

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

Bárbara Poggiali Gomes

Isabella Costa de Sousa

Letícia Mendes Givisiez

Luísa Dias Toledo Ferreira

**HIPERCOAGULABILIDADE E COVID-19: revisão de
literatura**

IPATINGA

2023

Bárbara Poggiali Gomes
Isabella Costa de Sousa
Letícia Mendes Givisiez
Luísa Dias Toledo Ferreira

HIPERCOAGULABILIDADE E COVID-19: revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: Analina Furtado Valadão
Prof.^a coorientadora: Marita de Novais Costa Salles de Almeida

IPATINGA
2023

HIPERCOAGULABILIDADE E COVID-19: revisão de literatura

Bárbara Poggiali Gomes¹; Isabella Costa de Sousa¹, Letícia Mendes Givisiez¹; Luísa Dias Toledo Ferreira¹; Marita de Novais Costa Salles de Almeida²; **Analina Furtado Valadão**³

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientadora do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: desencadeada pelo SARS-CoV-2, a COVID-19 tem sido amplamente relacionada ao desenvolvimento de coagulopatia. Diante do patógeno, pode ocorrer a ativação desregulada do sistema imune e hemostático, ocasionando um estado de hipercoagulabilidade. **Objetivo:** compilar informações da literatura acerca das alterações de coagulação sanguíneas relacionadas à COVID-19. **Método:** Trata-se de uma revisão descritiva de literatura sobre a hipercoagulabilidade no contexto da COVID-19. Foram consultadas as bases de dados PubMed e UpToDate, utilizando combinações booleanas dos termos padronizados para “coagulação sanguínea”, “coronavírus” e “transtorno de coagulação sanguínea”, “fatores de coagulação sanguínea” e “coagulação intravascular disseminada”, com o filtro de busca para estudos clínicos, priorizando-se publicações efetuadas nos últimos cinco anos. **Desenvolvimento:** Revisar conceitos da hemostasia e analisar os principais testes laboratoriais para a avaliação de coagulopatias é essencial para a compreensão do impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 sobre a coagulação. A Coagulopatia Associada à COVID-19, compreendida através da tríade de Virchow, é resultado da lesão endotelial causada pela invasão direta do SARS-CoV-2, levando a inflamação microvascular e ativação do sistema complemento. A estase sanguínea também contribui, especialmente em pacientes hospitalizados e imobilizados. A elevação de marcadores como fibrinogênio e D-Dímero refletiu essa hipercoagulabilidade e se correlacionou com a gravidade da doença. Além disso, a hiperviscosidade sanguínea, o sistema complemento e o desequilíbrio da fibrinólise desempenharam papéis na Coagulopatia Associada à COVID-19. Tal estado difere da Coagulação Intravascular Disseminada aguda em seus achados clínicos e laboratoriais, mostrando uma semelhança com a Coagulação Intravascular Disseminada compensada. Foram preditores independentes para o tromboembolismo venoso na UTI: sexo masculino e D-dímero elevado (>1000) na admissão. Ademais, idade avançada, sexo masculino, doença coronariana, infarto prévio e D-dímero elevado (>500) na admissão estão correlacionados com tromboembolismo venoso e risco de mortalidade fora da UTI. O sexo masculino e a idade avançada se destacam como fatores de risco para tromboembolismo venoso. **Conclusão:** A COVID-19 associa-se à alta incidência de complicações trombóticas, consequência da interação entre coronavírus, endotélio, respostas inflamatórias local e sistêmica e sistema de coagulação. Esta revisão revelou os principais parâmetros de coagulação e inflamação, que se correlacionaram com a gravidade da COVID-19, bem como os principais marcadores preditores de eventos tromboembólicos e gravidade da doença.

Palavras-chave: COVID-19. Coagulação Sanguínea. Coagulação Intravascular Disseminada. Hipercoagulabilidade. Testes Laboratoriais.

Introdução

O coronavírus humano é um agente que afeta comumente o sistema respiratório, podendo causar também manifestações gerais. Consiste em um vírus envelopado, chamado SARS-CoV-2, com espículas de glicoproteínas que lhe conferem uma aparência de "coroa". Esse vírus desencadeia uma resposta imune e hemostática acentuada no organismo, o que intensifica a ação dos fatores de coagulação. Como resultado disso, há uma variabilidade na extensão, gravidade e mortalidade associadas a essas alterações (HADID; KAFRI; AL-KATIB, 2021).

A infecção por SARS-CoV-2 frequentemente é assintomática, mas 20% dos pacientes necessitam de internação hospitalar, e o risco estimado de letalidade da infecção aumenta com a idade, chegando a 14% em pessoas com 75 anos ou mais. Além da insuficiência respiratória, a COVID-19 grave é caracterizada por altas taxas de complicações tromboembólicas e, mesmo na ausência de macrotrombos clinicamente relevantes, marcadores pró-coagulantes como os D-dímeros frequentemente estão substancialmente aumentados (LEENTJENS *et al.*, 2021).

O SARS-CoV-2 foi identificado em pacientes que apresentavam uma forma de pneumonia atípica, caracterizada por febre, tosse seca e dispneia progressiva. Informações iniciais, oriundas da China, indicam que 81% dos casos de COVID-19 manifestam sintomas leves a moderados, incluindo aqueles que não desenvolvem pneumonia ou têm uma forma leve da mesma. Cerca de 14% dos pacientes evoluem para uma doença grave, enquanto 5% tornam-se críticos, sofrendo de falência respiratória e disfunção em múltiplos órgãos, enfrentando um risco significativo de óbito (BRANDÃO *et al.*, 2020).

A questão preponderante reside na compreensão dos fatores subjacentes que levam alguns indivíduos a desenvolver a forma grave da COVID-19. Estudos têm demonstrado uma associação significativa entre a gravidade da doença e marcadores do sistema imunológico. A hipótese sugere que durante a resposta ao SARS-CoV-2, a desregulação do sistema imunológico e o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel crucial na causa da lesão tecidual, de maneira associada à presença de fatores de risco, como doenças cardiovasculares e condições metabólicas (JUNQUEIRA *et al.*, 2020).

Alguns fatores de risco estão mais associados aos pacientes que desenvolvem um quadro mais grave da doença, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) o principal

deles, presente em cerca de metade dos afetados. Além disso, o diabetes mellitus (DM) está relacionado ao agravamento da coagulopatia, devido ao estado pró-trombótico causado pela hiperglicemia, bem como a idade entre 60 e 65 anos (SILVA *et al.*, 2021).

Em relação à resposta imune exacerbada nos pacientes com COVID-19, nota-se como consequência a liberação excessiva de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8. Tais moléculas, quando liberadas em grande quantidade, induzem um quadro semelhante à síndrome de ativação de macrófagos, desencadeando a expressão do fator tecidual nos pulmões, o que resulta em eventos tromboembólicos, como tromboembolismo pulmonar (TEP) e trombose venosa profunda (TVP) (KICHLOO *et al.*, 2020).

Desse modo, é de suma importância compreender o impacto da doença sobre o sistema imune e hemostático dos pacientes, especialmente em relação aos desfechos clínicos. Diante da importância do tema, este estudo tem como objetivo compilar informações da literatura acerca de aspectos relacionados às alterações na coagulação sanguínea relacionadas à COVID-19.

Método

Trata-se de uma revisão de literatura sobre a hipercoagulabilidade no contexto da COVID-19. Para isso, buscou-se revisar conceitos importantes para a avaliação clínica de coagulopatia, bem como compilar estudos clínicos, de caráter observacional, que avaliaram o prognóstico de pacientes adultos internados com COVID-19, com base em testes laboratoriais.

Para a pesquisa das informações sobre a avaliação clínica de coagulopatias, foram utilizados livros e tratados conceituados na área médica, assim como foram consultadas, as bases de dados PubMed e UpToDate, utilizando-se os termos padronizados (MeSH Terms), isolados e combinados com o operador booleano AND, para “coagulação sanguínea”, “coronavírus” e “transtorno de coagulação sanguínea”, “fatores de coagulação sanguínea” e “coagulação intravascular disseminada”, priorizando-se também publicações efetuadas nos últimos cinco anos.

Foram utilizados como critérios de inclusão: estudos indexados no PubMed e UpToDate; estudos publicados nos últimos 5 anos (2019-2023); estudos disponíveis nos idiomas inglês e português e estudos clínicos observacionais (selecionados por

meio do filtro de busca). Foram utilizados como critérios de exclusão: estudos experimentais; estudos realizados no contexto pós-COVID-19; estudos sobre vacinas; estudos que abordavam de maneira central outros temas; estudos cujo resumo não estava disponível; estudos que não avaliaram marcadores bioquímicos plasmáticos; estudos que não avaliaram o curso clínico da doença; estudos cujo texto completo não estava disponível e estudos que abordavam populações infantis.

Uma vez identificados, os registros obtidos pela busca na plataforma do PubMed foram exportados para uma planilha eletrônica para análise. A triagem dos registros foi feita em etapas, avaliando-se inicialmente os títulos e, em seguida, os resumos e textos completos. Está disponível no Apêndice A deste trabalho o Quadro 1, com a lista das revistas científicas utilizadas nesta revisão e suas respectivas classificações.

Resultado da seleção bibliográfica

O resultado da pesquisa no PubMed com os termos ((coagulation, disseminated intravascular[MeSH Terms]) AND (coronavirus[MeSH Terms])) OR ((coronavirus[MeSH Terms]) AND (blood coagulation[MeSH Terms])) OR ((coronavirus[MeSH Terms]) AND (blood coagulation factors[MeSH Terms])) OR ((coronavirus[MeSH Terms]) AND (blood coagulation disorders[MeSH Terms])) retornou 1434 artigos publicados no período de 2019 a 2023. Após adição do filtro (estudo clínico observacional) foram removidos 1314 estudos. Os 80 restantes foram analisados com base na leitura do título, resumo e artigo completo sendo selecionados 16 estudos que abordavam os aspectos de interesse específico do presente estudo e portanto foram incluídos para análise detalhada. Foram utilizados também um artigo de revisão da base de dados UpToDate e 4 livros importantes sobre o tema e publicado nos últimos 5 anos.

HEMOSTASIA

Para uma melhor compreensão do impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 sobre a coagulação, é preciso detalhar alguns conceitos. O primeiro deles é a hemostasia, a qual se refere à capacidade do organismo em prevenir perdas sanguíneas, diante do dano a um vaso (MEIJDEN; HEEMSKERK, 2019). Esse processo pode ser analisado

através das seguintes etapas: constrição vascular e formação do tampão plaquetário (hemostasia primária), formação do coágulo sanguíneo (hemostasia secundária) e, após o eventual crescimento do tecido fibroso para o reparo permanente do vaso, fibrinólise e recanalização do vaso (hemostasia terciária) (HALL; HALL, 2021).

Esse sistema complexo que rege a hemostasia é mantido em um estado inativo pelas células endoteliais, as quais revestem internamente toda a rede circulatória. Diante de uma lesão vascular, as propriedades antitrombóticas desse grupo de células são perdidas e componentes trombogênicos da parede dos vasos subendoteliais, em especial o fator tecidual, são expostos no lúmen dos vasos. Como resultado, ocorre a rápida formação do coágulo, composto por agregados de plaquetas e uma rede de fibrina na área lesionada (GOLDMAN; SCHAFER, 2020).

A hemostasia primária consiste na resposta imediata de vasoconstrição e de ativação plaquetária que ocorre mediante a lesão do vaso. O trauma na parede vascular faz com que a musculatura lisa ali presente se contraia, reduzindo, assim, o fluxo sanguíneo para o local do dano e facilitando a agregação de plaquetas (HALL; HALL, 2021). A ativação das plaquetas é iniciada com a adesão à superfície desendotelizada do vaso, mediada pela interação do Fator de Von Willebrand com os receptores da glicoproteína Ia e Ib da membrana plaquetária (MEIJDEN; HEEMSKERK, 2019). Uma vez aderidas, as plaquetas liberam adenosina difosfato (ADP) e tromboxano A₂ (TXA₂) que agem em conjunto no recrutamento e na ativação de mais plaquetas no local da lesão. Por meio da glicoproteína IIb/IIIa, mais plaquetas se agregam ao local, formando o tampão plaquetário inicial e, ainda, instável (HOFFBRAND; STEENSMA, 2019).

A hemostasia secundária se refere ao processo de formação do coágulo propriamente dito, que ocorre de maneira simultânea e interdependente da hemostasia primária, a fim de efetivar o controle da perda sanguínea. Trata-se de um processo complexo, que se dá através da cascata de coagulação, a qual envolve diversos fatores de coagulação e pode ser compreendida essencialmente por meio de três etapas: (1) formação do ativador da protrombina, (2) catálise da conversão da protrombina em trombina, (3) conversão do fibrinogênio em fibrina. Assim, o produto final dessa etapa, a fibrina, se adere ao tampão plaquetário, formando o emaranhado de plaquetas, células sanguíneas e plasma, chamado coágulo (HALL; HALL, 2021). É dessa forma que o tampão anteriormente instável é estabilizado, garantindo a hemostasia definitiva (HOFFBRAND; STEENSMA, 2019).

Ainda que o detalhamento da cascata de coagulação não faça parte do escopo deste trabalho, se faz necessário mencionar alguns pontos chave desse processo, importantes para a compreensão da avaliação clínica da coagulação, discutida adiante. A malha de fibrina é estabilizada por ligações cruzadas covalentes mediadas pelo fator XIII. A trombina é produzida a partir de seu zimogênio, sob ação do fator X ativado (Xa) e seu cofator, o fator Va. Essa sequência de reações em cadeia é conhecida como via final comum da coagulação (MEIJDEN; HEEMSKERK, 2019). Por sua vez, o fator X pode ser ativado de duas formas: através da via do fator tecidual (via extrínseca) ou pela via de ativação por contato (via intrínseca). Considerada a principal via fisiológica de ativação da coagulação, a via extrínseca tem seu início a partir da formação do complexo fator tecidual/fator VIIa, que ocorre com a lesão tecidual (GOLDMAN; SCHAFER, 2020). A via intrínseca, por sua vez, começa com o trauma ao próprio sangue ou com a exposição do sangue ao colágeno da parede vascular traumatizada. Nesse sentido, ocorre uma série de reações enzimáticas iniciadas pelo fator XII, pelo cininogênio de alto peso molecular e pela pré-caliceína, que resultam também na ativação do fator X (HALL; HALL, 2021). A figura 2 mais adiante ilustra a cascata de coagulação no contexto da sua interpretação clínica.

A hemostasia terciária, assim como as demais, é uma resposta à lesão vascular, porém no sentido da destruição do coágulo e de sua rede de fibrinas, processo conhecido como fibrinólise e alguns de seus componentes merecem destaque. O primeiro deles é o plasminogênio presente no sangue e no fluido tecidual. Essa pró-enzima é convertida em plasmina de duas maneiras: por ativadores da parede vascular (ativação intrínseca) ou dos tecidos (ativação extrínseca). A via mais importante ocorre mediante a liberação de ativador tecidual de plasminogênio (TPA) por parte das células endoteliais, depois de estímulos como traumatismo, exercício e estresse emocional. O TPA, por sua vez, se liga à fibrina, aumentando a sua capacidade de conversão do plasminogênio no local do trombo (TIEDE; ZIEGER; LISMAN, 2022). Essa característica localiza e restringe a geração de plasmina junto à fibrina do coágulo, o que também limita a extensão do trombo em formação (HOFFBRAND; STEENSMA, 2019).

Outras substâncias também contribuem para o balanço da hemostasia, sobretudo no controle da fibrinólise. O TPA é inativado pelo inibidor do ativador de plasminogênio (PAI). A proteína C ativada estimula a fibrinólise por destruir os inibidores plasmáticos de TPA. Em contraponto, a trombina inibe a fibrinólise ao ativar o inibidor de fibrinólise

ativado por trombina (TAFI), o qual impede a ligação do plasminogênio ao coágulo de fibrina (MEIJDEN; HEEMSKERK, 2019). Outros produtos da fibrinólise também são inibidores competitivos da trombina e da polimerização da fibrina. Além disso, a plasmina livre é inibida localmente pela α_2 -antiplasmina. A α_2 -macroglobulina também tem ação inibitória importante sobre a plasmina circulante (HOFFBRAND; STEENSMA, 2019).

Certamente, a capacidade de um organismo de conter suas perdas sanguíneas é essencial à sua sobrevivência. Por outro lado, a coagulação descontrolada do sangue causaria a oclusão perigosa de vasos sanguíneos (trombose), caso mecanismos de anticoagulação natural, como a inibição de fatores de coagulação, a diluição pelo fluxo sanguíneo e a própria fibrinólise, não estivessem operantes (HOFFBRAND; STEENSMA, 2019).

O endotélio íntegro é o que promove a fluidez sanguínea, contribuindo para a diluição pelo fluxo sanguíneo e impedindo a ativação plaquetária e o acúmulo de fibrina. Além do sistema fibrinolítico descrito anteriormente, ressaltam-se os seguintes sistemas antitrombóticos fisiológicos: (1) antitrombina III, (2) proteína C e proteína S e (3) inibidor da via do fator tecidual (TFPI) (GOLDMAN; SCHAFER, 2020).

A antitrombina é o mais potente inibidor direto da trombina e de outros fatores de coagulação, enquanto a heparina potencializa sua ação ao se ligar à antitrombina acelerando as reações (HOFFBRAND; STEENSMA, 2019). Heparina e proteoglicanos de sulfato de heparina estão presentes naturalmente nas células endoteliais, exercendo seu efeito de modo fisiológico, de maneira prioritária sobre as superfícies vasculares e menos no fluido plasmático (GOLDMAN; SCHAFER, 2020).

A proteína C ativada, com seu cofator, a proteína S, - ambas proteínas vitamina K-dependentes - funcionam como inibidores dos fatores da cascata de coagulação Va e VIIIa (HOFFBRAND; STEENSMA, 2019). A proteína C é ativada pela trombina, que, para exercer esse efeito, precisa se ligar ao receptor trombomodulina expresso na superfície endotelial da vasculatura intacta e aos glicosaminoglicanos semelhantes à heparina (MEIJDEN; HEEMSKERK, 2019). Com isso, a trombina tem a sua capacidade de clivar o fibrinogênio reduzida e passa a clivar e ativar a proteína C, de maneira mais expressiva, intensificando a anticoagulação no local da lesão (GOLDMAN; SCHAFER, 2020).

Ademais, o TFPI atua como inibidor da protease plasmática, encerrando o processo da coagulação induzido pelo fator tecidual. O TFPI é sintetizado nas células

endoteliais e está presente no plasma e nas plaquetas. Dessa forma, a própria ativação das plaquetas provoca o seu acúmulo no sítio da lesão. Assim, de maneira local, ele inibe os fatores Xa, VIIa, além do fator tecidual, limitando a coagulação (HOFFBRAND; STEENSMA, 2019).

MECANISMOS DE HIPERCOAGULABILIDADE ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

É possível realizar a análise dos mecanismos de hipercoagulabilidade com base na tríade de Virchow, composta por lesão endotelial, estase, estado de hipercoagulabilidade. Nesse contexto, as células endoteliais são lesionadas pela invasão direta do SARS-CoV-2, o que contribui para o surgimento de inflamação microvascular, exocitose endotelial e endotelite, pontos essenciais na evolução clínica da doença grave (CUKER; PEYVANDI, 2023). Em um estudo transversal com dois grupos de pacientes com quadro de COVID-19, um de internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e outro em enfermaria, marcadores de ativação de células endoteliais e de plaquetas, como o antígeno de Von Willebrand e a P-selectina solúvel, estiveram significativamente elevados no grupo da UTI em comparação ao grupo da enfermaria, o que parece indicar maior dano ao endotélio desses pacientes (GOSHUA *et al.*, 2020).

A lesão endotelial provocada pela invasão viral provoca a produção de interleucina 12 (IL-12) e interferon gamma (IFN- γ) por células dendríticas, macrófagos e células NK. Essas citocinas pró-inflamatórias estimulam células T CD4+ imaturas a se diferenciarem em células T_H1, cuja principal função é a produção de mais IFN- γ e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). O IFN- γ possui papel central na resposta antiviral como ativador de macrófagos e indutor da produção de imunoglobulina G (IgG) pelos linfócitos B. Nesse cenário inflamatório, são também produzidas as interleucinas 1, 6 e 8 (IL-1, IL-6 e IL-8), as quais contribuirão para os efeitos de quimiotaxia de células inflamatórias, estímulo à diferenciação celular, expressão celular de moléculas de adesão e produção de proteínas de fase aguda. Assim, a resposta inflamatória é amplificada a nível local e sistêmico (BRANDÃO *et al.*, 2020).

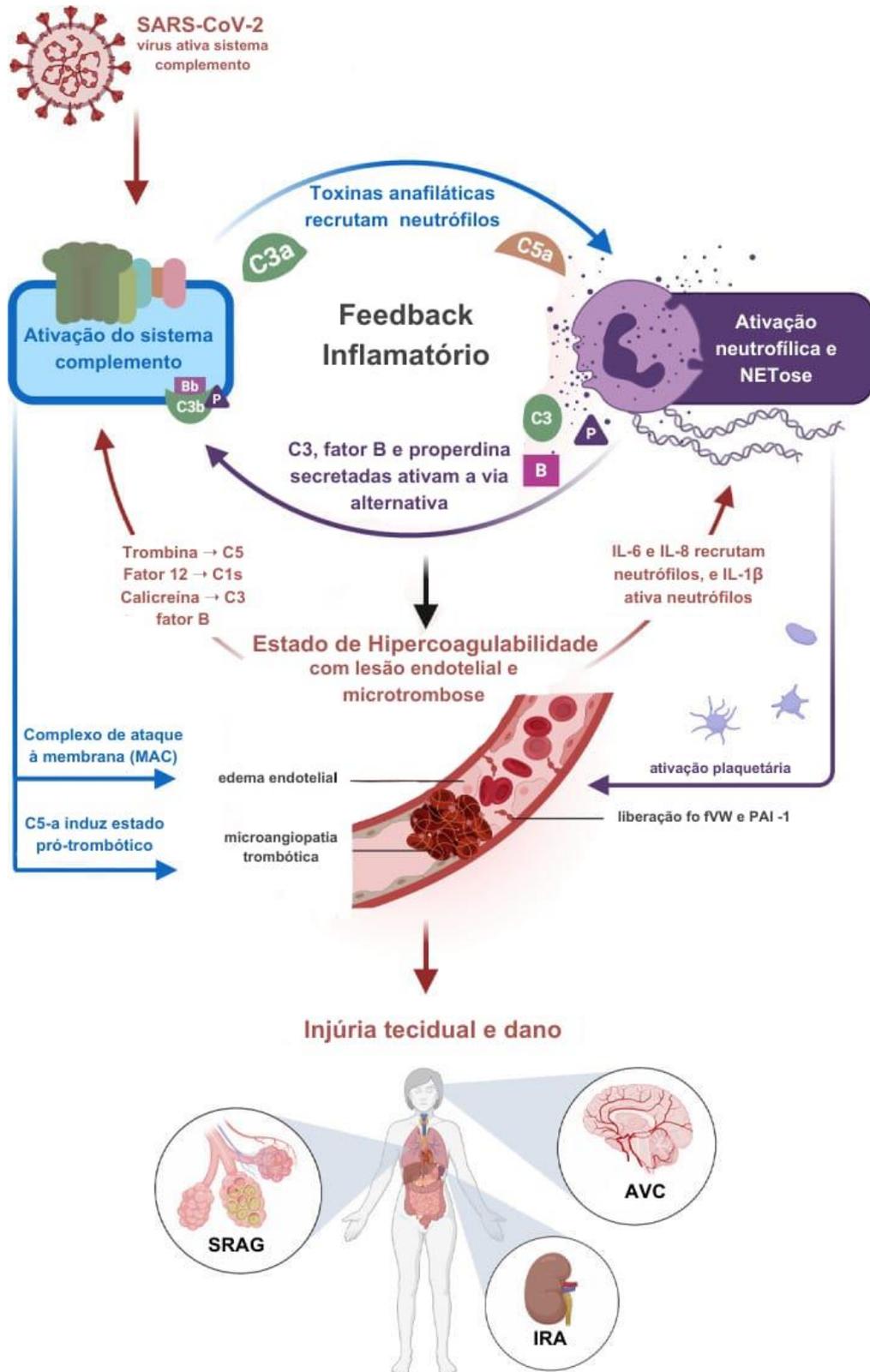
A lesão endotelial pode ocorrer também mediada pelo sistema complemento, de maneira associada com a degradação do curso clínico da doença. A ativação do sistema complemento pelo SARS-CoV-2 parece induzir a ativação de neutrófilos e a

netose, o que resulta na intensificação da ativação do sistema complemento, formando uma alça de retroalimentação inflamatória. Com isso, há a indução de um estado de hipercoagulabilidade com a lesão endotelial e a formação de microtrombos. Finalmente, esse processo pode culminar em injúria renal aguda (IRA), acidente vascular encefálico (AVE) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (JAVA *et al.*, 2020). Esse mecanismo pode justificar os achados de um estudo com pacientes internados em UTI infectados por SARS-CoV-2, nos quais o marcador de ativação do complemento C3a esteve significativamente maior nos indivíduos que foram a óbito durante a internação (LIPCSEY *et al.*, 2021). A figura 1 ilustra a fisiopatologia desse processo.

Ainda sob a ótica da tríade de Virchow, a estase do fluxo sanguíneo é um elemento intrínseco dos pacientes hospitalizados e em estado grave por conta da imobilização, independentemente da COVID-19. Já o estado de hipercoagulabilidade surge diante de várias alterações dos fatores protrombóticos induzidas pela doença (CUKER; PEYVANDI, 2023).

A mais proeminente dessas alterações são as elevações de fibrinogênio e de D-Dímero. Enquanto o primeiro é um precursor da fibrina, a constituinte essencial do coágulo, o segundo é um produto da degradação da rede de fibrina pela plasmina (CUKER; PEYVANDI, 2023). Notavelmente, a elevação desses marcadores está correlacionada à gravidade da doença. Em um estudo conduzido com pacientes internados, o D-Dímero elevado (>2500) na admissão foi preditor de complicações associadas à coagulação durante a internação, sangramento, doença grave e óbito (AL-SAMKARI *et al.*, 2020).

Figura 1– Resumo da ativação do sistema complemento pelo SARS-CoV-2 causando reações imunes hiperinflamatórias e suas consequências patológicas



Fonte: Adaptado de JAVA *et al.* (2020).

PRINCIPAIS TESTES LABORATORIAIS PARA A AVALIAÇÃO DE COAGULOPATIAS

Tradicionalmente, testes de triagem são utilizados na avaliação dos pacientes com suspeita clínica de coagulopatia, especialmente no contexto da COVID-19: contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) (GOLDMAN; SCHAFER, 2020).

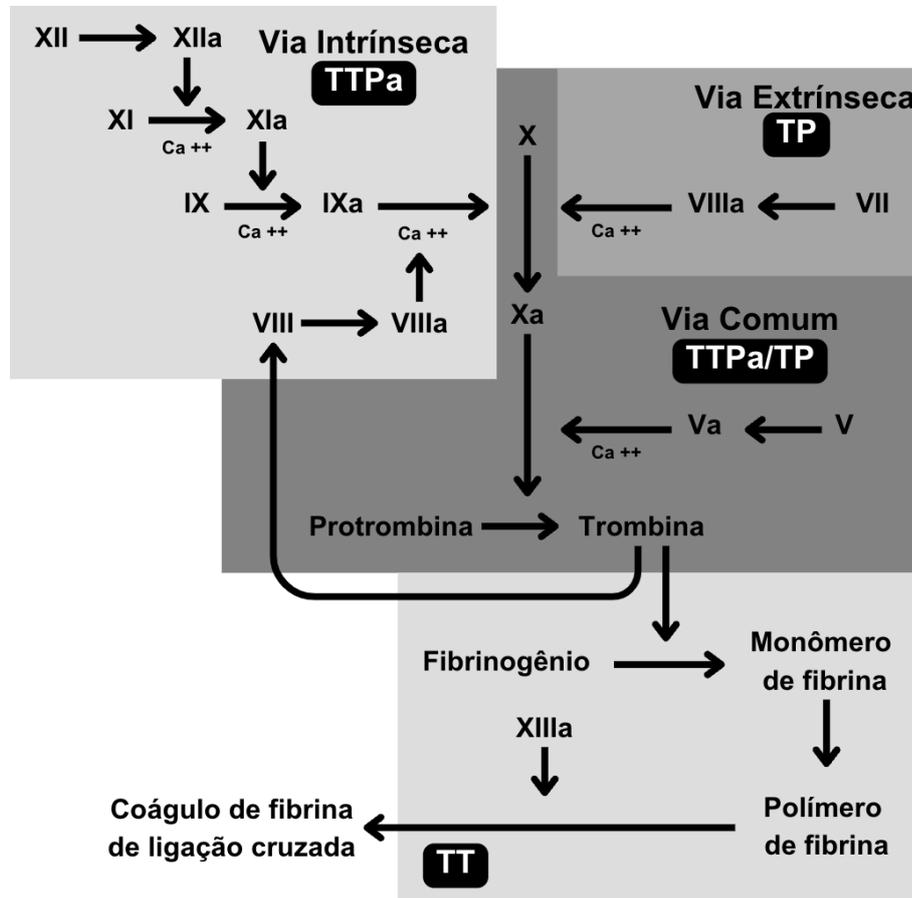
Os demais testes de triagem permitem a avaliação das vias extrínseca e intrínseca da coagulação, bem como da conversão central de fibrinogênio em fibrina. O TP é uma análise laboratorial utilizada para avaliar a função de diversos fatores de coagulação sanguínea da via extrínseca, incluindo os fatores VII, X, V, protrombina e fibrinogênio. Esse teste envolve a adição de tromboplastina tecidual (geralmente obtida de um extrato cerebral) ou fator tecidual sintético, juntamente com lipídios e cálcio, ao plasma citratado. O tempo de coagulação considerado normal varia de 10 a 14 segundos, sendo que os resultados podem também ser expressos como Razão Normalizada Internacional (RNI), uma medida padronizada da capacidade de coagulação do sangue em relação a um valor de referência internacional. Trata-se de um exame útil ao acompanhamento da administração de anticoagulantes dicumarínicos como a varfarina (HOFFBRAND; STEENSMA, 2019).

O TTPa é um ensaio laboratorial utilizado para avaliar a atividade de diversos fatores de coagulação sanguínea das vias intrínseca e comum, incluindo os fatores VIII, IX, XI e XII, além dos fatores X, V, protrombina e fibrinogênio. Para realizar este teste, três componentes são adicionados ao plasma citratado: fosfolipídio, um ativador de superfície (como o caulim) e íons de cálcio. O tempo considerado normal para a coagulação nesse teste varia de 30 a 40 segundos e o exame é particularmente útil no acompanhamento dos efeitos da heparina (HOFFBRAND; STEENSMA, 2019).

Outro teste que pode ser aplicado é o tempo de coagulação da trombina ou tempo de trombina (TT), um ensaio laboratorial que demonstra sensibilidade à deficiência de fibrinogênio ou à inibição da trombina, por meio da mensuração da velocidade de conversão de fibrinogênio em fibrina, na última fase da coagulação. Esse teste envolve a adição de trombina bovina diluída ao plasma citratado em uma concentração que resulta em um tempo de coagulação variando de 14 a 61 segundos em plasmas normais (HOFFBRAND; STEENSMA, 2019). A figura 2 ilustra as vias da cascata de coagulação, com destaque para os fatores de coagulação e suas reações

analisados nos ensaios TP, TTPa e TT.

Figura 2 – Cascata de coagulação e avaliação laboratorial da deficiência de fatores da coagulação por tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de protrombina (TP) e tempo de trombina (TT)



Fonte: Adaptado de Jameson *et al.* (2019).

Outros componentes podem ter suas concentrações avaliadas para melhor compreensão do estado atual da hemostasia em um paciente específico. O fibrinogênio pode ser mensurado por diferentes métodos. Já a dosagem de fatores da coagulação pode ser feita por meio de um plasma deficiente apenas no fator que se deseja avaliar, o qual apresenta um tempo de coagulação prolongado, seja TP ou TTPa (TIEDE; ZIEGER; LISMAN, 2022). Como o plasma utilizado apresenta os demais fatores de coagulação em níveis normais, a adição de um plasma normal vai encurtar os valores do tempo de coagulação, de maneira proporcional à concentração do fator em questão no plasma adicionado (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A quantificação das proteínas reguladoras da coagulação, a saber, a antitrombina, proteína C e proteína S, é valiosa na avaliação de pacientes que apresentam sintomas

de trombose venosa, visando à detecção de trombofilia. A concentração dessas proteínas pode também estar diminuída devido ao seu consumo em outras condições, como ocorre na coagulação intravascular. A determinação de antitrombina pode ser feita principalmente por método funcional e o seu nível está reduzido em pacientes em uso de heparina. Também é possível dosar a proteína C por método imunológico ou por métodos funcionais (TIEDE; ZIEGER; LISMAN, 2022). Analogamente, seu cofator, a proteína S, também pode ser dosada, sobretudo por enzimo-imuno-ensaio, com um anticorpo monoclonal capaz de identificar a proteína S livre no plasma (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A avaliação da atividade fibrinolítica é outro aspecto de grande relevância no estudo das coagulopatias. A atividade fibrinolítica do plasma pode ser avaliada através do tempo de lise do coágulo de sangue total ou tempo de lise da euglobulina (TLE), sendo a euglobulina a fração obtida com a precipitação de proteínas como plasminogênio, fibrinogênio, ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), inibidor do ativador tecidual do plasminogênio (PAI-1) e a α_2 -antiplasmina (MEIJDEN; HEEMSKERK, 2019). Os componentes dessa fração também podem ser dosados de maneira isolada por métodos funcionais (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Os produtos de degradação da fibrina (PDF) são ótimos marcadores de atividade fibrinolítica, com importantes aplicações clínicas. Os métodos atuais permitem identificar diferentes fragmentos de fibrina ou de fibrinogênio degradados pela plasmina (MEIJDEN; HEEMSKERK, 2019). Nesse contexto, merece destaque o D-dímero, o único subproduto que deriva exclusivamente da fibrina, e não do fibrinogênio. Assim, a sua dosagem é específica para indicar a atividade fibrinolítica secundária à formação de fibrina, como a que ocorre na trombose e na CIVD (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

O Quadro 1 apresenta de maneira sumária os principais testes de triagem aplicáveis ao diagnóstico de distúrbios da coagulação.

Quadro 1 – Principais testes de triagem utilizados no diagnóstico de distúrbios da coagulação

Testes de triagem	Anomalias indicadas	Causas mais comuns do distúrbio
Contagem de plaquetas	Plaquetopenia	Principal causa de sangramento, associada a múltiplas condições
Tempo de Protrombina (TP)	Deficiência ou inibição de um ou mais dos seguintes fatores de coagulação: VII, X, V,	Doença hepática, tratamento com varfarina, coagulação intravascular disseminada

	protrombina e fibrinogênio	
Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPa)	Deficiência ou inibição de um ou mais dos seguintes fatores de coagulação: XII, XI, IX (doença de Christmas), VIII (hemofilia), X, V, protrombina, fibrinogênio	Hemofilia, doença de Christmas, além das condições abordadas por TP e TT
Tempo de Trombina (TT)	Deficiência ou anomalia de fibrinogênio ou inibição da trombina por heparina ou produtos de degradação da fibrina	Coagulação intravascular disseminada e tratamento com heparina
D-dímero	Marcador indireto da ativação da coagulação e da fibrinólise	Exclusão e avaliação de risco de trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e diagnóstico de coagulação intravascular disseminada

Fonte: Adaptado de Hoffbrand e Steensma (2019).

Em uma coorte com pacientes internados com quadro de COVID, indivíduos com quadros graves apresentaram na admissão D-dímero, PDF e produtos de degradação do fibrinogênio mais altos. Tais níveis apresentaram uma tendência semelhante de primeiro aumentarem, para depois diminuírem, mantendo-se acima dos valores de referência durante a internação (CHEN *et al.*, 2020). Esse padrão também foi descrito em um estudo retrospectivo com pacientes internados em UTI que foram a óbito, dos quais 90% apresentaram D-dímero e PDF elevados, com redução contínua de seus valores especialmente após o início da terapia de anticoagulação (SHI *et al.*, 2021). Outros estudos evidenciaram a correlação da elevação do D-dímero e de PDF com a mortalidade (ANAKLI *et al.*, 2021; LUO *et al.*, 2021), com a incidência de tromboembolismo venoso (AL-SAMKARI *et al.*, 2021), bem como com a gravidade da doença em pacientes hospitalizados (PEREYRA *et al.*, 2021).

A hiperviscosidade sanguínea é outra alteração notada, capaz também de promover o estado de hipercoagulabilidade. Essas anormalidades podem variar de acordo com o estado da inflamação e com o quão breve o tratamento com drogas antiinflamatórias e antivirais for iniciado (CUKER; PEYVANDI, 2023).

Os termos tromboinflamação e Coagulopatia Associada à COVID-19 (CAC) têm sido usados mais recentemente para descrever o estado de anormalidade de coagulação induzido pelo SARS-CoV-2, o qual parece ser distinto da CIVD, ainda que alguns pacientes possam vir a apresentá-la (SHI *et al.*, 2021; CUKER; PEYVANDI, 2023). Nesse estado, é comum serem observadas alterações nos testes de coagulação padrão, com o aumento do tempo de protrombina (TP) e no tempo de

tromboplastina parcial ativada (TTPA), maiores níveis de fibrinogênio e de D-dímero e elevação na contagem de plaquetas, achados esses que foram também descritos em todos os estudos contemplados por esta revisão que se propuseram a avaliar esses parâmetros (AL-SAMKARI *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020; GOSHUA *et al.*, 2020; ABDEEN *et al.*, 2021; ANAKLI *et al.*, 2021; LUO *et al.*, 2021; PEREYRA *et al.*, 2021; SHI *et al.*, 2021; GRANDONE *et al.*, 2022). Por meio de ensaios mais específicos, é possível notar também nos pacientes que desenvolvem a CAC outras alterações como a elevação sutil do antígeno de Von Willebrand, de maneira consistente com a lesão endotelial, além de pequenas reduções na antitrombina e discretos aumentos na proteína C (AL-SAMKARI *et al.*, 2020; GOSHUA *et al.*, 2020; ANAKLI *et al.*, 2021; HENRY *et al.*, 2021; GRANDONE *et al.*, 2022).

É proposto que o estado de hipercoagulabilidade seja causado pelo *shutdown* da capacidade de fibrinólise do organismo, isto é, pela queda abrupta da função desse processo, dando origem a altas taxas de falência renal e de eventos tromboembólicos nos pacientes que desenvolvem a CAC (CUKER; PEYVANDI, 2023). Uma coorte prospectiva foi capaz de demonstrar reduções significativas na relação entre a atividade da protease ADAMTS13 - responsável pela clivagem inicial do fator de Von Willebrand ainda no início da formação do coágulo - e seu subproduto, o próprio fator de Von Willebrand, nos pacientes que desenvolveram lesão renal aguda grave e naqueles que desenvolveram formas mais severas da COVID-19, com um padrão sugestivo de microangiopatia secundária (HENRY *et al.*, 2021). Além disso, em outra coorte prospectiva na qual gestantes internadas foram acompanhadas, observou-se que essa mesma redução na relação entre ADAMTS13 e o fator de Von Willebrand esteve associada de maneira independente à ocorrência de parto pré-maturo (GRANDONE *et al.*, 2022). Por fim, um estudo retrospectivo identificou o aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) em níveis superiores a 40mm/h como um marcador preditor de trombose ainda na admissão (AL-SAMKARI *et al.*, 2020).

Nesse sentido, a CAC tem sido descrita como um estado *CIVD-like*, isto é, semelhante à CIVD, termo que inicialmente foi utilizado para descrever os casos graves de COVID-19 especialmente pelo fato de muitos desses indivíduos alcançarem os critérios para a CIVD, os quais são baseados na presença de uma condição previamente associada à CIVD concomitantemente a achados laboratoriais (FEI *et al.*, 2020; CUKER; PEYVANDI, 2023). De fato, uma coorte prospectiva que avaliou 75 óbitos ocorridos em UTI ainda no início de 2020 na China, classificou 66,7% dos casos

como CIVD (SHI *et al.*, 2021). No entanto, CAC e CIVD se diferenciam no fato de que o achado clínico mais relevante na COVID-19 é a trombose, enquanto que o principal na CIVD descompensada é o sangramento. Ademais, os parâmetros laboratoriais apresentam alterações distintas. Ainda que ambos quadros possam aumentar os níveis de D-dímero, na COVID-19, são observados tipicamente a elevação do fibrinogênio e um aumento da atividade do fator VIII, o que sugere que o consumo exacerbado dos fatores da coagulação, típico da CIVD aguda, não ocorre nesse contexto. Assim, o estado de hipercoagulabilidade nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 é mais similar à CIVD compensada do que à CIVD aguda, com contagem de plaquetas e TTPA tipicamente elevados ou preservados (AL-SAMKARI *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020; FEI *et al.*, 2020; CUKER; PEYVANDI, 2023).

EVIDÊNCIAS DE HIPERCOAGULABILIDADE EM TESTES VISCOELÁSTICOS

Ainda que amplamente utilizados, testes tradicionais de coagulação baseados em amostras de plasma possuem limitações, uma vez que não consideram a interação dos fatores de coagulação com plaquetas, elementos celulares do sangue e o endotélio vascular. Além disso, esses testes refletem inadequadamente a hemostasia *in vivo*, sendo sensíveis apenas a deficiências graves (maior que 50%) nos fatores de coagulação e não levando em conta fatores como a hipotermia, uma vez que são conduzidos à temperatura corporal normal (37°C). Isso torna a análise de distúrbios hemostáticos complexos, como trauma, pós-parto, hepatopatias, cirurgias e dengue, desafiadora com esses métodos convencionais (CROCHEMORE *et al.*, 2017).

No contexto da COVID-19, isso não seria diferente. Diante disso, testes viscoelásticos, como a tromboelastometria rotacional (ROTEM®) e a tromboelastografia (TEG®), preenchem essas lacunas, a partir da análise do sangue total, oferecendo resultados mais abrangentes e dinâmicos sobre a formação, estabilização e dissolução de coágulos, refletindo a hemostasia *in vivo* no contexto clínico. O perfil de coagulabilidade obtido é uma representação do tempo necessário para a formação das primeiras cadeias de fibrina, a cinética de coagulação, a resistência do coágulo e, por fim, a sua dissolução. As características físicas do coágulo dependem da interação entre fibrinogênio, plaquetas e proteínas do plasma. Esse processo resulta em um gráfico característico que representa as diversas etapas da coagulação, permitindo uma avaliação qualitativa do processo (CROCHEMORE *et*

al., 2017).

De fato, o estudo de Elaa e colaboradores (2022) identificou em 88% dos pacientes acompanhados pelo menos dois parâmetros da tromboelastometrias rotacional sugestíveis de hipercoagulabilidade, destacando a importância dos testes viscoelásticos também na avaliação da CAC. De maneira análoga, um estudo observacional prospectivo identificou a hipercoagulabilidade e a hipofibrinólise, avaliadas por meio da tromboelastometria rotacional, presentes desde a admissão na UTI e persistentes ao longo do curso clínico de pacientes com COVID-19 grave, apesar do tratamento anticoagulante. Esse perfil foi mais expressivo em pacientes com quadros mais graves, com a hipofibrinólise mais prevalente e mais grave nos pacientes que não sobreviveram (RODRIGUES *et al.*, 2023).

FATORES DE RISCO PARA EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS NA COVID-19

As manifestações tromboembólicas da COVID-19 são vastas e variam amplamente entre indivíduos. No entanto, foi possível identificar nos estudos contemplados pela metodologia adotada fatores de risco associados a essas manifestações.

No que diz respeito à principal consequência da CAC, a incidência de tromboembolismo venoso (TEV), conceito que inclui trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) em sua definição, uma coorte retrospectiva multicêntrica, com 3239 pacientes internados com COVID-19 grave, apontou que o sexo masculino e o D-dímero aumentado (>1000) no momento da admissão em UTI foram preditores independentes de TEV (AL-SAMKARI *et al.*, 2021). Com efeito, esses achados são semelhantes aos descritos por outro grande estudo da literatura médica, que identificou, na análise multivariada, idade avançada, sexo masculino, doença coronariana, infarto do miocárdio prévio e D-dímero elevado (>500) na admissão no hospital como fatores de risco para a TEV, além de ter correlacionado o quadro ao aumento do risco de mortalidade, com um *Hazard ratio* ajustado de 1,37 (IC 95%, 1,02 – 1,86) (BILALOGLU *et al.*, 2020).

De maneira análoga, no contexto dos pacientes internados fora da UTI, é notável que o risco de TEV também é maior, ainda que em uma menor proporção do que aqueles designados à medicina intensiva. Sob tal ótica, ganham destaque como fatores de risco o sexo masculino e a idade avançada (CUKER; PEYVANDI, 2023). Uma coorte retrospectiva com 586 pacientes reportou que o potencial de predição de

mortalidade dos marcadores bioquímicos hematológicos é limitado comparado à idade avançada (PEREYRA *et al.*, 2021). Realmente, foi possível notar nas populações dos estudos analisados maiores médias de idade e maiores percentuais de sexo masculino nos grupos de pacientes que desenvolveram quadros mais graves da doença ou que apresentaram piores desfechos.

Conclusão

A COVID-19 está associada a uma alta incidência de complicações trombóticas, o que pode ser explicado pela interação complexa e única entre os coronavírus e as células endoteliais, a resposta inflamatória local e sistêmica, e o sistema de coagulação. A presente revisão revelou os principais parâmetros de coagulação e inflamação, que se correlacionaram com a gravidade da COVID-19. Os principais marcadores preditores de eventos tromboembólicos e gravidade da doença descritos nos estudos clínicos analisados foram: fibrinogênio, D-dímero, produtos de degradação da fibrina, produtos da degradação do fibrinogênio e relação ADAMTS13/Fator de von Willebrand.

Com o avanço da pandemia, a Coagulopatia associada à COVID-19 pôde ser mais bem descrita e compreendida. Mais recentemente, propõe-se que o estado de hipercoagulabilidade seja causado pela diminuição abrupta da capacidade de fibrinólise do organismo. Assim, a coagulopatia associada à COVID-19 tem sido descrita como um estado *CIVD-like*, isto é, semelhante à coagulação intravascular disseminada, já que ela não apresenta o consumo exacerbado de fatores da coagulação. Ademais, merecem destaque para esse quadro os fatores de risco para eventos tromboembólicos: sexo masculino e idade avançada.

HYPERCOAGULABILITY AND COVID-19: literature review

Abstract

Introduction: Triggered by SARS-CoV-2, COVID-19 has been extensively associated with the development of coagulopathy. In the presence of the pathogen, unregulated activation of the immune and hemostatic systems can occur, resulting in a state of hypercoagulability. **Objective:** To compile literature information regarding blood coagulation alterations related to COVID-19. **Method:** this is a descriptive review of the literature on hypercoagulability in the context of COVID-19. The PubMed and UpToDate databases were consulted, using Boolean combinations of the standardized terms for “blood coagulation”, “fibrinolysis” and “laboratory tests”, with the search filter for clinical studies, prioritizing publications carried out in the last five years. **Development:** A solid understanding of hemostasis concepts and key laboratory tests for coagulopathies is essential to comprehend the impact of SARS-CoV-2 infection on coagulation. Coagulopathy Associated with COVID-19, understood through Virchow's triad, results from endothelial injury caused by direct invasion of SARS-CoV-2, leading to microvascular inflammation and complement system activation. Stasis of blood flow also contributes, particularly in hospitalized and immobilized patients. Elevated markers such as fibrinogen and D-dimer reflect this hypercoagulability and correlate with disease severity. Furthermore, blood hyperviscosity, the complement system, and fibrinolysis imbalance play roles in Coagulopathy Associated with COVID-19. This state differs from acute disseminated intravascular coagulation in its clinical and laboratory findings, resembling compensated disseminated intravascular coagulation. Independent predictors for venous thromboembolism in the ICU are male sex and elevated D-dimer (>1000) upon admission. Additionally, advanced age, male sex, coronary disease, prior myocardial infarction, and elevated D-dimer (>500) upon admission are correlated with venous thromboembolism and mortality risk outside the ICU. Male sex and advanced age stand out as risk factors for venous thromboembolism. **Conclusion:** COVID-19 is associated with a high incidence of thrombotic complications, a consequence of the interaction between coronavirus, endothelium, local and systemic inflammatory responses and the coagulation system. This review revealed the main coagulation and inflammation parameters, which correlated with the severity of COVID-19, as well as the main markers predicting thromboembolic events and disease severity.

Keywords: COVID-19. Blood Coagulation. Disseminated Intravascular Coagulation. Thrombophilia. Laboratory Test.

Referências

- ABDEEN, S.; BDEIR, K.; ABU-FANNE, R.; MARAGA, E.; HIGAZI, M.; KHURRAM, N. *et al.*. Alpha-defensins: risk factor for thrombosis in COVID-19 infection. **British Journal of Haematology**, v. 194, n. 1, jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.17503>. Acesso em: 13 maio 2023.
- AL-SAMKARI, H.; GUPTA, S.; LEAF, R. K.; WANG, W.; ROSOVSKY, R. P.; BRENNER, S. K. *et al.*. Thrombosis, bleeding, and the observational effect of early therapeutic anticoagulation on survival in critically ill patients with covid-19. **Annals of Internal Medicine**, v. 174, n. 5, maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M20-6739>. Acesso em: 13 maio 2023.
- AL-SAMKARI, H.; KARP LEAF, R. S.; DZIK, W. H.; CARLSON, J. C. T.; FOGERTY, A. E.; WAHEED, A. *et al.*. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Blood**, v. 136, n. 4, 23 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2020006520>. Acesso em: 13 maio 2023.
- ANAKLI, İ.; ÖZCAN, P. E.; POLAT, Ö.; ORHUN, G.; ALAY, G. H.; TUNA, V. *et al.*. Prognostic value of antithrombin levels in COVID-19 patients and impact of fresh frozen plasma treatment: A retrospective study. **Turkish Journal of Hematology**, v. 38, n. 1, 25 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2021.2020.0695>. Acesso em: 13 maio 2023.
- BILALOGLU, S.; APHINYANAPHONGS, Y.; JONES, S.; ITURRATE, E.; HOCHMAN, J.; BERGER, J. S. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 8, 20 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>. Acesso em: 12 maio 2023.
- BRANDÃO, S. C. S.; GODOI, E. T. A. M.; RAMOS, J. de O. X.; MELO, L. M. M. P. de; SARINHO, E. S. C. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, n.17 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>. Acesso em: 9 maio 2023.
- CHEN, N.; LI, Y.; FAN, H.; TIAN, A.; YUAN, H.; JIANG, Z. *et al.*. Analysis of dynamic disturbance in blood coagulation function of patients with Coronavirus Disease 2019: A retrospective observational study. **Medicine (United States)**, v. 99, n. 43, 23 out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022635>. Acesso em: 13 maio 2023.
- CROCHEMORE, T.; PIZA, F. M. T.; RODRIGUES, R. R.; GUERRA, J. C. C.; FERRAZ, L. J. R.; CORRÊA, T. D.. A new era of thromboelastometry. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 380-385, 12 jun. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082017md3130>. Acesso em: 5 jul. 2023.
- CUKER, A.; PEYVANDI, F. COVID-19: Hypercoagulability. *In*: LEUNG, L. L.; TIRNAUER, J. S. (orgs.). **UpToDate**. Waltham, MA: Wolters Kluwer, 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-hypercoagulability>. Acesso em: 30 jun. 2023.

ELAA, A.; SYRINE, C.; HAIFA, M.; WALID, N.; AMENE, B.; HOUYEM, S. *et al.*. Assessment of Coagulation Profiles by Rotational Thromboelastometry in COVID 19 Patients. **Clinical Laboratory**, Dallas, v. 68, n. 08/2022, p. 23-40, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7754/clin.lab.2021.211026>. Acesso em: 7 jun. 2023.

FEI, Y.; TANG, N.; LIU, H.; CAO, W. Coagulation dysfunction: A hallmark in COVID-19. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 144, n. 10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0324-SA>. Acesso em: 11 maio 2023.

GOLDMAN, L.; SCHAFFER, A. I. **Goldman-Cecil Medicina**. 26° ed. Philadelphia: Guanabara Koogan, 2020.

GOSHUA, G.; PINE, A. B.; MEIZLISH, M. L.; CHANG, C. H.; ZHANG, H.; BAHREL, P. *et al.*. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 8, ago. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7). Acesso em: 13 maio 2023.

GRANDONE, E.; VIMERCATI, A.; SORRENTINO, F.; COLAIZZO, D.; OSTUNI, A.; CECI, O. *et al.*. Obstetric outcomes in pregnant COVID-19 women: the imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 22, n. 1, 21 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04405-8>. Acesso em: 13 maio 2023.

HADID, T.; KAFRI, Z.; AL-KATIB, A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. **Blood Reviews**, v. 47, n. 1, maio 2021. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100761>. Acessado em: 9 maio 2023.

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 14° ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2021.

HENRY, B. M.; BENOIT, S. W.; DE OLIVEIRA, M. H. S.; LIPPI, G.; FAVALORO, E. J.; BENOIT, J. L. ADAMTS13 activity to von Willebrand factor antigen ratio predicts acute kidney injury in patients with COVID-19: Evidence of SARS-CoV-2 induced secondary thrombotic microangiopathy. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 43, n. S1, jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13415>. Acesso em: 13 maio 2023.

HOFFBRAND, V.; STEENSMA, D. P. **Hoffbrand's Essential Haematology**. 8° ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2019.

JAMESON, J. L.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; LOSCALZO, J. **Medicina Interna de Harrison**. 20° ed. New York: AMGH Editora Ltda., 2019.

JAVA, A.; APICELLI, A. J.; KATHRYN LISZEWSKI, M.; COLER-REILLY, A.; ATKINSON, J. P.; KIM, A. H. J.; KULKARNI, H. S. The complement system in COVID-19: Friend and foe? **JCI Insight**, v. 5, n. 15, 18 jun. 2020. Disponível em:

<https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.140711>. Acesso em: 4 maio 2023.

JUNQUEIRA, P. L.; FRANCO, A. C. G.; GONÇALVES, M. de S.; LYRA, I. M. Alterações da coagulação na COVID-19. *In*: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, É. (orgs.). **Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais**. 1º ed. Salvador: EDUFBA, 2020. v. 1, p. 108–118. Disponível em: <https://doi.org/10.9771/9786556300443>. Acesso em: 9 maio 2023.

KICHLOO, A.; DETTLOFF, K.; ALJADAH, M.; ALBOSTA, M.; JAMAL, S.; SINGH, J. *et al.* COVID-19 and Hypercoagulability: A Review. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 26, n. 9 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1076029620962853>. Acesso em: 9 maio 2023.

LEENTJENS, J.; HAAPS, T.F.V.; WESSELS, P.F.; SHTGENS, R.E.G.; MIDDELDORP, S. *et al.* COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents - lessons after 1 year. *Lancet Haematol*, [S.l.], v. 8, n. 7, p. e524-e533, jul. 2021. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(21\)00105-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(21)00105-8/fulltext). DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00105-8.

LIPCSEY, M.; PERSSON, B.; ERIKSSON, O.; BLOM, A. M.; FROMELL, K.; HULTSTRÖM, M. *et al.* The Outcome of Critically Ill COVID-19 Patients Is Linked to Thromboinflammation Dominated by the Kallikrein/Kinin System. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. 22 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.627579>. Acesso em: 13 maio 2023.

LUO, H. C.; YOU, C. Y.; LU, S. W.; FU, Y. Q. Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19. **Annals of Hematology**, v. 100, n. 1, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04305-x>. Acesso em: 13 maio 2023.

MEIJDEN, P. E. J. V. D.; HEEMSKERK, J. W. M.. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. **Nature Reviews Cardiology**, Atlanta, v. 16, n. 3, p. 166-179, mar. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0>. Acesso em: 6 maio 2023.

PEREYRA, D.; HEBER, S.; SCHROTTMAIER, W. C.; SANTOL, J.; PIRABE, A.; SCHMUCKENSCHLAGER, A. *et al.* Low-molecular-weight heparin use in coronavirus disease 2019 is associated with curtailed viral persistence: A retrospective multicentre observational study. **Cardiovascular Research**, v. 117, n. 14, 17 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab308>. Acesso em: 13 maio 2023.

RODRIGUES, A; DOMINGUES, T D; JESUS, G N; GARÇÃO, A; RODRIGUES, A R; CORREIA, C J; PEREIRA, C L; CORREIA, D; BELEZA, A; RIBEIRO, J M. COVID-19-associated Coagulopathy Characterization using Rotational Thromboelastometry in a Prospective, Observational Cohort Study: the hemocov study. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 36, n. 7-8, p. 496-505, 3 jul. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20344/amp.19475>. Acesso em: 7 maio 2023.

SHI, J.; ZHANG, W.; SANG, L.; QU, Z.; ZHONG, M.; JIANG, L. *et al.*. Coagulation Dysfunction in Icu Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China: A Retrospective Observational Study of 75 Fatal Cases. **Aging**, v. 13, n. 2, 9 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/aging.202223>. Acesso em: 13 maio 2023.

SILVA, A. R. F. da; OLIVEIRA, B. R. de; BASTOS, B. S.; FRAGA, D. da R.; SOUTO, K. de O. L.; NUNES, M. E. F. *et al.* Coagulopatias associadas à infecção por COVID-19: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 9, p. 1–7, 2 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e8589.2021>. Acesso em: 9 maio 2023.

TIEDE, A.; ZIEGER, B.; LISMAN, T.. Acquired bleeding disorders. **Haemophilia**, Montreal, v. 28, n. 4, p. 68-76, maio 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.14548>. Acesso em: 7 jun. 2023.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. 1º ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

Apêndice

Quadro 1: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações

Título da Revista (em ordem alfabética)	Dados da revista
Acta Médica Portuguesa	Fator de Impacto – 1,698
Aging	Fator de Impacto – 5,955
Annals of Hematology	Fator de Impacto – 4,03
Annals of Internal Medicine	Fator de Impacto – 39,2
Archives of Pathology and Laboratory Medicine	Fator de Impacto – 5,686
Blood	Fator de Impacto – 25,669
Blood Reviews	Fator de Impacto – 10,636
BMC Pregnancy and Childbirth	Fator de Impacto – 3,105
British Journal of Haematology	Fator de Impacto – 8,615
Cardiovascular Research	Fator de Impacto – 14,239
Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis	Fator de Impacto – 3,512
Clinical Laboratory	Fator de Impacto – 1,053
Einstein (São Paulo)	Fator de Impacto – 1,4
Frontiers in Immunology	Fator de Impacto – 7,3
Haemophilia	Fator de Impacto – 3,9
International Journal of Laboratory Hematology	Fator de Impacto – 3,453
JAMA - Journal of the American Medical Association	Fator de Impacto – 157,335
JCI Insight	Fator de Impacto – 8,0
Jornal Vascular Brasileiro	Fator de Impacto – 0,232
Medicine (United States)	Fator de Impacto – 1,552
Nature Reviews Cardiology	Fator de Impacto – 49,421
Revista Eletrônica Acervo Saúde	Fator de Impacto – 0,6
The Lancet Haematology	Fator de Impacto – 30,153
Turkish Journal of Hematology	Fator de Impacto – 2,043