COVID-19 grave em relação àqueles que não tinham a infecção. No mesmo estudo, foi evidenciado que indivíduos com COVID-19 e níveis de atividade de fator V $> 150\text{UI/dL}$ tiveram incidência aumentada de TVP e TEP que aqueles com atividade $< 150\text{UI/dL}$ (33% x 13%, $p=0,03$). VOICU *et al* (2020) avaliaram indivíduos hospitalizados em estado crítico por COVID-19, que apresentaram uma

elevação de fator V com mediana de 166% (IQT, 136-195; valor de referência = 70-130%), independente de terem sofrido ou não TEV. Os autores concluem que esta alteração decorre de ativação endotelial, uma vez que esse fator é armazenado nos corpúsculos de Weibel-Palade e nos grânulos alfa das plaquetas. Indivíduos hospitalizados em CTI devido à COVID-19 apresentaram níveis de fator V maiores em relação aos internados na enfermaria, isto é, mediana de 135,8% (IQT, 108,9-184,7) *versus* 108,9% (IQT, 92,2 - 132,5), $p=0,001$ (MARTÍN-ROJAS *et al*, 2020). O estudo de von MEIJENFELDT *et al* (2021) mostrou que a atividade de fator V é maior em indivíduos com COVID-19 em comparação com indivíduos saudáveis [mediana, 125% (IQT, 102–145) *versus* 107% (IQT, 84–124), $p=0,002$]. Essa atividade estava reduzida em indivíduos que faleceram dentro de 30 dias da admissão hospitalar em relação aos sobreviventes [mediana, 97% (IQT, 78-123) *versus* 126% (IQT, 61–183), $p=0,03$]. Já no trabalho de ZHANG *et al* (2020) demonstrou-se que indivíduos que faleceram em até 24 horas da coleta dos exames devido às complicações por COVID-19, em relação aos que sobreviveram mais de 72 horas da coleta dos exames, tiveram níveis menores de atividade de fatores V [mediana, 68% (IQT, 50-106,5) *versus* 160% (IQT, 100-193,25), $p=0,005$] e VII [mediana, 58% (IQT, 31-72,5) *versus* 98,5% (IQT, 77,25-107,25), $p=0,014$]. A conclusão do estudo foi que essas alterações podem refletir a ocorrência de dano endotelial grave e irreversível no grupo que faleceu em até 24 horas da coleta de exames. Nosso trabalho demonstrou-se elevação da atividade e alta correlação entre os fatores V e VII, nos indivíduos com COVID-19, à admissão no estudo, corroborando com a evidência de maior atividade da via de coagulação e lesão endotelial nesses indivíduos. Hipotetizamos que a liberação de FT, reportado por diversos autores na infecção por COVID-19 (HOTTZ *et al*, 2020; CANZANO *et al*, 2021; WANG *et al*, 2021) promove a ativação do fator VII, que, juntamente com as NETs, ativam a coagulação, além de inativar o anticoagulante *TFPI*, todas estas ações promovendo a formação de trombos (ITO, 2014). O aumento do fator VII estimularia a ativação do fator V.

No presente estudo, os indivíduos com COVID-19 apresentaram níveis de FXI maiores que os indivíduos com SRAG não COVID-19. Sabe-se que a deficiência de fator XI está relacionada a sangramentos leves a moderados (ASAKAI *et al*, 1991). Já a sua elevação pode aumentar o risco de eventos trombóticos venosos e arteriais (YANG *et al*, 2006; MEIJERS *et al*, 2020). No estudo de YANG *et al* (2006), evidenciou-se que a atividade do fator XI era maior em indivíduos que apresentaram AVEi [OR 5,3 (IC95% 1,2-24,1)] em relação ao grupo controle (hígidos). A elevação dos níveis de fator XI também associou-se ao aumento de incidência de TEV [OR 2,2 (IC95% 1,5 – 3,2)] em relação a indivíduos saudáveis (MEIJERS *et al*, 2020). No trabalho de MARTÍN-ROJAS *et al* (2020), não houve diferença de atividade de fator XI entre falecidos e sobreviventes da infecção do SARS-CoV-2, entre internados em CTI e em enfermaria, entre que tiveram ou não trombose, devido à hospitalização por COVID-19. No estudo de ZHANG *et al* (2020), não foi demonstrada diferença de atividade de fator XI entre indivíduos que faleceram de COVID-19 em até 24 horas da coleta do exame e aqueles que sobreviveram, pelo menos, 72 horas da coleta [mediana 54% (IQT 29,5-164,5) *versus* 98,5% (IQT 32,5-97,3), $p=0.50$]. No entanto, há um relato de caso de um indivíduo com COVID-19 que apresentou distúrbios hemorrágicos, devido à deficiência adquirida de fator XI, durante o quadro infeccioso (ANDREANI *et al*, 2020). Em nosso estudo, os níveis do fator XI nos participantes com COVID-19 mantiveram-se aumentados após o ajuste para a gravidade (escore SOFA) no grupo com SRAG COVID-19.

O presente estudo mostrou uma diferença dos níveis de protrombina entres os dois grupos avaliados, que se manteve após o ajuste com a gravidade (escore SOFA) sendo maior nos indivíduos com COVID-19. Não houve diferença de atividade de protrombina entre indivíduos saudáveis e infectados por COVID-19 [mediana 85% (IQT 82-97) *versus* 89% (IQT 76-99), $p=0,975$] nem entre indivíduos internados por complicações da COVID-19 em enfermaria e CTI [mediana 90% (76-100) *versus* 81% (73-89), $p=0,11$], segundo von MEIJENFELDT *et al* (2020). Já no trabalho de MARTIN-ROJAS *et al* (2020), a atividade da protrombina foi menor em indivíduos que faleceram por COVID-19 em

relação aos que sobreviveram à infecção [mediana 82,7% (IQT 75-94) *versus* 102,3% (89,4-110,9), $p < 0,001$]. No estudo de ZHANG *et al* (2020), não houve diferença de atividade da protrombina entre indivíduos que faleceram por COVID-19 em até 24 horas da coleta do exame e aqueles que sobreviveram, pelo menos, 72 horas dessa coleta [mediana 60% (IQT 26,5-69) *versus* 64% (IQT 52,5-72,3), $p = 0,391$]. VOICU *et al* (2020) não encontraram diferença de atividade de protrombina entre indivíduos hospitalizados em estado crítico por COVID-19 que tiveram ou não TEV [mediana 96% (IQT 87-106) *versus* 98% (IQT 83-107), $p = 0,2$]. Sabe-se que indivíduos com níveis séricos elevados de atividade de protrombina tem maior risco trombótico [OR 2,1 (IC95%: 1,5-3,1)] que aqueles com níveis mais baixos (POORT *et al*, 1996).

No presente estudo, os indivíduos com SRAG não COVID-19 apresentaram tendência a maiores taxas de internação em CTI e escores mais altos de SOFA e APACHE II, em relação aos com COVID-19. Isso sugere que indivíduos com SRAG não COVID-19 apresentavam maior gravidade do que aqueles hospitalizados por COVID-19. Este dado corrobora com aquele de TANG *et al* (2000), que, ao comparar indivíduos com SDRa provocada por H1N1 ou COVID-19, evidenciou escore SOFA menor naqueles infectados pelo SARS-CoV-2. A dosagem de lactato também corrobora esse resultado, uma vez que, no presente estudo, ela foi maior nos indivíduos com SRAG não COVID-19 em comparação com os com COVID-19. O lactato sérico é considerado um marcador de gravidade de doença (WEIL & AFIFI, 1970). Em situações críticas, mesmo uma pequena elevação do lactato sérico esteve associada à maior mortalidade (FULLER & DELLINGER, 2012).

Essa diferença na gravidade dos indivíduos avaliados poderia explicar também as medidas de antitrombina em cada grupo. A redução de níveis de antitrombina pode decorrer de diversas condições clínicas, incluindo o uso de heparina e por aumento de consumo, como CIVD, sepse e choque séptico (BUCUR *et al*, 1998). Durante períodos de intensa inflamação, os níveis da antitrombina podem estar reduzidos pelo comprometido da síntese do anticoagulante, bem como pelo aumento do consumo pela geração de trombina (LEVI & van der POLL, 2008). As

citocinas pró-inflamatórias também podem reduzir a síntese de glicosaminoglicanos na superfície endotelial, e, como eles atuam como cofatores “*heparin-like*”, há redução da atividade de antitrombina (LEVI & van der POLL, 2008). Dessa forma, espera-se que a atividade da antitrombina esteja reduzida naqueles indivíduos com quadros clínicos mais graves, que, neste estudo, foram os que tinham SRAG não COVID-19. Ressalta-se que 84,6% dos indivíduos com SRAG não COVID-19 estavam em uso de trombotoprofilaxia injetável com heparina, enquanto que 92,3% dos que tinham COVID-19 estavam em uso da medicação. Dessa forma, o uso de heparina profilática não parece ter influenciado os níveis de antitrombina encontrados nos grupos. No trabalho de MARTÍN-ROJAS *et al* (2020), a antitrombina dos indivíduos hospitalizados e falecidos por COVID-19 foi menor que nos hospitalizados e que sobreviveram à infecção [mediana 86% (IQT 69 -101,3%) *versus* 107% (IQT 93 - 118%), $p=0,008$]. Já no estudo de von MEIJENFELDT *et al* (2020), não foi encontrada diferença na atividade de antitrombina entre indivíduos infectados por COVID-19 e saudáveis [mediana 95% (IQT 84-106) *versus* 97% (IQT 96-104), $p=0,226$] e entre indivíduos internado por COVID-19 em enfermaria e CTI [mediana 96% (IQT 85-106) *versus* 90% (IQT 75-102), $p=0,238$]. VOICU *et al* também não evidenciaram diferença entre a atividade de antitrombina entre indivíduos internados em estado crítico por COVID-19 que tiveram ou não TEV [mediana 82% (IQT 75-98) *versus* 98% (IQT 78-117), $p=0,08$]. Também não houve diferença de atividade de antitrombina entre indivíduos com e sem COVID-19, segundo BAUER *et al* (2021) [mediana 100% (IQT 92-106) *versus* 96% (IQT 92-105), $p=0,49$]. A atividade de antitrombina foi menor em indivíduos hospitalizados por COVID-19 em relação a controles saudáveis, conforme o trabalho de HAN *et al* (2020) [média±desvio-padrão 85,46±14,43% *versus* 98,82±12,91%, $p=<0,001$].

Neste estudo não houve demonstração de diferença entre os níveis de atividade de fatores XII e XIII entre os participantes. O fator XII atua de forma independente do FT, sendo ativado por colágeno (van der MEIJDEN *et al*, 2009). Já o fator XIII promove a estabilização da fibrina, ao final da via da coagulação, atuando também de forma independente do

FT (VERSTEEG *et al*, 2013). No trabalho de MARTIN-ROJAS *et al* (2020), não houve diferença de atividade do fator XII entre os indivíduos hospitalizados por COVID-19 que tiveram ou não eventos trombóticos, entre aqueles que estavam internados em CTI ou enfermaria nem entre os sobreviventes à doença. Já no estudo de ZHANG *et al* (2020) não foi encontrada diferença na atividade do fator XII entre indivíduos que faleceram por COVID-19 em até 24 horas da coleta do exame e nem naqueles que sobreviveram por mais de três dias dessa coleta [mediana 45% (IQT 33-85) *versus* 56,5% (IQT 32,5-97,3), $p=0,687$]. Assim, os resultados destes estudos corroboram os nossos achados.

É importante mencionar algumas limitações deste estudo. Primeiro, o número amostral do nosso estudo foi pequeno e, portanto, não se pode excluir que alguma significância tenha ocorrido por chance. Entretanto, demonstramos diferenças entre os alguns fatores avaliados entre os grupos, que corroboram com os dados da literatura. Segundo, não foi possível avaliar os demais fatores de coagulação e anticoagulantes naturais. Terceiro, nós não realizamos uma dosagem dos fatores em diferentes *time-points* para avaliar o seu comportamento durante o curso da infecção. Quarto, não podemos afastar uma seleção dos participantes devido aos critérios de exclusão do estudo. Quinto, a presença de comorbidades foi autodeclarada, de modo que pode ter ocorrido subnotificação de alguma doença.

Em conclusão, nós demonstramos que os níveis de protrombina, fatores V, VII, XI e antitrombina encontram-se mais elevados nos indivíduos com COVID-19 em comparação com indivíduos com SRAG não-COVID-19 à admissão hospitalar. Entretanto, após ajuste pelo escore de SOFA, demonstrou-se pequena diferença entre os grupos somente na mediana dos níveis dos fatores XI e protrombina, que foram discretamente mais elevados nos participantes com COVID-19. Os níveis dos fatores V e VII apresentaram alta correlação nos indivíduos com COVID-19. Em conclusão, neste estudo, a gravidade (e não a causa) da SRAG parece ser o principal fator que leva ao aumento dos fatores pró-coagulantes. Assim, outros mecanismos parecem estar associados a maior tendência trombótica na COVID-19.

8. REFERÊNCIAS

ACKERMANN M, VERLEDEN SE, KUEHNEL M, *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. **N Engl J Med**, v.383(2): p.120-28, 2020.

AL-SAMKARI H, LEAF RSK, DZIK WH, *et al.* COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Blood**, v.136 (4): p.489-500, 2020.

AL-SAMKARI H, GUPTA S, LEAF RK, *et al.* Thrombosis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19. **Ann Intern Med**, v.174(5): p.622-32, 2021.

ALIKHAN R, BEDENIS R, COHEN AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). **Cochrane Database Syst Rev**, v.2014(5): p. 1-44, 2014.

ANDREANI G, USCELLO L, MONTARULI B, *et al.* Acquired Factor XI Deficiency during SARS-CoV-2 Infection: Not Only Thrombosis. **TH Open**, v.4(3): e233-e235, 2020.

ARDS DEFINITION TASK FORCE, RANIERI VM, RUBENFELD GD, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. **JAMA**, v.307(23): p.2526-33, 2012.

ASAKAI R, CHUNG DW, DAVIE EW, SELIGSOHN U. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. **N Engl J Med**, v.325(3): p.153-8, 1991.

ATTIA J, RAY JG, COOK DJ, *et al.* Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. **Arch Intern Med**, v.161: p.1268-79, 2001.

AZIZ M, FATIMA R, ASSALY R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. **J Med Virol**, v.92: p.2283-85, 2020.

AZHAR EI, EL-KAFRAWY SA, FARRAJ SA, *et al.* Evidence for Camel-to-Human Transmission of MERS Coronavirus. **N Engl J Med**, v.370: p.2499-2505, 2014.

BAJAJ V, GADI N, SPIHLMAN AP, *et al.* Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections?. **Front. Physiol.**, v. 11: p.1-23, 2021.

BAUER W, GALTUNG N, NEUWINGER N, *et al.* A Matter of Caution: Coagulation Parameters in COVID-19 Do Not Differ from Patients with Ruled-Out SARS-CoV-2 Infection in the Emergency Department. **TH Open**, v.5(1): e43-e55, 2021.

BEASLEY MB. The pathologist's approach to acute lung injury. *Arch Pathol Lab Med*, v.134(5): p.719-27, 2010.

BLANCO-MELO D, NILSSON-PAYANT BE, LIU WC, *et al.* Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*, v.181: p.1036-45, 2020.

BOILARD E, PARÉ G, ROUSSEAU M, *et al.* Influenza virus H1N1 activates platelets through FcγRIIA signaling and thrombin generation. *Blood*, v.123(18): p.2854-63, 2014.

BOWLES L, PLATTON S, YARTEY N, *et al.* Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, v.383(3): p.288-90, 2020.

BURKHARD-KOREN NM, HABERECKER M, MACCIO U, *et al.* Higher prevalence of pulmonary macrothrombi in SARS-CoV-2 than in influenza A: autopsy results from 'Spanish flu' 1918/1919 in Switzerland to Coronavirus disease 2019. *J Pathol Clin Res*, v.7(2): p.135-43, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 09 de agosto de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021. Ficha De Registro Individual - Casos De Síndrome Respiratória Aguda Grave Hospitalizado. Disponível em: https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/ae90fa8f-3e94-467e-a33f-94adbb66edf8/resource/54a46c6d-e0b5-40b7-8b74-85450d22ace3/download/ficha-srag-final-27.07.2020_final.pdf. Acesso em: 13 de junho de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Serviço de Vigilância Sanitária. Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas. Sistema de Informações sobre Mortalidade, 2020. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 09 de maio de 2021.

BUCUR SZ, LEVY JH, DESPOTIS GJ, *et al.* Uses of antithrombin III concentrate in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion*, v.38(5): p.481-98, 1998.

BUNCE PE, HIGH SM, NADJAFI M, *et al.* Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis*, v.52(2): p.e14-7, 2011.

CALLEGARI-JACQUES SM. **Bioestatística: Princípios e Aplicações**. 1ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2003.

CAMPBELL RA, HISADA Y, DENORME F, *et al.* Comparison of thecoagulopathies associated with COVID-19 and sepsis. **Res Pract Thromb Haemost**, v.5: p.1-7, 2021.

CANTUTI-CASTELVETRI L, OJHA R, PEDRO LD, *et al.* Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. **SCIENCE**, v.370(6518): p.856-60, 2020.

CANZANO P, BRAMBILLA M, PORRO B, *et al.* Platelet and Endothelial Activation as Potential Mechanisms Behind the Thrombotic Complications of COVID-19 Patients. **JACC Basic Transl Sci**, v.6(3): p.202-18, 2021.

CHAPIN JC, HAJJAR KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. **Blood Rev**, v.29(1): p.17-24, 2015.

CHAUDHARY R, GARG J, HOUGHTON DE, *et al.* Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. **Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes**, v.5(2): p.388-402, 2021.

CHEN N, ZHOU M, DONG X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, v.395(10223): p.507-13, 2020.

CHOPRA V, FLANDERS SA, O'MALLEY M, *et al.* Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. **Ann Intern Med**, v.174(4): p.576-78, 2021.

COHEN J. The immunopathogenesis of sepsis. **Nature**, v.420: p.885-91, 2002.

COOK D, CROWTHER M, MEADE M, *et al.* Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. **Crit Care Med**, v.33(7): p.1565-71, 2005.

CORRALES-MEDINA VF, MUSER DM, WELLS GA, *et al.* Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. **Circulation**, v.125(6): p.773-81, 2012.

CUI J, LI F, SHI ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nat Rev Microbiol**, v.17(3): p.181-92, 2019.

CUKER A, TSENG EK, NIEUWLAAT R, *et al.* American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. **Blood Adv**, v.5(3): p.872-88, 2021.

DARZI AJ, KARAM SG, CHARIDE R, *et al.* Prognostic factors for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. **Blood**, v.135 (20): p.1788-1810, 2020.

DAVIES NG, KLEPAC P, LIU Y, *et al.* Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. **Nat Med**, v.26: p.1205-11, 2020.

DESLANDES A, BERTI V, TANDJAOUI-LAMBOTTE Y, *et al.* SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55(6), 2020.

DING Y, WANG H, SHEN H, *et al.* The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. **J Pathol**, v.200: p.282-9, 2003.

ENGELMANN B, MASSBERG S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. **Nat Rev Immunol**, v.13: p.34-45, 2013.

FALCONE M, RUSSO A, CANGEMI R, *et al.* Lower mortality rate in elderly patients with community-onset pneumonia on treatment with aspirin. **J Am Heart Assoc**, v.4(1): p.1-9, 2015.

FANG X-Z, WANG Y-X, XU J-Q, *et al.* Immunothrombosis in Acute Respiratory Dysfunction of COVID-19. **Front. Immunol**, v.12: p.1-10, 2021.

FEHR AR, PERLMAN S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: MAIER H, BICKERTON E, BRITTON P. (Org.) **Coronaviruses. Methods in Molecular Biology**. New York: Humana Press, 2015. p.1-23.

FONGARO G, STOCO PH, SOUZA DSM, *et al.* The presence of SARS-CoV-2 RNA in human sewage in Santa Catarina, Brazil, November 2019. **Science of The Total Environment**, v.778: p.1-4, 2021.

FULLER BM, DELLINGER RP. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. **Curr Opin Crit Care**, v.18(3): p.267-72, 2012.

GANDO S, LEVI M, TOH CH. Disseminated intravascular coagulation. **Nat Rev Dis Primers**, v.2: p.1-16, 2016.

GEERTS W, COOK D, SELBY R, ETCHELLS E. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. **J Crit Care**, v.17(2): p.95-104, 2002.

GONZALEZ-OCHOA AJ, RAFFETTO JD, HERNÁNDEZ AG, *et al.* Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A

Randomized Controlled Trial. **Thromb Haemost**, v.121(7): p.944-54, 2021.

GOSHUA G, PINE AB, MEIZLISH ML, *et al*. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. **Lancet Haematol**, v.7(8): p.e575-e582, 2020.

GRIFFIN JH, ZLOKOVIC BV, MOSNIER LO. Activated protein C: biased for translation. **Blood**, v.125(19): p.2898-907, 2015.

GRIMNES G, ISAKSEN T, TICHELAAR YIGV, *et al*. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: Results from a population-based case-crossover study. **Res Pract Thromb Haemost**, v.2: p.85-92, 2018.

HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS ML, *et al*. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **J Pathol**, v.203(2): p.631-7, 2004.

HAN H, YANG L, LIU R, *et al*. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. **Clin Chem Lab Med**, v.58(7): p.1116-120, 2020.

HANSEN CH, MICHLMAYR D, GUBBELS SM, *et al*. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. **Lancet**, v.397: p.1204-12, 2021.

HARIRI LP, NORTH CM, SHIH AR, *et al*. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. **Chest**, v.159(1): p.73-84, 2021.

HARMS PW, SCHMIDT LA, SMITH LB, *et al*. Autopsy findings in eight patients with fatal H1N1 influenza. **Am J Clin Pathol**, v.134: p.27-35, 2010.

HARRIS CK, HUNG YP, NIELSEN GP, *et al*. Bone Marrow and Peripheral Blood Findings in Patients Infected by SARS-CoV-2. **Am J Clin Pathol**, v.155(5): p.627-37, 2021.

HARTENIAN E, NANDAKUMAR D, LARI A, *et al*. The molecular virology of coronaviruses. **Journal of Biological Chemistry**, v.295 (37): p.12910-34, 2020.

HE X, LAU EHY, WU P, *et al*. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. **Nat Med**, v.26(5): p.672-75, 2020.

HELMS J, TACQUARD C, SEVERAC F, *et al*; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for

Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. **Intensive Care Med**, v.46(6): p.1089-98, 2020.

HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v.181(2): p. 271-80, 2020.

HOFFMAN M, MONROE DM. A Cell-based Model of Hemostasis. **Thromb Haemost**, v.85: p.958-65, 2001.

HOTTZ ED, AZEVEDO-QUINTANILHA IG, PALHINHA L, *et al.* Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. **Blood**, v.136(11): p.1330-41, 2020.

HUANG C, HUANG L, WANG Y, *et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **Lancet**, v.397(10270): p.220-32, 2021.

HUANG C, WANG Y, LI X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v.395: p.497-506, 2020.

IBA T, LEVY JH, WARKENTIN TE, *et al.* Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. **J Thromb Haemost**, v.17(11): p.1989-94, 2019.

IDELL S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. **Crit Care Med**, v.31(4): p.S213-S20, 2003.

INSPIRATION Investigators, SADEGHIPOUR P, TALASAZ AH, *et al.* Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v.325(16): p.1620-30, 2021.

ITO T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. **J Intensive Care**, v.2(1): p.1-9, 2014.

JHA AK, LARIZGOITIA I, AUDERA-LOPEZ C, *et al.* The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies. **BMJ Qual Saf**, v.22(10): p.809-15, 2013.

JIMÉNEZ D, GARCÍA-SANCHEZ A, RALI P, *et al.* Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: A

Systematic Review and Meta-analysis. **CHEST**, v.159(3): p.1182-96, 2021.

JIN X, DUAN Y, BAO T, *et al.* The values of coagulation function in COVID-19 patients. **PLoS ONE**, v.15(10): p.e0241329, 2020.

JOHNS HOPKINS CORONAVIRUS RESOURCE CENTER. John Hopkins, 2021. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 08 de agosto de 2021.

JOHNSON ED, SCHELL JC, RODGERS GM. The D-dimer assay. **Am J Hematol**, v.94(7): p.833-39, 2019.

LA ROSA G, MANCINI P, FERRARO GB, *et al.* SARS-CoV-2 has been circulating in northern Italy since December 2019: Evidence from environmental monitoring. **Science of The Total Environment**, v.750: p.1-8, 2021.

LAUER SA, GRANTZ KH, BI Q, *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Ann Intern Med**, v.172(9): p.577-82, 2020.

LAX SF, SKOK K, ZECHNER P, *et al.* Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results from a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. **Ann Intern Med**, v.173: p.350-61, 2020.

LÊ VB, SCHNEIDER JG, BOERGELING Y, *et al.* Platelet activation and aggregation promote lung inflammation and influenza virus pathogenesis. **Am J Respir Crit Care Med**, v.191(7): p.804-19, 2015.

LEE TH, JUNHAO LIN R, LIN RTP, *et al.* Testing for SARS-CoV-2: Can We Stop at 2?. **Clin Infect Dis**, v.71(16): p.2246-2248, 2020.

LEENTJENS J, VAN HAAPS TF, WESSELS PF, *et al.* COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents - lessons after 1 year. **The Lancet Haematology**, v.0 (0): p.1-10, 2021.

LEMOS ACB, do ESPÍRITO SANTO DA, SALVETTI MC, *et al.* Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). **Thromb Res**, v.196: p.359-66, 2020.

LETIZIA AG, GE Y, VANGETI S, *et al.* SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. **Lancet Respir Med**, v.0(0): p.1-9, 2021.

LEVI M, van der POLL T. The role of natural anticoagulants in the pathogenesis and management of systemic activation of coagulation and

inflammation in critically ill patients. **Semin Thromb Hemost**, v.34(5): p.459-68, 2008.

LI X, GIORGI EE, MARICHANNEGOWDA MH, *et al.* Emergence of SARS-CoV-2 through recombination and strong purifying selection. **Sci Adv**, v.6(27): 1-11, 2020.

LI W, SHI Z, YU M, *et al.* Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. **SCIENCE**, v. 310: p.676-79, 2005.

LI W, SU YY, ZHI SS, *et al.* Virus shedding dynamics in asymptomatic and mildly symptomatic patients infected with SARS-CoV-2. **Clinical Microbiology and Infection**, v.26(11): p.1556.e1-1556.e6, 2020.

LI J, WANG H, YIN P, *et al.* Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. **J Thromb Haemost**, v.19: p.1038-48, 2021.

LIU Y, DU X, CHEN J, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of Infection**, v.81(1): e6 - e12, 2020.

LIU P, JIANG J-Z, WAN X-F, *et al.* Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? **PLoS Pathog**, v.16(5):1-13, 2020.

LLITJOS J-F, LECLERC M, CHOCHOIS C, *et al.* High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. **J Thromb Haemost**, v.18: p.1743-46, 2020.

LODIGIANI C, IAPICHINO G, CARENZO L, *et al.* Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. **Thromb Res**, v.191: p.9-14, 2020.

LONG QX, TANG XJ, SHI QL, *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. **Nat Med**, v.26: p.1200-04, 2020.

LOO J, SPITTLE DA, NEWNHAM M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. **Thorax**, v.76(4): p.412-20, 2021.

LOPES RD, de BARROS E SILVA PGM, FURTADO RHM, *et al.* Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. **Lancet**, v.397(10291): p.2253-63, 2021.

LOPEZ-DELGADO JC, ROVIRA A, ESTEVE F, *et al.* Thrombocytopenia as a mortality risk factor in acute respiratory failure in H1N1 influenza. **Swiss Med Wkly**, v.143: p.1-6, 2013.

LU R, ZHAO X, LI J, *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, v.395: p.565-574, 2020.

LUCAS C, WONG P, KLEIN J, *et al.* Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. **Nature**, v.584: p.463-69, 2020.

KAPLAN D, CASPER TC, ELLIOTT CG, *et al.* VTE Incidence and Risk Factors in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. **Chest**, v.148(5): p.1224-30, 2015.

KELLER TT, van der SLUIJS KF, de KRUIF MD, *et al.* Effects on coagulation and fibrinolysis induced by influenza in mice with a reduced capacity to generate activated protein C and a deficiency in plasminogen activator inhibitor type 1. **Circ Res**, v.99(11): p.1261-9, 2006.

KEVADIYA BD, MACHHI J, HERSKOVITZ J, *et al.* Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. **Nat. Mater**, v.20: p.593-605, 2021.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) ACUTE KIDNEY INJURY WORK GROUP. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney inter**, Suppl.2: p.1-138, 2012.

KINASEWITZ GT, YAN SB, BASSON B, *et al.* Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. **Crit Care**, v.8(2): p.R82-R90, 2004.

KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE. APACHE II: a severity of disease classification system. **Crit Care Med**, v.13(10): p.818-29, 1985.

MCINTOSH K. Coronaviruses: A Comparative Review. In: ARBER W. *et al.* (org) **Current Topics in Microbiology and Immunology / Ergebnisse der Mikrobiologie und Immunitätsforschung. Current Topics in Microbiology and Immunology / Ergebnisse der Mikrobiologie und Immunitätsforschung.** Berlin: Springer, 1974. p.86-119.

MAO L, JIN H, WANG M, *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol**, p.77(6): p.683-90, 2020.

MARTÍN-ROJAS RM, PÉREZ-RUS G, DELGADO-PINOS VE, *et al.* COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system. **Eur J Haematol**, V.105: p.741–50, 2020.

MEHIC D, COLLING M, PABINGER I, GEBHART J. Natural anticoagulants: A missing link in mild to moderate bleeding tendencies. *Haemophilia*: p.1-9, 2021.

MEI F, FAN J, YUAN J, *et al.* Comparison of venous thromboembolism risks between COVID-19 pneumonia and community-acquired pneumonia patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.40: p.2332-7, 2020.

MEIJERS JC, TEKELENBURG WL, BOUMA BN, *et al.* High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med*, v.342(10): p.696-701, 2000.

MEIZLISH ML, GOSHUA G, LIU Y, *et al.* Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol*, v.96(4): p.471-79, 2021.

MEMISH ZA, MISHRA N, OLIVAL KJ, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*, v.19(11): p.1819-23, 2013.

MILBRANDT EB, READE MC, LEE M, *et al.* Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med*, v.15(11-12): p.438-45, 2009.

MIRSADRAEE S, GOROG DA, MAHON CF, *et al.* Prevalence of Thrombotic Complications in ICU-Treated Patients with Coronavirus Disease 2019 Detected with Systematic CT Scanning. *Crit Care Med*, v.49(5): p.804-15, 2021.

MONROE DM, HOFFMAN M. What Does It Take to Make the Perfect Clot?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.26: p.41-48, 2006.

MOUHAT B, BESUTTI M, BOUILLER K, *et al.* Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J*, v.56: p.1-11, 2020.

MULCHANDANI R, LYNDOH T, KAKKAR AK. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*, v.51(1): p.1-21, 2021.

MUSCEDERE JG, HEYLAND DK, COOK D. Venous thromboembolism in critical illness in a community intensive care unit. *J Crit Care*, v.22(4): p.285-9, 2007.

MUUS C, LUECKEN MD, ERASLAN G, *et al.* Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. *Nat Med*, v.27: p.546-59, 2021.

NÆSS IA, CHRISTIANSEN SC, ROMUNDSTAD P, *et al.* Incidence and mortality of venousthrombosis: a population-based study. **J Thromb Haemost**, v.5: p.692-9, 2007.

NASSERIE T, HITTLE M, GOODMAN SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. **JAMA Netw Open**, v.4(5): p.1-19, 2021.

NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ P, GRYWALSKA E, HRYNKIEWICZ R, *et al.* Interplay between Neutrophils, NETs and T-Cells in SARS-CoV-2 Infection-A Missing Piece of the Puzzle in the COVID-19 Pathogenesis?. **Cells**, v.10(7): p.1-19, 2021.

NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acesso em 02 de maio de 2021.

NOPP S, MOIK F, JILMA B, *et al.* Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Res Pract Thromb Haemost**, v.4(7): p.1178-91, 2020.

OBI AT, TIGNANELLI CJ, JACOBS BN, *et al.* Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. **J Vasc Surg Venous Lymphat Disord**, v.7(3): p.317-24, 2018.

ONG SWX, TAN YK, CHIA PY, *et al.* Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. **JAMA**, v.323(16): p.1610–12, 2020.

OOI MWX, RAJAI A, PATEL R, *et al.* Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography - Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer. **Eur J Radiol**, v.132: p.1-7, 2020.

ORAN DP, TOPOL EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. **Ann Intern Med**, v.174(5): p.655-62, 2021.

OSUCHOWSKI MF, WINKLER MS, SKIRECKI T, *et al.* The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. **Lancet Respir Med**, v.0(0): p.1-20, 2021.

PAPAYANNOPOULOS V, METZLER KD, HAKKIM A, ZYCHLINSKY A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. **J Cell Biol**, v.191(3): p.677-91, 2010.

PANIGADA M, BOTTINO N, TAGLIABUE P, *et al.* Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography

findings and other parameters of hemostasis. **J Thromb Haemost**, v.18(7): p.1738-42, 2020.

PAZ RIOS LH, MINGA I, KWAK E, *et al.* Prognostic Value of Venous Thromboembolism Risk Assessment Models in Patients with Severe COVID-19. **TH Open**, v.5(2): e211-19, 2021.

PEREPU US, CHAMBERS I, WAHAB A, *et al.* Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. **J Thromb Haemost**, v.0: p.1-10, 2021.

PIERALLI F, POMERO F, GIAMPIERI M, *et al.* Incidence of deep vein thrombosis through an ultrasound surveillance protocol in patients with COVID-19 pneumonia in non-ICU setting: A multicenter prospective study. **PLoS One**, v.16(5): p.1-11, 2021.

PIROTH L, COTTENET J, MARIET AS, *et al.* Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. **Lancet Respir Med**, v.9(3): p.251-59, 2021.

POLAK SB, VAN GOOL IC, COHEN D, *et al.* A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. **Mod Pathol**, v.33: p.2128-38, 2020.

POLIMENI A, LEO I, SPACCAROTELLA C, *et al.* Differences in coagulopathy indices in patients with severe versus non-severe COVID-19: a meta-analysis of 35 studies and 6427 patients. **Sci Rep**, v.11(1): p.1-10, 2021.

POORT SR, ROSENDAAL FR, REITSMA PH, BERTINA RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. **Blood**, v.88(10): p.3698-703, 1996.

PREVITALI E, BUCCIARELLI P, PASSAMONTI SM, MARTINELLI I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. **Blood Transfus**, v.9(2): p.120-38, 2011.

RAMIREZ GA, CALVISI SL, DE LORENZO R, *et al.* A novel evidence-based algorithm to predict thromboembolism in patients with COVID-19: preliminary data from a single-centre cohort. **Minerva Med**, jun 11: p.1-26, 2021.

RANUCCI M, BALLOTTA A, DI DEDDA U, *et al.* The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. **J Thromb Haemost**, v.18(7): p.1747-51, 2020.

RAPKIEWICZ AV, MAI X, CARSONS SE, *et al.* Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. ***EClinicalMedicine***, v.24: p.1-9, 2020.

RASHIDI F, BARCO S, KAMANGAR F, *et al.* Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: Prospective results from a multi-center study. ***Thromb Res***, v.198: p.135-138, 2021.

RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. ***Lancet***, v.397(10285): p.1637-45, 2021.

REMAP-CAP INVESTIGATORS; ACTIV-4A INVESTIGATORS; ATTACC INVESTIGATORS, *et al.* Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. ***N Engl J Med***: p.1-13, 2021.

REMAP-CAP INVESTIGATORS; ACTIV-4A INVESTIGATORS; ATTACC INVESTIGATORS, *et al.* Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. ***N Engl J Med***: p.1-13, 2021.

REN LL, WANG YM, WU ZQ, *et al.* Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. ***Chin Med J***, v.133(9): p.1015-24, 2020.

RENTSCH CT, BECKMAN JA, TOMLINSON L, *et al.* Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. ***BMJ***, v.372: p.1-13, 2021.

RIBEIRO DD, LIJFERING WM, VAN HYLCKAMA Vlieg A, *et al.* Pneumonia and risk of venous thrombosis: results from the MEGA study. ***J Thromb Haemost***, v.10(6): p.1179-82, 2012.

de la RICA R, BORGES M, GONZALEZ-FREIRE M. COVID-19: In the Eye of the Cytokine Storm. ***Front Immunol***, v.11: p.1-11, 2020.

ROBERTS LN, WHYTE MB, GEORGIU L, *et al.* Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. ***Blood***, v.136(11): p.1347-50, 2020.

RONDINA MT, BREWSTER B, GRISSOM CK, *et al.* In vivo platelet activation in critically ill patients with primary 2009 influenza A(H1N1). ***Chest***, v.141(6): v.1490-95, 2012.

SALISBURY R, IOTCHKOVA V, JAAFAR S, *et al.* Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up. ***Blood Adv***, p.4(24): p.6230-39, 2020.

SAMAMA MM. An Epidemiologic Study of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Medical Outpatients: The Sirius Study. **Arch Intern Med**, v.160(22): p.3415-20, 2000.

SAMAMA MM, COHEN AT, DARMON JY, *et al.* A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. **N Engl J Med**, v.341(11): p.793-800, 1999.

SCHMIDT M, HORVATH-PUHO E, THOMSEN RW, *et al.* Acute infections and venous thromboembolism. **J Intern Med**, v.271(6): p.608-18, 2012.

SCHULTZE JL, ASCHENBRENNER AC. COVID-19 and the human innate immune system. **Cell**, v.184(7): p.1671-92, 2021.

SEMERARO N, COLUCCI M. The Prothrombotic State Associated with SARS-CoV-2 Infection: Pathophysiological Aspects. **Mediterr J Hematol Infect Dis**, v.13(1): p.1-17, 2021.

SHAH W, HILLMAN T, PLAYFORD ED, *et al.* Managing the long-term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. **BMJ**, v.372(136): p.1-4, 2021.

SIDDIQI HK, MEHRA MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v.39(5): p.405 – 7, 2020.

SMEETH L, COOK C, THOMAS S, *et al.* Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. **Lancet**, v.367 (9516): p.1075-79, 2006.

SMILOWITZ NR, SUBASHCHANDRAN V, YURIDITSKY E, *et al.* Thrombosis in hospitalized patients with viral respiratory infections versus COVID-19. **American Heart Journal**, v.231: p.93-5, 2021.

SONG HD, TU CC, ZHANG GW, *et al.* Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.102(7): p.2430-5, 2005.

SPYROPOULOS AC, LEVY JH, AGENO W, *et al.* Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. **J Thromb Haemost**, v.18(8): p.1859-65, 2020.

STEFELY JA, CHRISTENSEN BB, GOGAKOS T, *et al.* Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. **Am J Hematol**, v.95(12): p.1522-30, 2020.

SUNGNAKW, HUANG N, BÉCAVI C, *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature Medicine**, v.26: p.681-87, 2020.

TADLOCK MD, CHOULIARAS K, KENNEDY M, *et al.* The origin of fatal pulmonary emboli: a postmortem analysis of 500 deaths from pulmonary embolism in trauma, surgical, and medical patients. **Am J Surg**, v.209(6): p.959-68, 2015.

TANG X, DU RH, WANG R, *et al.* Comparison of Hospitalized Patients with ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. **Chest**, v.158(1): p.195-205, 2020.

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**, v.18(4): p.844-47, 2020.

TAUBENBERGER JK, MORENS DM. The pathology of influenza virus infections. **Annu Rev Pathol**, v.3: p.499-522, 2008.

TAY MZ, POH CM, RÉNIA L, *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nat Rev Immunol**, v.20(6): p.363-74, 2020.

TAYLOR FB, TOH CH, HOOTS WK, *et al.* Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. **Thromb Haemost**, v.86: p.1327-30, 2001.

TEO AKJ, CHOUDHURY Y, TAN IB, *et al.* Saliva is more sensitive than nasopharyngeal or nasal swabs for diagnosis of asymptomatic and mild COVID-19 infection. **Sci Rep**, v.11(1): p.3134, 2021.

THACHIL J, CUSHMAN M, SRIVASTAVA A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. **Res Pract Thromb Haemost**, v.4(5): p.731-36, 2020.

THERMOFISHER SCIENTIFIC, 2021. Luminex Assays. Disponível em: <https://www.thermofisher.com/br/en/home/life-science/antibodies/immunoassays/procartaplex-assays-luminex.html>. Acesso em: 31 jul. 2021.

THOLIN B, GHANIMA W, EINVIK G, *et al.* Incidence of thrombotic complications in hospitalised and non-hospitalised patients after COVID-19 diagnosis. **Br J Haematol**, 2021.

van der MEIJDEN PE, MUNNIX IC, AUGER JM, *et al.* Dual role of collagen in factor XII-dependent thrombus formation. **Blood**, p.114(4): p.881-90, 2009.

van WISSEN M, KELLER TT, RONKES B, *et al.* Influenza infection and risk of acute pulmonary embolism. ***Thrombosis J***, v.5(16): p.1-5, 2007.

VERAS FP, PONTELLI MC, SILVA CM, *et al.* SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. ***J Exp Med***, v.217(12), 2020.

VERSTEEG HH, HEEMSKERK JWM, LEVI M, *et al.* New Fundamentals in Hemostasis. ***Physiol Ver***, v.93: p.327-58, 2013.

VINCENT JL, MORENO R, TAKALA J, *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. ***Intensive Care Med***, v.22(7): p.707-10, 1996

VISSEREN FL, BOUWMAN JJ, BOUTER KP, *et al.* Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. ***Thromb Haemost***, v.84(2): p.319-24, 2000.

VIRANI SS, ALONSO A, BENJAMIN EJ, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. ***Circulation***, v.141: p.e139–e596, 2020.

VOICU S, DELRUE M, CHOUSTERMAN BG, *et al.* Imbalance between procoagulant factors and natural coagulation inhibitors contributes to hypercoagulability in the critically ill COVID-19 patient: clinical implications. ***Eur Rev Med Pharmacol Sci***, v.24(17): p.9161-68, 2020.

von MEIJENFELDT FA, HAVERVALL S, ADELMEIJER J, *et al.* Prothrombotic changes in patients with COVID-19 are associated with disease severity and mortality. ***Res Pract Thromb Haemost***, v.5(1): p.132-41, 2020.

von MEIJENFELDT FA, HAVERVALL S, ADELMEIJER J, *et al.* Elevated factor V activity and antigen levels in patients with Covid-19 are related to disease severity and 30-day mortality. ***Am J Hematol***, v.96(4): E98-100, 2021.

WALLS AC, PARK YJ, TORTORICI MA, *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. ***Cell***, v.181(2): p.281-92, 2020.

WANG J, PENDURTHI UR, YI G, RAO LVM. SARS-CoV-2 infection induces the activation of tissue factor-mediated coagulation by activation of acid sphingomyelinase. ***Blood***, v.138(4): p.344-9, 2021.

WEBB BJ, PELTAN ID, JENSEN P, *et al.* Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. **Lancet Rheumatol**, v.2(12): p.754-63, 2020.

WEIL MH, AFIFI AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). **Circulation**, v.41(6): p.989-1001, 1970.

WEISS SR, NAVAS-MARTIN S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.69(4): p. 635-64, 2005.

WEISS A, JELLINGSØ M, SOMMER MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **EBioMedicine**, v.58: p.1-12, 2020.

WHITE RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. **Circulation**, v.107: p.4-8, 2003.

WHO. COVID-19 Clinical management: Living guidance. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. Acesso em 02 de maio de 2021.

WHO. Looking back at a year that changed the world: WHO's response to COVID-19. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/looking-back-at-a-year-that-changed-the-world-who-s-response-to-covid-19>. Acesso em 06 de maio de 2021.

WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Disponível: <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>. Acesso em 09 de maio de 2021.

WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Acesso em 02 de maio de 2021.

WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Scientific brief, 9 July 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333114>. Acesso em: 01 de maio de 2021.

WHO. MERS situation update. Geneva: World Health Organization, 2019. Disponível em: <https://applications.emro.who.int/docs/EMROPub-MERS-SEP-2019-EN.pdf?ua=1&ua=1>. Acesso em 09 de maio de 2021.

WHO. Case definition Updated in Public health surveillance for COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2. Acesso em 19 de maio de 2021.

WHO. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 Interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>. Acesso em 18 de maio de 2021.

WHO. World Health Organization, 2020. 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). Acesso em: 01 de maio de 2021.

WHO. World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/origins-of-the-virus>. Acesso em: 06 de maio de 2021.

WICHMANN D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*, v.173(12): p.268-281, 2020.

WILLIAMSON EJ, WALKER AJ, BHASKARAN K, *et al*. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, v.584(7821): p.430-36, 2020.

WILASRUSMEE C, KIRANANTAWAT K, HORSIRIMANONT S, *et al*. Deep venous thrombosis in surgical intensive care unit: prevalence and risk factors. *Asian J Surg*, v.32(2): p.85-8, 2009.

WIWANITKIT V. Hemostatic disorders in bird flu infection. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, v.19(1): p.5-6, 2008.

WÖLFEL R, CORMAN VM, GUGGEMOS W, *et al*. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, v.581: p.465-69, 2020.

YANG DT, FLANDERS MM, KIM H, RODGERS GM. Elevated factor XI activity levels are associated with an increased odds ratio for cerebrovascular events. *Am J Clin Pathol*, v.126(3): p.411-5, 2006.

YANG Y, TANG H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cell Mol Immunol*, v.13(4): p.432-42, 2016.

YANG X, YANG Q, WANG Y, *et al.* Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. **J Thromb Haemost**, v.18: p.1469-72, 2020.

XIAO K, ZHAI J, FENG Y, *et al.* Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. **Nature**, v.583: p.286-89, 2020.

XIE Y, BOWE B, MADDUKURI G, *et al.* Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. **BMJ**, v.371: p.1-12, 2020.

ZHANG Y, CAO W, JIANG W, *et al.* Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. **J Thromb Thrombolysis**, v.50(3): p.580-86, 2020.

ZHANG L, YAN X, FAN Q, *et al.* D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. **J Thromb Haemost**, v.18(6): p.1324-29, 2020.

ZHOU P, YANG XL, WANG XG, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v.579(7798): p.270-73, 2020.

ZHOU F, YU T, DU R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v.395(10229): p.1054-62, 2020.

ZOU X, CHEN K, ZOU J, *et al.* Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Front. Med.**, v.14(2): p.185-92, 2020.

ZHU J, ZHONG Z, LI H, *et al.* CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. **J Med Virol**, v.92(7): p.891-902, 2020.

ZHU N, ZHANG D, WANG W, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**, v.382: p.727-33, 2020.

ANEXO A – SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

O SOFA foi utilizado conforme a classificação original, tendo o ponto de corte de 2 como estratificação de prognóstico (VINCENT *et al*, 1996). Esse escore apresenta como critérios a relação PaO₂/FiO₂ em milímetros de mercúrio, plaquetometria em $\times 10^3$ por microlitro, escala de coma de Glasgow em pontos, bilirrubinas totais em miligramas por decilitros, pressão arterial média em milímetros de mercúrio ou uso de agentes vasoativos, creatinina sérica em miligramas por decilitros, tipo de uso de oxigênio suplementar. Os pontos obtidos em cada critério são somados e o resultado é avaliado em uma tabela já previamente definida para avaliação de prognóstico (VINCENT *et al*, 1996).

Tabela de pontuação do escore SOFA

Variável	Pontuação
PaO₂/FiO₂, mmHg	
≥ 400	0
300 - 399	1
200 - 299	2
≤ 199 e sem ventilação mecânica	2
100 - 199 e com ventilação mecânica	3
< 100 e com ventilação mecânica	4
Plaquetas, $\times 10^3/\mu\text{L}$	
≥ 150	0
100 - 149	1
50 - 99	2
20 - 49	3
< 20	4
Escala de coma de Glasgow	
15	0
13 - 14	1
10 - 12	2
6 - 9	3
< 6	4
Bilirrubinas totais, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	
<1,2 (< 20)	0
1,2 - 1,9 (20 - 32)	1
2,0 - 5,9 (33 - 101)	2
6,0 - 11,9 (102 - 204)	3
≥12,0 (> 204)	4
Pressão arterial média ou administração de agentes vasoativos (mcg/kg/min)	
Sem hipotensão	0

Pressão arterial média < 70 mmHg	1
Dopamina ≤ 5 ou Dobutamina (qualquer dose)	2
Dopamina > 5 ou Epinefrina ≤ 0,1 ou Noradrenalina ≤ 0,1	3
Dopamina >15 ou Epinefrina > 0,1 ou Noradrenalina > 0,1	4
Creatinina, mg/dL (μmol/L) (or débito urinário)	
< 1,2 (< 110)	0
1,2 - 1,9 (110 - 170)	1
2,0 - 3,4 (171 - 299)	2
3,5 - 4,9 (300 - 440) ou débito urinário < 500 mL/dia	3
≥ 5,0 (> 440) ou débito urinário < 200 mL/dia	4

Legenda: PaO₂, Pressão parcial de oxigênio arterial; FiO₂, Fração de oxigênio inspirado; mmHg, milímetros de mercúrio; mcg, microgramas; kg, quilogramas; min, minuto; mg, miligramas; dL, decilitros; μmol, micromol; L, litros; mL, mililitros; μL, microlitros; SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment*.

Tabela de mortalidade estratificada pela média da pontuação do escore SOFA

Média do escore SOFA (em pontos)	Mortalidade (%)
0 – 1,0	1,2
1,1 – 2,0	5,4
2,1 – 3,0	20,0
3,1 – 4,0	36,1
4,1 – 5,0	73,1
> 5,1	84,4

Legenda: SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment*.

ANEXO B – APACHE-II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*

O APACHE II foi usado como escore de predição de mortalidade do indivíduo, conforme a estratificação original (KNAUS *et al*, 1985). O resultado apresentado foi calculado nas primeiras 24 horas de admissão hospitalar do indivíduo. Os critérios utilizados são idade em anos, história prévia de insuficiência orgânica grave ou imunossupressão, temperatura retal em graus Celsius, pressão arterial média em milímetros de mercúrio, frequência cardíaca em batimentos por minuto, frequência respiratória em excursões por minuto, taxa de oxigenação, pH arterial, sódio sérico em milimol por litro, potássio sérico em milimol por litro, creatinina sérica em miligrama por 100 mililitros, hematócrito em %, global de leucócitos em milímetros cúbicos, escala de coma de Glasgow em pontos. Os valores de cada critério são somados e o resultado é avaliado em estratificação pré-definida demonstrando as taxas de mortalidades, conforme o tipo de paciente avaliado (cirúrgico ou clínico) (KNAUS *et al*, 1985).

Tabela de pontuação do Escore APACHE II

Critério	Pontuação
Idade, em anos	
≤ 44	0
45 - 54	2
55 - 64	3
65 - 74	5
> 74	6
História de insuficiência orgânica grave ou imunossupressão	
Sim e paciente não cirúrgico ou pós cirurgia de emergência	5
Sim e paciente pós cirurgia eletiva	2
Não	0
Temperatura retal, °C	
≥ 41	4
39 a < 41	3
38,5 a < 39	1
36 a < 38,5	0
34 a < 36	1
32 a < 34	2
30 a < 32	3
< 30	4

Pressão arterial média, mmHg	
> 159	4
> 129 - 159	3
> 109 - 129	2
> 69 - 109	0
> 49-69	2
≤ 49	4
Frequência cardíaca, batimentos por minuto	
≥180	4
140 a <180	3
110 a <140	2
70 a <110	0
55 a <70	2
40 a <55	3
<40	4
Frequência respiratória, incursões por minuto	
≥50	4
35 a <50	3
25 a <35	1
12 a <25	0
10 a <12	1
6 a <10	2
<6	4
Oxigenação, em %	
PaO ₂ = 61-70	1
PaO ₂ = 55-60	3
PaO ₂ <55	4
pH arterial	
≥7,70	4
7,60 a < 7,70	3
7,50 a < 7,60	1
7,33 a < 7,50	0
7,25 a < 7,33	2
7,15 a < 7,25	3
< 7,15	4
Sódio sérico, mmol/L	
≥ 180	4
160 a < 180	3
155 a < 160	2
150 a < 155	1
130 a < 150	0
120 a < 130	2
111 a < 120	3
< 111	4

Potássio sérico, mmol/L	
≥ 7,0	4
6,0 a < 7,0	3
5,5 a < 6,0	1
3,5 a < 5,5	0
3,0 a < 3,5	1
2,5 a < 3,0	2
< 2,5	4
Creatinina sérica, mg/100mL	
≥ 3,5 e IRA*	8
2,0 a < 3,5 e IRA*	6
≥ 3,5 e IRC#	4
1,5 a < 2,0 e IRA*	4
2,0 a < 3,5 e IRC	3
1,5 a < 2,0 e IRC	2
0,6 a < 1,5	0
< 0,6	2
Hematócrito, %	
≥ 60	4
50 a < 60	2
46 a < 50	1
30 a < 46	0
20 a < 30	2
< 20	4
Global de leucócitos, total/mm³, por x10³	
≥ 40	4
20 a < 40	2
15 a < 20	1
3 a < 15	0
1 a < 3	2
<1	4
Escala de coma de Glasgow, em pontos	
pontuação	15 - [pontuação]

Legenda: mm³, milímetros cúbicos; IRA, insuficiência renal aguda; IRC, insuficiência renal crônica; mg, miligramas; mL, mililitros; mmol, milimol; mmHg, milímetros de mercúrio; APACHE-II, *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*.

Tabela de risco de mortalidade estratificado pela pontuação do APACHE II e tipo de internação

Pontuação no escore (em pontos)	Não cirúrgico (%)	Pós cirúrgico (%)
0 - 4	4	1
5 - 9	8	3
10 - 14	15	7
15 - 19	25	12
20 - 24	40	30
25 - 29	55	35
30 - 34	73	73
> 34	85	88

Legenda: APACHE-II, *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*.

Anexo C – Termos de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – participante

Você está sendo convidado pelos pesquisadores Dr. Vandack Alencar Nobre Jr e Dra. Cecilia Gomez Ravetti para participar de uma pesquisa sobre o coronavírus. A pesquisa se chama “Características epidemiológica, clínicas, imagenológicas e laboratoriais de pacientes com infecção por COVID-19 admitidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.” Você poderá ser convidado a participar deste estudo se for internado no Hospital Eduardo de Menezes ou Hospital Metropolitano Célio de Castro, que também participarão da pesquisa.

A participação nesse estudo é voluntária e você tem o direito de recusar sem qualquer prejuízo ao seu tratamento nessa instituição. Após ler esse termo, ou tê-lo explicado para você, sinta-se à vontade para perguntar e tirar todas as dúvidas que você tiver.

Como todos têm acompanhado, em dezembro de 2019 houve infecção de um grupo de pessoas na China causado por um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2 ou causador do COVID-19). Aproximadamente em 5% dos casos, a infecção respiratória se torna grave, com necessidade de internação em terapia intensiva e necessidade de algum tipo de suporte ventilatório e a mortalidade até o momento foi de 3,7% acometendo principalmente pacientes idosos com outras doenças. Precisamos entender como esse vírus adoece a população brasileira para melhorar o atendimento. Para isso, pretendemos investigar como os pacientes com coronavírus estão adoecendo, quais implicações na sua saúde e nos seus exames e como o sistema imunológico está combatendo a infecção.

Se você aceitar participar, iremos coletar amostras de sangue e, caso você precise de ajuda de um aparelho para respirar, vamos coletar amostras aspiradas do seu pulmão também. Também serão coletadas amostras de sua saliva e de secreção do interior da sua boca, utilizando-se um tipo de cotonete. Iremos fazer vários exames para entender as alterações do seu corpo diante da infecção e vamos fazer exames de ultrassom e analisar os dados clínicos da sua papeleta.

A participação em qualquer projeto de pesquisa possui riscos, mas garantimos que nosso interesse principal o restabelecimento completo da sua saúde. Os exames e coletas adicionais propostos nesse projeto são de baixo risco e não irão interferir na capacidade do seu corpo em combater o vírus. Por exemplo, o ultrassom é uma ferramenta que não traz nenhum prejuízo para o paciente, já que não é invasivo e não

emite radiação, à diferença de outros métodos de imagem. O exame será realizado em menos de 15 minutos sem necessidade de transporte. Da mesma, a pesquisa realizará procedimentos simples de coleta de sangue na veia do braço do Sr./ da Sra. por 5 dias (5 ml de sangue por dia), juntamente com a coleta de sangue da manhã e de 15 ml nos dias 0 (hoje), 3 e 7 dias depois. A coleta de sangue pode causar hematoma no local, mas vamos utilizar a mesma punção que será utilizada para exames de rotina. A coleta de saliva e da secreção da boca não oferecem riscos e não são dolorosas, mas representam mais uma procedimento ao qual você será submetido/a, o que pode lhe incomodar.

No seu sangue serão realizados testes para dosagem de substâncias produzidas pelo corpo quando ele sofre uma inflamação e uma agressão infecciosa, como proteínas e outros compostos. Além disso, serão avaliadas algumas células de defesa imunológica, principalmente linfócitos, para verificarmos como elas se comportam diante de infecção por COVID. Serão realizados ainda testes da coagulação sanguínea, pesquisa de fragmentos de DNA, que são partes de alguns genes que podem estar associados a algumas condições infecciosas e ajudam a controlar as respostas organismo. Por fim, serão dosadas algumas substâncias que participam do controle da pressão arterial e da regulação da quantidade de água e sódio no organismo.

Caso você precise de CTI, além das coletas de sangue, vamos também coletar aspirado do seu pulmão para avaliar como o sistema imunológico está combatendo o vírus direto no pulmão. Nesse material será também pesquisada a presença do coronavírus, como parte do processo de assistência que é feita em todos os pacientes internados com suspeita de infecção por esse vírus. O aspirado pulmonar é um procedimento de rotina em pacientes com suporte ventilatório em CTI e não será realizado apenas para o propósito dessa pesquisa, apenas vamos guardar o aspirado feito rotineiramente e estudá-lo.

Pequenas quantidades das amostras de sangue e das secreções respiratórias (se forem também coletadas) serão armazenadas em condições técnicas apropriadas, e conforme a legislação vigente, e poderão ser usadas para futuras testagens, todas envolvidas nos aspectos que foram descritos acima (inflamação, defesa imunológica, coagulação de sangue e sistemas de controle de pressão arterial e de sódio do corpo). Você poderá a qualquer momento retirar a sua autorização (ou consentimento) para utilização deste material, e exigir o seu descarte.

Você tem o direito de retirar a autorização (ou consentimento) para essa pesquisa a qualquer momento sem sofrer nenhuma alteração no seu atendimento ou tratamento nesse hospital, basta comunicar a equipe da pesquisa. Você não irá se beneficiar diretamente ao participar desse estudo, mas contribuirá para que o COVID-19 seja melhor entendido

ajudando a equipe da pesquisa a desenvolver novos exames e estratégias para lidar com essa doença. O (A) Sr (a) não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá remuneração por sua participação. No caso de algum dano decorrente da pesquisa, nossa equipe assumirá toda responsabilidade e ressarcimentos cabíveis, e você terá direito à indenização proporcional a esse dano, definida pelas instâncias jurídicas competentes. Caso receba alta, a coleta não será mais necessária para a pesquisa e sua participação será encerrada.

Gostaríamos ainda de informar que os pesquisadores assumem o dever de dar assistência aos participantes da pesquisa para problemas relacionados aos procedimentos citados acima ou mesmo para quaisquer outros problemas da saúde apresentados durante a pesquisa. Os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do paciente não será mencionado em nenhum momento.

Este Termo deverá ser assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, pode entrar em contato direto com os pesquisadores responsáveis:

Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, pode entrar em contato direto com os pesquisadores responsáveis:

1 - Dr. Vandack Alencar Nobre Jr: (31) 3309-4195 / 99831-0004 - email: vandack@gmail.com

2 - Dra Cecilia Gomez Ravetti (31) 99959-6555 - email: ceciliag.ravetti@gmail.com

Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100

Se você tiver dúvidas éticas, pode consultar o **Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG**: Telefax (31) 3409-4592. Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar, sl. 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901

Consentimento:

Eu _____ entendi o que me foi proposto e tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Concordo em participar da pesquisa sobre COVID-19.

Estou ciente dos riscos e dos benefícios da minha participação. Estou ciente de que os resultados serão publicados somente em conjunto, não permitindo a minha

identificação individual. Estou ciente que posso retirar minha participação a qualquer momento sem prejuízo ao meu atendimento.

Para a utilização futura das minhas amostras de sangue e se secreção respiratória (se estas forem coletadas), declaro que:

() Há necessidade de assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

() Não há necessidade de assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome/assinatura do participante da pesquisa

Belo Horizonte, __/__/__

Testemunha imparcial no caso de analfabeto

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Responsável 1

Você está sendo convidado a autorizar a participação de um ente querido numa pesquisa sobre coronavírus pelos pesquisadores Dr. Vandack Alencar Nobre Jr e Dra. Cecilia Gomez Ravetti. A pesquisa se chama “Características epidemiológica, clínicas, imagenológicas e laboratoriais de pacientes com infecção por COVID-19 admitidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.” Você poderá ser convidado a autorizar a participação neste estudo do seu ente querido se ela/ela for internado/a no Hospital Eduardo de Menezes ou Hospital Metropolitano Célio de Castro, que também participarão da pesquisa.

A participação do seu ente querido nesse estudo é voluntária e você tem o direito de recusar sem qualquer prejuízo ao tratamento dele (a) nessa instituição. Após ler esse termo, ou tê-lo explicado para você, sinta-se à vontade para perguntar e tirar todas as dúvidas que você tiver.

Como todos têm acompanhado, em dezembro de 2019 houve infecção de um grupo de pessoas na China causado por um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2 ou causador do COVID-19). Aproximadamente em 5% dos casos, a infecção respiratória se torna grave, com necessidade de internação em terapia intensiva e necessidade de algum tipo de suporte ventilatório e a mortalidade até o momento foi de 3,7% acometendo principalmente pacientes idosos com outras doenças. Precisamos entender como esse vírus adoece a população brasileira para melhorar o atendimento. Para isso, pretendemos investigar como os pacientes com coronavírus estão adoecendo, quais implicações na sua saúde e nos seus exames e como o sistema imunológico está combatendo a infecção.

Se você aceitar que estudemos a doença em seu ente querido, iremos coletar amostras de sangue e, caso ele(a) precise de ajuda de um aparelho para respirar, vamos coletar amostras aspiradas do pulmão também. Também serão coletadas amostras de sua saliva e de secreção do interior da sua boca, utilizando-se um tipo de cotonete. Iremos fazer vários exames para entender as alterações do seu corpo diante da infecção e vamos fazer exames de ultrassom e analisar os dados clínicos da sua papeleta.

A participação em qualquer projeto de pesquisa possui riscos, mas garantimos que nosso interesse principal o restabelecimento da saúde do seu ente querido. Os exames e coletas adicionais propostos nesse projeto são de baixo risco e não irão interferir na capacidade do seu corpo em combater o vírus. Por exemplo, o ultrassom é uma ferramenta que não traz nenhum prejuízo para o paciente, já que não é invasivo e não emite radiação, à diferença de outros métodos de imagem. O exame será realizado em menos de 15 minutos sem necessidade de transporte. Da mesma, a pesquisa realizará procedimentos simples de coleta de sangue na veia do braço por 5 dias (5 ml, ou uma colherinha de chá, de sangue por dia), juntamente com a coleta de sangue da manhã e de 15 ml (ou três colheres de chá) nos dias 0 (hoje), 3 e 7 dias depois. A coleta de sangue pode causar hematoma no local, mas vamos utilizar a mesma punção que será utilizada para exames de rotina. Caso ele(a) precise de CTI, além das coletas de sangue, vamos também coletar aspirado do pulmão para avaliar como o sistema imunológico está combatendo o vírus direto no pulmão. O aspirado pulmonar é um procedimento de rotina em pacientes com suporte ventilatório em CTI e não será realizado apenas para o propósito dessa pesquisa, apenas vamos guardar o aspirado feito rotineiramente e estudá-lo.

A participação em qualquer projeto de pesquisa possui riscos, mas garantimos que nosso interesse principal é o restabelecimento completo da saúde do seu ente querido. Os exames e coletas adicionais propostos nesse projeto são de baixo risco e não irão interferir na capacidade do seu corpo em combater o vírus. Por exemplo, o ultrassom é uma ferramenta que não traz nenhum prejuízo para o paciente, já que não é invasivo e não emite radiação, à diferença de outros métodos de imagem. O exame será realizado em menos de 15 minutos sem necessidade de transporte. Da mesma forma, a pesquisa realizará procedimentos simples de coleta de sangue na veia do braço do seu ente querido por 5 dias (5 ml de sangue por dia), juntamente com a coleta de sangue da manhã e de 15 ml nos dias 0 (hoje), 3 e 7 dias depois. A coleta de sangue pode causar hematoma no local, mas vamos utilizar a mesma punção que será utilizada para exames de rotina. A coleta de saliva e da secreção da boca não oferecem riscos e não são dolorosas, mas representam mais um procedimento ao qual você será submetido/a, o que pode lhe incomodar.

No sangue coletado serão realizados testes para dosagem de substâncias produzidas pelo corpo quando ele sofre uma inflamação e uma agressão infecciosa, como proteínas e outros compostos. Além disso, serão avaliadas algumas células de defesa imunológica, principalmente linfócitos, para verificarmos como elas se comportam diante de infecção por COVID. Serão realizados ainda testes de coagulação sanguínea, pesquisa de fragmentos de DNA, que são partes de alguns genes que podem estar associados a algumas condições infecciosas e ajudam a controlar as respostas do organismo. Por fim, serão dosadas algumas substâncias que participam do controle da pressão arterial e da regulação da quantidade de água e sódio no organismo. Caso ele(a) precise de CTI, além das coletas de sangue, vamos também coletar aspirado do pulmão para avaliar como o sistema imunológico está combatendo o vírus direto no pulmão. Nesse material será também pesquisada a presença do coronavírus, como parte do processo de assistência que é feita em todos os pacientes internados com suspeita de infecção por esse vírus.

Pequenas quantidades das amostras de sangue e das secreções respiratórias (se forem também coletadas) serão armazenadas em condições técnicas apropriadas, e conforme a legislação vigente, e poderão ser usadas para futuras testagens, todas envolvidas nos aspectos que foram descritos acima (inflamação, defesa imunológica, coagulação de sangue e sistemas de controle de pressão arterial e de sódio do corpo). O seu ente querido poderá a qualquer momento retirar a sua autorização (ou consentimento) para utilização deste material, e exigir o seu descarte. Ele/a tem o direito de retirar essa autorização (ou consentimento) a qualquer momento sem sofrer nenhuma alteração no atendimento ou tratamento nesse hospital ao seu ente querido, basta comunicar a equipe da pesquisa.

É importante informar que seu ente querido não irá se beneficiar diretamente ao participar desse estudo, mas contribuirá para que o COVID-19 seja melhor entendido ajudando a equipe da pesquisa a desenvolver novos exames e estratégias para lidar com essa doença. O (A) Sr (a), nem seu ente querido, terão qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberão remuneração pela participação. No caso de algum dano decorrente da pesquisa, nossa equipe assumirá toda responsabilidade e ressarcimentos cabíveis, e você terá direito à indenização proporcional a esse dano, definida pelas instâncias jurídicas competentes. Caso receba o seu ente querido alta, a coleta não será mais necessária para a pesquisa e a participação dele(a) será encerrada.

Garantimos que os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do paciente não será mencionado em nenhum momento.

Este Termo deverá ser assinado em duas vias, sendo uma para o você, como representante legal do participante, e outra para os pesquisadores.

Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, pode entrar em contato direto com os pesquisadores responsáveis:

1 - Dr. Vandack Alencar Nobre Jr: (31) 3309-4195 / 99831-0004 - email: vandack@gmail.com

2 - Dra Cecília Gomez Ravetti (31) 99959-6555 - email: ceciliag.ravetti@gmail.com

Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100

Se você tiver dúvidas éticas, pode consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Telefax (31) 3409- 4592. Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar, sl. 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901

Consentimento:

Eu _____ entendi o que me foi proposto e tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Concordo em autorizar a participação de do paciente _____ na pesquisa sobre COVID-19. Pude avaliar os riscos e os benefícios da participação do paciente. Estou ciente de que os resultados serão publicados somente em conjunto, não permitindo a identificação individual do meu ente querido. Estou ciente que eu posso retirar a participação do meu ente querido a qualquer momento sem prejuízo ao atendimento do mesmo a qualquer momento que eu achar necessário.

Para a utilização futura das amostras de sangue e se secreção respiratória do meu ente (se estas forem coletadas), declaro que:

() Há necessidade de assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

() Não há necessidade de assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome/assinatura do participante da pesquisa Belo Horizonte, __/__/__

Nome/assinatura do representante legal

Nome do pesquisador que aplicou o Termo