



Uma análise acerca das características das coagulopatias na Covid-19: revisão de literatura

An analysis of coagulopathies in Covid-19: literature review

Un análisis de las coagulopatías en Covid-19: revisión de la literatura

Déborah Batista de Carvalho^{1*}, Victor Lucas Ferreira¹, Cassandra Mendes Assunção e Silva¹, Júlia Alonso Lago Silva¹, Mateus Facklam Augusto¹, Rhuan Victor Moreira da Silva¹, Sérgio Luciano da Silva Lacerda Filho¹, Thaíssa de Lima Goulart¹, Isabelle Félix Fonseca¹, Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características das coagulopatias associadas à infecção pelo novo coronavírus.

Revisão bibliográfica: Com o avanço da doença percebeu-se que além de afetar o pulmão essa infecção também poderia predestinar doenças trombolíticas devido à alta capacidade inflamatória e desordem homeostática, estresse oxidativo endotelial causado por hipóxia e coagulação intravascular disseminada. A infecção é marcada pelo aumento do D-dímero. Além disso, os pacientes apresentaram altos índices de citocinas pró-inflamatórias no sistema circulatório, como as interleucinas 1 e 6 e Fator de Necrose Tumoral (TNF), formando o conceito de tempestade de citocinas que causa uma grande lesão endotelial.

Considerações finais: Em virtude da atual pandemia de Covid-19, tornou-se essencial o estudo de sua fisiopatologia e de suas complicações, sendo uma das mais importantes os eventos tromboembólicos que decorrem da ativação do sistema imune e da tempestade de citocinas que causa uma inflamação do endotélio e um estado de hipercoagulabilidade. Nesse sentido, é importante que o tratamento dos doentes seja avaliado individualmente nessa situação, ponderando o risco benefício da anticoagulação profilática além da avaliação clínica bem-feita de modo a reduzir a morbimortalidade por essa condição.

Palavras-chave: COVID-19, Embolia e Trombose, Pandemia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of coagulopathies associated with infection by the new coronavirus.

Bibliographic review: With the advancement of the disease, it was realized that in addition to affecting the lung, this infection could also predestinate thrombolytic diseases due to high inflammatory capacity and homeostatic disorder, endothelial oxidative stress caused by hypoxia and disseminated intravascular coagulation. Infection is marked by an increase in D-dimer. In addition, patients had high levels of pro-inflammatory cytokines in the circulatory system, such as interleukins 1 and 6 and Tumor Necrosis Factor (TNF), forming the concept of a cytokine storm that causes a large endothelial injury. **Final considerations:**

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ. *E-mail: debynha100@hotmail.com

Due to the current Covid-19 pandemic, the study of its pathophysiology and its complications has become essential, one of the most important being the thromboembolic events that result from the activation of the immune system and the cytokine storm that causes an endothelium inflammation and a hypercoagulable state. In this sense, it is important that the treatment of patients be evaluated individually in this situation, considering the risk/benefit of prophylactic anticoagulation in addition to a well-done clinical evaluation in order to reduce morbidity and mortality from this condition.

Key words: COVID-19, Embolism and thrombosis, Pandemic.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de las coagulopatías asociadas a la infección por el nuevo coronavirus.

Revisión bibliográfica: Con el avance de la enfermedad se percibió que además de afectar el pulmón, esta infección también podía predestinar enfermedades trombolíticas por alta capacidad inflamatoria y trastorno homeostático, estrés oxidativo endotelial por hipoxia y coagulación intravascular diseminada. La infección se caracteriza por un aumento en el dímero D. Además, los pacientes tenían altos niveles de citocinas proinflamatorias en el sistema circulatorio, como las interleucinas 1 y 6 y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), formando el concepto de una tormenta de citocinas que provoca una gran lesión endotelial.

Consideraciones finales: Debido a la actual pandemia de Covid-19, el estudio de su fisiopatología y sus complicaciones se ha vuelto imprescindible, siendo una de las más importantes los eventos tromboembólicos que resultan de la activación del sistema inmune y la tormenta de citoquinas que provoca una inflamación del endotelio y un estado de hipercoagulabilidad. En ese sentido, es importante que el tratamiento de los pacientes sea evaluado individualmente en esta situación, considerando el riesgo/beneficio de la anticoagulación profiláctica además de una evaluación clínica bien hecha para disminuir la morbimortalidad por esta condición.

Palabras clave: COVID-19, Embolia y trombosis, Pandemia.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um surto de doença de Coronavírus 2019 (Covid-19) que ocorreu inicialmente na cidade de Wuhan, localizada na China se espalhou pelo mundo, sendo declarada em março de 2020 como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (GÓMEZ-MESA JE, et al., 2021; BILLET HH, et al., 2020; LEVY JH, et al., 2021).

A Covid-19 é uma doença heterogênea, variando da forma assintomática até a morte de maneira rápida em alguns pacientes (BILLET HH, et al., 2020). Embora a maior parte dos pacientes com a doença tenha de forma predominantemente infecção do trato respiratório, há uma parcela que evolui para uma condição mais grave e sistêmica, que se caracteriza por febre de padrão resistente ao tratamento, lesão pulmonar aguda com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), choque e disfunção orgânica, associados à alta mortalidade (WOOL GD e MILLER JL, 2021; CONNORS JM e LEVY JH, 2021; LEVI M, et al., 2020). 80% dos pacientes infectados pelo novo coronavírus podem ser assintomáticos ou apenas levemente sintomáticos, mas cerca de 10% desenvolvem sintomas respiratórios graves que evoluem para SDRA e 2 a 5% morrem (WOOL GD e MILLER JL, 2021; ASAKURA H e OGAWA H, 2021).

Os homens são infectados com maior frequência do que as mulheres, e os idosos e pacientes com comorbidades (tais quais doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, diabetes e obesidade) são mais propensos a desenvolver doenças mais graves. Entretanto, a doença grave pode se desenvolver mesmo em jovens e naqueles sem comorbidades, e muitos pontos permanecem obscuros sobre quais fatores contribuem para os resultados (ASAKURA H e OGAWA H, 2021; LI Y, et al., 2020).

Muitos pacientes com o novo coronavírus apresentam distúrbios de coagulação que simulam outras coagulopatias de cunho sistêmico em conjunto com infecções graves, tais quais a Coagulação Intravascular Diseminada (CIVD) ou microangiopatia trombótica, mas a Covid-19 tem características distintas (LEVI M, et al., 2020; HADID T, et al., 2020).

A coagulopatia em pacientes com a doença Covid-19 está relacionada a um risco elevado de mortalidade. A importância dessas anormalidades da coagulação em associação à infecção pelo novo coronavírus está se tornando cada vez mais clara na medida que uma proporção substancial de pacientes com Covid-19 grave desenvolve, às vezes não reconhecidas, complicações tromboembólicas venosas e arteriais (LEVI M, et al., 2020; HADID T, et al., 2020). A incidência de complicações trombóticas é de 16 a 69% em pacientes com Covid-19 internados em terapia intensiva (WOOL GD e MILLER JL, 2021).

Dada a pandemia global em curso, há uma necessidade urgente de entender as manifestações trombóticas relacionadas à infecção pela Covid-19 (AL-SAMKARI H, et al., 2020). O objetivo do estudo foi analisar as características das coagulopatias associadas à infecção pelo novo coronavírus.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A Covid-19

Os coronavírus são vírions redondos e envelopados com cerca de 80 a 220 nm de diâmetro que contêm um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo cercado por uma membrana extracelular contendo um invólucro de glicoproteínas de pico. O termo corona em latim se traduz em coroa e foi dado a esses vírus devido à presença do invólucro da espiga que se assemelhava a uma “estrutura semelhante a uma coroa” usando microscopia eletrônica (POLLARD CA, et al., 2020).

Os coronavírus foram implicados em doenças humanas desde o final da década de 1960, onde foram identificados como os agentes causadores de doenças respiratórias que apresentavam sintomas leves associados ao resfriado comum. Sete cepas de coronavírus humanos foram caracterizadas, quatro das quais são conhecidas por infectar o trato respiratório superior e causar sintomas leves, enquanto as outras três são conhecidas por suas características graves causadoras de doenças do trato respiratório inferior, incluindo o seguinte: Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e Covid-19 (SARS-CoV-2) (POLLARD CA, et al., 2020).

Uma crise mundial sanitária mundial começou a se instalar em dezembro de 2019, devido aos primeiros casos diagnosticados de Covid-19, em Wuhan. Essa doença ficou conhecida pela alta disseminação e por acometer de forma rápida e progressiva o sistema respiratório. Com o aumento dos casos de Covid-19, esta foi decretada pela Organização Mundial da Saúde como uma pandemia (APOLINÁRIO AP, et al., 2021). A sintomatologia apresentada pelos pacientes infectados pelo novo coronavírus podem variar desde indivíduos assintomáticos até quadros graves até óbito (ORSINI MA, et al., 2020).

Com o avanço da doença percebeu-se também que essa infecção poderia predestinar doenças tromboembólicas junto com a SARS-CoV-2, esses achados de coagulopatias são decorrentes da alta capacidade inflamatória e desordem homeostática, estresse oxidativo endotelial causado por hipóxia e coagulação intravascular disseminada (APOLINÁRIO AP, et al., 2021).

Em torno do 7º ao 12º dia dos sintomas transcorrem as complicações decorrentes da doença. A manifestação grave da infecção pelo novo coronavírus é tem como marca uma resposta imunológica acentuada, que se caracteriza participação de linfócitos, monócitos, neutrófilos e macrófagos. Há dano alveolar difuso, infiltrado inflamatório intersticial mononuclear com trombose na microcirculação e formação de membrana hialina (ORSINI MA, et al., 2020; APOLINÁRIO AP, et al., 2021).

Nesse quadro, os pacientes apresentam elevados índices de citocinas pró-inflamatórias, como interferon- γ , interleucinas 1 e 6 e fator de necrose tumoral (TNF), o que forma a tempestade de citocinas, responsável por grande lesão endotelial. Nas células endoteliais, isso causa uma intensa geração de trombina e na redução da fibrinólise, o que aponta para um estado hipercoagulável. Ademais, o estado de hipóxia gerado na forma grave da patologia pode estimular a trombose, pelo aumento da viscosidade sanguínea e por uma via de sinalização dependente do fator de transcrição provocado por hipóxia (ORSINI MA, et al., 2020).

A injúria fora do trato respiratório juntamente com os distúrbios de coagulação mostram que a infecção pelo SARS-CoV-2 consiste em uma severa resposta inflamatória, com estado de hipercoagulabilidade, isquemia e exacerbado por hipoxemia (POLLARD CA, et al., 2020).

As taxas de eventos de tromboembolismo venoso na Covid-19 são consideravelmente mais altas do que as relatadas anteriormente em pacientes cirúrgicos e não cirúrgicos com doença aguda internados na unidade de terapia intensiva e pelo menos três vezes maiores do que em pacientes críticos e não críticos internado no hospital com outras infecções respiratórias virais. Além do tromboembolismo venoso, foi relatado aumento da prevalência de eventos trombóticos arteriais, como infarto do miocárdio e cerebral (até 3%, IC 95% 2-5% em um ambiente de UTI) (DOBESH PP e TRUJILLO TC, 2020).

Fisiopatologia da coagulopatia induzida pela Covid

Em indivíduos saudáveis, o endotélio vascular mantém a homeostase através da regulação da competência imunológica, equilíbrio inflamatório, barreiras juncionais apertadas, estabilidade hemodinâmica, bem como vias trombóticas e fibrinolíticas perfeitamente equilibradas. Na Covid-19 a desregulação de muitas dessas vias surgiu como um mediador de doença grave. A constelação de distúrbios clínicos e de biomarcadores observados no Covid-19 pode ser classificada em interrupção do equilíbrio imunológico, renina-angiotensina-aldosterona e trombótico, todos os quais convergem para o endotélio vascular como uma via comum (SIDDIQI HK, et al., 2021; LEVY JH, et al., 2021).

O SARS-CoV-2 usa a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) para facilitar a entrada nas células-alvo e iniciar a infecção. Esta entrada viral na célula é ainda mediada pela serina protease 2 transmembrana (TMPRSS2) e catepsina L que clivam a proteína S na partícula viral para permitir o acoplamento com ACE2. As células endoteliais (ECs) em geral e os pericitos cardíacos em particular expressam abundante ACE2, tornando-os um alvo direto da infecção por SARS-CoV-2 (SIDDIQI HK, et al., 2021).

As complicações tromboembólicas são a marca registrada do novo coronavírus que pode causar a morte mesmo naqueles pacientes que se encontram assintomático. O SARS-CoV-2 provoca um efeito inflamatório agudo com hipercoagulabilidade, ativação plaquetária e disfunção endotelial. Embora essa apresentação se assemelhe a coagulopatia induzida por sepse (SIC) devido a infecções bacterianas e CIVD, existem várias diferenças importantes (IBA T, et al., 2020; LEVY JH, et al., 2021).

Na Coagulopatia Induzida pela Covid-19 (CAC), os pacientes apresentam inicialmente níveis aumentados de fibrinogênio, dímeros D aumentados, mas pequenas alterações no tempo de protrombina e na contagem de plaquetas em comparação com a sepse bacteriana aguda que pode produzir trombocitopenia, tempos de protrombina prolongados e níveis diminuídos de antitrombina (IBA T, et al., 2020; CONNORS JM e LEVY JH, et al., 2021).

É sabido, também, que os níveis de citocinas inflamatórias estão elevados no Covid-19 e o excesso de produção de citocinas inflamatórias pode induzir linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH)/Síndrome de Ativação de Macrófagos (SAM) que pode resultar em um distúrbio de coagulação trombótica. Embora a fisiopatologia do HLH/SAM pareça semelhante ao Covid-19, o nível de citocina relatado é muito menor no Covid-19. Por outro lado, o desarranjo endotelial, é predominante na Covid-19. Além de HLH/MAS, várias doenças trombóticas, como microangiopatia trombótica e síndrome antifosfolípide, podem ocorrer, e as características dessas doenças são semelhantes ao CAC (IBA T, et al., 2020; CONNORS JM e LEVY JH, et al., 2021).

Uma característica importante do CAC é o dano endotelial microcirculatório na circulação pulmonar e em outros leitos vasculares. Como o SARS-CoV-2 infecta diretamente a célula endotelial vascular causando danos celular e apoptose, a atividade antitrombótica da superfície luminal é notavelmente diminuída. Na Covid-19, tanto o dano alveolar quanto o distúrbio microcirculatório associado à formação de trombos contribuem para a disfunção respiratória. Na autópsia, os achados relatados incluem a formação de coágulos nas arteríolas pulmonares com dano alveolar difuso e membranas hialina. A função endotelial normal refere-se à capacidade de regular o tônus vascular, a permeabilidade, a adesão celular e a anticoagulação (IBA T, et al., 2020; AL-SAMKARI H, et al., 2020).

Células endoteliais saudáveis sintetizam óxido nítrico (NO) pela conversão de L-arginina em L-citrulina por óxido nítrico sintase. O NO liberado pelo endotélio previne a adesão de leucócitos e plaquetas, migração de células inflamatórias para a parede do vaso, proliferação de células musculares lisas e suprime apoptose

e inflamação. O SARS-Cov-2 entra nas células endoteliais por endocitose e é mediado por uma interação da ACE2 e a protease transmembranar serina 2, que libera uma parte da proteína spike e ajuda o SARS-COV2 para entrar na célula endotelial. As células endoteliais infectadas perdem sua capacidade de manter as funções fisiológicas acima mencionadas. Subsequentemente, o dano do endotélio leva à alteração pró-coagulante do lúmen vascular, formação de imunotrombose e má circulação do órgão (LI Y, et al., 2020; IBA T, et al., 2020).

Tanto a microtrombose pulmonar sistêmica quanto o tromboembolismo são comumente observados no Covid-19. Acredita-se que essa figura típica seja o resultado da hipercoagulabilidade devido à função endotelial desregulada dos vasos pulmonares e inflamação sistêmica. Além do trombo venoso profundo que resulta em evento embólico, a formação in situ nas artérias pulmonares pode ser o principal motivo da disfunção pulmonar (IBA T, et al., 2020; AL-SAMKARI H, et al., 2020).

Em pacientes com comorbidades, condições pró-inflamatórias afetam a hemostasia por bloqueio da fibrinólise e indução de condições pró-trombóticas por meio da ativação de células endoteliais e células imunes inatas por meio da liberação de vários fatores, incluindo fator tecidual, VWF e armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) que promovem trombose. O aumento da inflamação é comumente observado em pacientes com Covid-19, enquanto os casos graves são caracterizados por desregulação imunológica e hiperinflamação, com um aumento acentuado da interleucina sérica (IL)-6 (KATNENI UK, et al., 2020).

A resposta inflamatória inclui uma rede complexa de fatores, desencadeados por insultos como infecção, trauma ou toxicidade. Em geral, isso é iniciado por receptores de reconhecimento de padrão de dano encontrados em uma variedade de leucócitos. Isso leva ao recrutamento e translocação de outros leucócitos, liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios, ativação do complemento e ataque físico de patógenos ou células infectadas. Especificamente na inflamação sistêmica associada ao Covid-19, a doença grave está associada ao aumento dos níveis de citocinas, como IL-6, TNF- α e interleucina-2. Níveis de, por exemplo, IL-6 também foram associados a resultados em Covid-19 grave (GASECKA A, et al., 2021; ARYAL MR, et al., 2020).

Esses pacientes desenvolverão sintomas mais graves e avançarão para um estágio no qual a replicação viral descontrolada levará à apoptose de pneumócitos e células endoteliais que, por sua vez, ativarão as plaquetas, induzirão fatores de coagulação e levarão ao aumento da inflamação piorando ainda mais a lesão vascular e aumentando a coagulação (DOBESH PP e TRUJILLO TC, 2020).

Manifestações trombóticas na Covid-19

O monitoramento de dímeros é importante na coagulopatia de Covid-19. Embora o D -dímero esteja inicialmente elevado, outros testes laboratoriais convencionais de coagulação, incluindo Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) e contagem de plaquetas, são frequentemente normais e não são indicadores úteis do risco trombótico. O aumento do fator VIII e do fator von Willebrand (VWF), potencialmente a presença de anticorpos antifosfolípidos, e o aumento da atividade do sistema complemento também são relatados, no entanto, o monitoramento desses biomarcadores não é prático. A patogênese da coagulopatia no Covid-19 é complexa, mas o CAC típico pode ser diagnosticado pelo aumento do dímero D, níveis elevados de fibrinogênio e VWF, mas PT, a PTTa e contagem de plaquetas relativamente normais (IBA T, et al., 2020).

Com base nos achados laboratoriais, há relatos de CIVD em >70% dos pacientes que sucumbem à infecção. Outros estudos retrospectivos relataram taxas trombóticas superiores a 20% a 30% (AL-SAMKARI H, et al., 2020). Os eventos tromboembólicos têm uma mortalidade significativamente maior em pacientes com Covid-19 grave do que em pacientes sem Covid-19 (SEDLACZEK O, et al., 2021). Vários estudos relataram uma maior incidência de eventos trombóticos, particularmente embolia pulmonar, como uma complicação frequente em pacientes com Covid-19. Estudos relataram taxa geral de 69% de Tromboembolismo Venoso (TEV) em pacientes graves com Covid-19 internados em UTI (KATNENI UK, et al., 2020; LEVY JH, et al., 2021).

O D -dímero é produzido no sangue como resultado da degradação do polímero de fibrina estabilizado (fibrina reticulada com fator XIII) pela plasmina. Ou seja, o trombo é formado no corpo pela ativação da coagulação e é decomposto pela ativação fibrinolítica. Muitos artigos relataram que níveis elevados de D -dímero estão associados à gravidade. No entanto, se uma grande quantidade de trombo se formar no corpo, mas não for dissolvida (representando a condição mais grave para o corpo), o aumento do D -dímero pode ser leve (ASAKURA H e OGAWA H, 2021; LI Y, et al., 2020).

Anticoagulação em pacientes com o novo coronavírus

A estratégia de anticoagulação para pacientes internados ocorre usando heparina como anticoagulante primário. A utilização de heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular depende de vários fatores, incluindo a função renal. O benefício da heparina de baixo peso molecular é a dosagem padrão sem a necessidade de titular e/ou monitorar os níveis de coagulação. A estratégia ideal de trombopprofilaxia para pacientes hospitalizados com Covid-19 ainda precisa ser determinada (LEENTJENS J, et al., 2021; DOBESH PP e TRUJILLO TC, 2020).

Além do tipo de heparina usada clinicamente, está a questão em andamento se aumentar os níveis de anticoagulação para a dosagem intermediária ou completa de antitrombóticos melhora os resultados em pacientes com Covid-19. O papel da terapia antitrombótica no Covid-19 deve ser balancear se o benefício da redução da trombose é compensado por um aumento no risco de sangramento (KICHLOO A, et al., 2020).

Estudos retrospectivos recentes dos Estados Unidos observam uma menor incidência de eventos tromboembólicos em pacientes que recebem uma dose ajustada de anticoagulação com base em doença crítica e biomarcadores como D-dímeros e fibrinogênio (LO MW, et al., 2020; LAZZARONI MG, et al., 2021). Em pacientes pós alta e internados, mas com possibilidade de deambulação, a trombopprofilaxia farmacológica não é recomendada rotineiramente (DOBESH PP e TRUJILLO TC, 2020).

Alguns estudos não demonstraram diferença estatisticamente significativas na mortalidade, tempo de ventilação mecânica ou tempo de internação em pacientes que receberam e aqueles que não receberam terapia anticoagulante crônica. Além disso, várias pequenas séries de casos descrevem complicações hemorrágicas importantes em pacientes com Covid-19 que receberam trombopprofilaxia de dose intermediária (DOBESH PP e TRUJILLO TC, 2020).

Dessa forma, torna-se evidente a necessidade de avaliar cada paciente de forma individualizada de acordo com seu quadro clínico e exames laboratoriais para analisar se compensa a anticoagulação profilática frente ao risco de eventos hemorrágicos (KICHLOO A, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude da atual pandemia de Covid-19, tornou-se essencial o estudo de sua fisiopatologia e de suas complicações, sendo uma das mais importantes os eventos tromboembólicos que decorrem da ativação do sistema imune e da tempestade de citocinas que causa uma inflamação do endotélio e um estado de hipercoagulabilidade. Nesse sentido, é importante que o tratamento dos doentes seja avaliado individualmente nessa situação, ponderando o risco benefício da anticoagulação profilática além da avaliação clínica bem feita de modo a reduzir a morbimortalidade por essa condição.

REFERÊNCIAS

1. AL-SAMKARI H, et al. Covid-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, 2020; 136(4): 489-500.
2. APOLINÁRIO PA, et al. Incidência das coagulopatias na infecção por Covid-19. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(4): 17077-17094.
3. ARYAL MR, et al. Venous Thromboembolism in Covid-19: Towards an Ideal Approach to Thromboprophylaxis, Screening, and Treatment. *Curr Cardiol Rep*, 2020; 22(7):52.
4. ASAKURA H, OGAWA H. Covid-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*, 2021; 113(1):45-57.

5. BILLETT HH, et al. Anticoagulation in Covid-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost*, 2020; 120(12):1691-1699.
6. CONNORS JM, LEVY JH. Covid-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 2020; 135(23):2033-2040.
7. DOBESH PP, TRUJILLO TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with Covid-19. *Pharmacotherapy*. 2020; 40(11):1130-1151.
8. GASECKA A, et al. Thrombotic Complications in Patients with Covid-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021; 35(2):215-229.
9. GÓMEZ-MESA JE, et al. Thrombosis and Coagulopathy in Covid-19. *Curr Probl Cardiol*, 2021; 46(3):100742.
10. HADID T, et al. A. Coagulation and anticoagulation in Covid-19. *Blood Rev*, 2021; 47:100761.
11. IBA T, et al. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of Covid-19. *Inflamm Res*, 2020; 69 (12):1181-1189.
12. KATNENI UK, et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe Covid-19 Infection: A Microvascular Focus. *Thromb Haemost*, 2020; 120(12): 1668-1679.
13. KICHLOO A, et al. Covid-19 and Hypercoagulability: A Review. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020; 26:1076029620962853.
14. LAZZARONI MG, et al. Coagulation dysfunction in Covid-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*, 2021; 46:100745.
15. LEENTJENS J, et al. Covid-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol*. 2021; 8(7):e524-e533.
16. LEVI M, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with Covid-19. *Lancet Haematol*, 2020; 7(6):e438-e440.
17. LEVY JH, et al. Covid-19: Thrombosis, thromboinflammation, and anticoagulation considerations. *Int J Lab Hematol*, 2021; 43(1):29-35.
18. LI Y, et al. Dynamic relationship between D-dimer and Covid-19 severity. *Br J Haematol*, 2020; 190(1):e24-e27.
19. LO MW, et al. Covid-19: Complement, Coagulation, and Collateral Damage. *J Immunol*, 2020; 205(6):1488-1495.
20. ORSINI MA, et al. Coagulação intravascular disseminada e Covid-19: mecanismos fisiopatológicos. *Revista De Saúde*, 2020; 11(1), 87-90.
21. POLLARD CA, et al. The Covid-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020; 52(11): 549-557.
22. SEDLACZEK O, et al. Covid-19-induzierte Koagulopathien und thromboembolische Manifestationen. *Radiologe*, 2021; 61(10):909-914.
23. SIDDIQI HK, et al. Covid-19 - A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*, 2021; 31(1):1-5.
24. WOOL GD, MILLER JL. The Impact of Covid-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*, 2021; 88(1): 15-27.