



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO - UFOP
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICA



Escola de Farmácia

RAMON MAGALHAES BARBOSA DE OLIVEIRA

Fisiopatologia da COVID-19: Preditores de prognóstico e tratamento de pacientes em quadro crítico

Ouro Preto - MG

2023

Ramon Magalhaes Barbosa de Oliveira

**Fisiopatologia da COVID-19: Preditores de prognóstico e
tratamento de pacientes em quadro crítico**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP, como
requisito parcial para a obtenção do título de
bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Carmen Aparecida de Paula

OURO PRETO - MG

2023

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

- O48f Oliveira, Ramon Magalhaes Barbosa de.
Fisiopatologia da COVID-19 [manuscrito]: preditores de prognóstico e tratamento de pacientes em quadro crítico. / Ramon Magalhaes Barbosa de Oliveira. - 2023.
58 f.: il.: color.. + Quadro.
- Orientadora: Profa. Dra. Carmen Aparecida de Paula.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .
1. COVID-19 (Doença). 2. Tratamento Farmacológico da COVID-19. 3. Prognósticos. I. Paula, Carmen Aparecida de. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616-092

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Ramon Magalhães Barbosa de Oliveira

Fisiopatologia da COVID-19: Preditores de prognóstico e tratamento de pacientes em quadro crítico

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista.

Aprovada em 03 de Agosto de 2023.

Membros da banca

Doutora Carmen Aparecida de Paula - Orientador(a) - (Universidade Federal de Ouro Preto)
Doutora Nayara Nascimento Toledo Silva - (Universidade Federal de Ouro Preto)
Doutor Thiago Magalhães Gouvea - (Universidade Federal de Ouro Preto)

Carmen Aparecida de Paula, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 15/08/2023



Documento assinado eletronicamente por **Carmen Aparecida de Paula, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 14/08/2023, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0573261** e o código CRC **BBCF270B**.

*“Demore o tempo que for pra decidir o que
você quer da vida, depois que decidir, não
recue ante nenhum pretexto, pois o mundo
tentará lhe dissuadir”*

(Friedrich Nietzsche)

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2. O primeiro caso de COVID-19 foi identificado em 2019 na China e a partir desta data esse vírus desencadeou um sério problema de saúde pública mundial. A forma de transmissão do vírus SARS-CoV-2, pode se dar por meio de aerossóis, perdigotos, muco nasal, contato íntimo com pessoas infectadas, contato com superfícies ou objetos contaminados. Os sintomas podem se apresentar de forma leve, moderada, grave e até mesmo crítica. Apesar da Organização Mundial da Saúde (OMS) ter declarado o fim da pandemia em 05 de maio de 2022, ainda pode ocorrer infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e se o paciente evoluir para estado grave ou crítico, a internação hospitalar pode se tornar necessária. Este trabalho teve como objetivo descrever o processo fisiopatológico da COVID-19 que pode evoluir para Coagulação Intravascular Disseminada (CID) e/ou trombose em pacientes que se encontram em fase crítica, elucidando os principais parâmetros hemostáticos, bioquímicos e pró-inflamatórios que são úteis para estabelecer o diagnóstico, prognóstico e tratamento. Este estudo mostrou que a avaliação clínica acompanhada de uma criteriosa investigação laboratorial é de suma importância para o prognóstico e também para a escolha da melhor conduta de controle das condições clínicas do paciente. O estudo também mostrou que os tratamentos utilizados estão relacionados ao controle dos sintomas e/ou prevenção das complicações clínicas. Durante o estudo constatou-se que diferentes protocolos de tratamento que estão disponíveis, empregando diferentes fármacos, conforme a condição clínica e laboratorial do paciente, não garantem uma total recuperação de todos os doentes. Foi possível observar que quando se tem um alto índice de suspeita clínica de embolia pulmonar e sinais de estado hipercoagulável, (marcadores inflamatórios elevados e D-dímero elevado), deve-se considerar anticoagulação terapêutica, mesmo que os exames de imagem demorem ou não estejam disponíveis e desde que não haja contraindicações para tal conduta terapêutica.

Palavras chave: COVID-19; Preditores de prognóstico; Tratamento; Quadro crítico.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. The first case of COVID-19 was identified in 2019 in China and since then this virus has triggered a serious public health problem worldwide. The form of transmission of the SARS-CoV-2 virus can occur through aerosols, droplets, nasal mucus, intimate contact with infected people, contact with contaminated surfaces or objects. Symptoms can be mild, moderate, severe and even critical. Despite the World Health Organization (WHO) having declared the end of the pandemic on May 5, 2022, infection with the SARS-CoV-2 virus can still occur and if the patient evolves to a serious or critical condition, hospitalization can become required. This work aimed to describe the pathophysiological process of COVID-19 that can progress to Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) and/or thrombosis in patients who are in a critical phase, elucidating the main hemostatic, biochemical and pro-inflammatory parameters that are useful to establish the diagnosis, prognosis and treatment. This study showed that clinical evaluation accompanied by careful laboratory investigation is of paramount importance for the prognosis and also for choosing the best approach to control the patient's clinical conditions. The study also showed that the treatments used are related to symptom control and/or prevention of clinical complications. During the study it was found that different treatment protocols that are available, using different drugs, depending on the clinical and laboratory condition of the patient, do not guarantee a full recovery of all patients. It was possible to observe that when there is a high index of clinical suspicion of pulmonary embolism and signs of a hypercoagulable state (elevated inflammatory markers and elevated D-dimer), therapeutic anticoagulation should be considered, even if the imaging tests are delayed or not available. available and provided that there are no contraindications for such therapeutic conduct.

Keywords: COVID-19; Prognostic predictors; Treatment; Critical frame.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de entrada do SARS-Cov-2 na célula hospedeira	17
Figura 2 - Ilustração do mecanismo de formação de trombo na COVID-19	19
Figura 3 - Níveis de IL-6 nos pacientes com COVID-19 hospitalizados e ambulatoriais	26
Figura 4 - Níveis de ferritina em pacientes hospitalizados e ambulatoriais com COVID-19	28
Figura 5 - Níveis de D-dímero em pacientes hospitalizados e ambulatoriais com COVID-19	31
Figura 6 - Níveis de PCR em pacientes hospitalizados e ambulatoriais com COVID-19	33
Figura 7 - Ilustração do mecanismo de ação das heparinas não fracionadas de baixo peso molecular e dos inibidores seletivos do Fator Xa	41
Figura 8 - Ilustração do mecanismo dos inibidores direto da Trombina	44
Figura 9 - Probabilidade de internação entre pacientes ambulatoriais com COVID-19 em uso ou não de anticoagulantes	45
Figura 10 - Diferenciação dos parâmetros inflamatórios após anticoagulantes em pacientes da COVID-19	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Resultados laboratoriais na admissão hospitalar dos pacientes com Covid-19	23
Quadro 2-A - Influência das condições clínicas e dos resultados dos exames laboratoriais na escolha do tratamento do paciente com COVID-19.	34
Quadro 2-B - Influência das condições clínicas e dos resultados dos exames laboratoriais na escolha do tratamento do paciente com COVID-19	35
Quadro 2-C - Influência das condições clínicas e dos resultados dos exames laboratoriais na escolha do tratamento do paciente com COVID-19	36
Quadro 2-D - Influência das condições clínicas e dos resultados dos exames laboratoriais na escolha do tratamento do paciente com COVID-19	37
Quadro 3 - Relação entre parâmetros inflamatórios e condição clínica, após anticoagulação.	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE2: Enzima Conversora de Angiotensina 2
CAT B/L: Catepsina B e L
CID: Coagulação Intravascular Aguda
DAMPs: Padrões Moleculares Associadas a Danos
DDU: Unidades Correspondentes a D-dímero
E: Proteína do pequeno Envelope do Vírus SARS-COV-2
ECMO: Oxigenação por Membrana Extracorpórea
ESPII: Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
Fator IIa: Trombina
FCM: Motivo de Clivagem para a Furina
FEU: Unidades Correspondentes a Fibrinogênio
G-CSF: Fator Estimulante de Colônias para granulócitos
GM-CSF: Fator Estimulante de Colônias para Granulócitos e Monócitos
HBPM: Heparinas de Baixo Peso Molecular
HNF: Heparina não fracionada
IFN- γ : Interferon gama
IL: Interleucina
IP-10: Proteína 10 induzida por INF- γ
ISTH: Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia
IV: Via intravenosa
LAD: Lesão Alveolar Difusa
LDH: Lactato Desidrogenase
M: Proteína de Membrana do vírus SARS-COV-2
MCP-1: Quimiocina
mIL-6R: Receptor de IL-6 ligado a membrana
MIP: Proteína Inflamatória de Macrófago
MOC: Proteína Quimioatrativa de Monócitos
N: Nucleocapsídeo do Vírus SARS-COV-2
NETs: Neutrophil Extracellular Traps
NRP1: Neuropilina-1
OMS: Organização Mundial da Saúde
PAI-1: Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1

PAMPs: Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PCR: Proteína C Reativa
PGI2: Prostaglandina I2
PRRAR: Inserção polibásica de clivagem pela furina
RBD: Domínio de Ligação do Vírus SARS-COV-2 ao Receptor
RNA: Ácido Ribonucleico
RNL: Razão Neutrófilo e Linfócito
RT-qPCR: Reação em Cadeia da polimerase em Tempo Real
S: Glicoproteína Spike do Vírus SARS-COV-2
SC: Via Subcutânea
SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
sIL-6R: Receptor de IL-6 solúvel
TEA: Tromboembolismo Arterial
TEV: Tromboembolismo Venoso
TMPRSS2: Serina protease transmembranar 2
TNF- α : Fator de Necrose Tumoral do tipo Alfa
TP: Tempo de Protrombina
TTPa: Tempo de Tromboplastina Parcial ativado
UTI: Unidade de Terapia Intensiva
VMI: Ventilação Mecânica Invasiva
VMNI: Ventilação Mecânica não invasiva
VR: Valor de Referência

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 METODOLOGIA	15
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
4.1 Características entre hospedeiro e os sintomas da COVID-19	16
4.2 Mecanismo de infecção	16
4.3 Fisiopatologia da COVID-19	18
4.4 Diagnóstico	20
4.4.1 Teste Rápido Imunocromatográfico para pesquisa de Antígeno Viral (TR-Ag)	20
4.4.2 Teste molecular em tempo real (RT-qPCR)	21
4.4.3 Teste de amplificação isotérmica (RT-LAMP)	21
4.4.4 Testes rápidos de antígeno (TR-Ag)	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5.1- Parâmetros laboratoriais dos pacientes com COVID-19	22
5.2- Biomarcadores que indicam gravidade clínica	24
5.2.1 Interleucina 6 (IL-6)	25
5.2.2 Ferritina	27
5.2.3 D-dímero	29
5.2.4 Proteína C reativa (PCR)	31
5.3 - Tratamento e Controle da COVID-19	34
5.3.1- Uso de antivirais e outros fármacos	38
5.3.1.1- Paxlovid	38
5.3.1.2- Rendesivir	38
5.3.1.3- Baricitinibe	38
5.3.1.4- Tocilizumabe	39
5.3.2- Anticoagulação	39
5.3.2.1- Heparinas	40
5.3.2.2- Inibidores do fator Xa: Rivaroxabana, Apixabana, Edoxabana e fondaparinux	42
5.3.2.3- Inibidores diretos da trombina: Bivalirudina e Argatroban	43
5.3.3- Terapia com Anticoagulantes	44
6 CONCLUSÃO	49
7 REFERÊNCIAS	50

1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um RNA-vírus pertencente ao gênero β -coronavírus e representa o sétimo membro da família Coronaviridae (Naqvi; *et al.* 2020). O nome SARS-CoV-2 se deve ao fato de estar geneticamente relacionado ao coronavírus, responsável pelo surto da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) em 2003 (OMS, S.D.).

O primeiro paciente infectado foi reconhecido no Hospital Central de Wuhan na China, em 26 de dezembro de 2019, sucedendo na coleta da amostra do lavado broncoalveolar e transcorrendo a caracterização do genoma do vírus e análises filogenéticas, na qual foi possível a identificação dessa nova cepa do vírus, revelando estar relacionado ao grupo de coronavírus do tipo SARS, onde já havia ocorrido o reconhecimento em morcegos na China antes de ter sido identificado a primeira infecção em seres humanos (Wu; *et al.* 2020). Em 11 de março de 2020, a infecção desenvolvida pelo SARS-COV-2 que proporciona a doença que ficou conhecida como COVID-19, foi caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia, sendo considerada uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (OPAS, S.D.). Sabe-se que a infecção por este vírus desenvolve múltiplas infecções sistêmicas em animais, e em humanos, principalmente no trato respiratório, desencadeando a síndrome respiratória aguda, acompanhada de alguns sintomas iniciais característicos como tosse, febre, cansaço e em casos mais graves, dificuldade respiratória (Xintian; *et al.* 2020).

Os coronavírus apresentam quatro proteínas estruturais: glicoproteína Spike (S), proteína de membrana ou matriz (M), nucleocapsídeo (N) e proteínas do pequeno envelope (E) (Mokhtari; *et al.* 2020). A proteína S associa-se ao seu receptor de superfície da célula hospedeira durante a infecção, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), a qual atua como um receptor funcional da célula para a infecção de SARS-CoV (Lau e Peiris, 2005). Essa associação entre a proteína S e o receptor ACE-2 do hospedeiro ocorre por meio do domínio de ligação ao receptor (RBD) que está presente na subunidade S1 da proteína viral, seguindo pela fusão da subunidade S2 à membrana celular.

Os COVs diferem entre si principalmente em termos da sua interação com o receptor do hospedeiro, assim sendo, as alterações na composição residual da proteína S impõem o mecanismo e a sua afinidade pelo receptor (Naqvi; *et al.* 2020),

pois tanto os SARS-CoV quanto o SARS-CoV-2 usam a enzima ACE-2 como receptor para infectar as células hospedeiras (Mokhtari *et al.* 2020).

Após a sua entrada nas células epiteliais alveolares por meio do receptor ACE-2 e a sua interação com os vasos sanguíneos, ocorre a ativação da imunidade inata do hospedeiro proporcionando uma liberação desordenada de citocinas pró-inflamatórias: interleucina (IL); proteína induzida por interferon gama (IP); proteína quimioatrativa de monócitos (MOC); proteína inflamatória do macrófago (MIP); interferon gama (IFN- γ); fator de necrose tumoral tipo alfa (TNF- α), fenômeno este conhecido como “tempestade de citocinas” (Savla; Prabhavalkar; Bhatt, 2021). Dentre as diferentes citocinas secretadas, merecem destaque: as interleucinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, o fator estimulante de colônias para granulócitos (G-CSF), o fator estimulante de colônias para granulócitos e monócitos (GM-CSF) e as quimiocinas IP-10 e MCP-1. Estas citocinas estão elevadas no soro dos pacientes durante a doença, o que pode levar ao quadro crítico de infecção, ocasionando uma disfunção pulmonar grave e levar ao acúmulo de células pró-inflamatórias nos pulmões. Os níveis de IL-6 estão diretamente relacionados ao nível da carga viral e à presença de monócitos (Naqvi; *et al.* 2020). A infecção aguda causada pelo SARS-CoV-2 provoca no local uma lesão aguda, ativando uma resposta inflamatória local e sistêmica. Essa resposta inflamatória aguda resulta na perda das propriedades anticoagulantes protetoras da superfície endotelial e do glicocálix, contribuindo na formação de trombos microvasculares. A lesão aguda das células endoteliais ocasiona a liberação de diferentes fatores pró-coagulantes críticos, como por exemplo o Fator de *von Willebrand*. (Levy; *et al.* 2021).

As manifestações clínicas da lesão pulmonar aguda induzida pelo SARS-COV-2 produzem a SDRA como a hipoxemia aguda, aumento da permeabilidade capilar e edema pulmonar. Nos pacientes críticos, a resposta inflamatória inicia-se com uma trombose inflamatória pulmonar e microvascular localizada. Posteriormente, a resposta inflamatória à infecção aguda desenvolve uma intensa tempestade de citocinas que são secretadas na microcirculação, ocasionando uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (Levy; *et al.* 2021).

O diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser feito pelas técnicas de identificação do ácido ribonucleico (RNA) viral por meio da reação em cadeia da polimerase após a transcrição reversa desenvolvida em tempo real (RT-qPCR) e teste sorológico. O teste sorológico consiste na identificação de anticorpos, porém a

soroconversão ocorre entre o 7º e 11º dias após exposição ao vírus. Apesar de alguns pacientes desenvolverem precocemente, o diagnóstico da doença quando na fase aguda, se torna inviável devido à demora natural da produção de anticorpos. (Arent; *et al.* 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Mediante revisão de literatura, descrever o processo fisiopatológico da COVID-19 e elucidar os principais parâmetros hemostáticos, bioquímicos e pró-inflamatórios que são úteis para estabelecer o prognóstico e o tratamento.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características do vírus SARS-CoV-2;
- Descrever o mecanismo de infecção celular pelo SARS-CoV-2;
- Descrever o mecanismo fisiopatológico da COVID-19;
- Identificar e descrever as alterações dos biomarcadores hematológicos, bioquímicos e pró-inflamatórios em pacientes de quadro grave e não grave da COVID-19;
- Identificar e descrever as medidas adotadas para o tratamento dos pacientes com COVID-19.

3 METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, desenvolvido a partir de publicações científicas disponíveis em base de dados dos principais sites, como: PubMed, Scientific Electronic Online (SciELO), ScienDirect, Google Acadêmico, Biblioteca Digital Brasileira de teses e Dissertações (BDTD) e Portal Periódicos Capes. A metodologia utilizada foi com base nos seguintes descritores: *COVID-19, disseminated intravascular coagulation, coagulopathy, pulmonary embolism, anticoagulant, prognostic, hemostasis, coronavírus, heparin, biomarkers, better from clotting, treatment, coagulopathy induced by COVID-19, venous thromboembolism (TEV), inflammation, D-dimer*.

Os critérios de elegibilidade foram: estudos de coorte e estudos clínicos publicados em português, inglês ou espanhol. Foram incluídos os artigos e as pesquisas publicadas no período de 2019 a 2023. A triagem das pesquisas foi realizada por meio da leitura dos títulos, dos resumos e dos textos completos, assim, selecionando os artigos que abordassem a fisiopatologia, situações de coagulopatia, biomarcadores de risco para prognóstico, tromboembolismo venoso (TEV) e fármacos para terapia em pacientes infectados com SARS-CoV-2.

O método de exclusão dos artigos (após leitura dos títulos, resumos e dos textos completos) foi o não atendimento a um ou mais dos critérios de inclusão: alterações dos biomarcadores hemostáticos, fatores de risco na avaliação prognóstica, tratamento em fase clínica leve, moderada, grave ou crítica associada a COVID-19. Também foram excluídos, os artigos que envolveram reações a vacinas e que envolveram outros tratamentos que não apresentaram a eficácia clínica esperada nos estudos, cujo uso foi desaprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Características entre hospedeiro e os sintomas da COVID-19

A idade média do hospedeiro humano para o SARS-CoV-2 é em torno de 50 anos, contudo, é possível adquirir a infecção em todas as idades. Entretanto, as manifestações clínicas diferem entre si devido a idade, assim como homens mais velhos (> 60 anos) que apresentam comorbidades são mais suscetíveis a adquirir doenças respiratórias graves que demandam hospitalização ou até a suceder à morte, a maioria dos jovens e crianças possuem apenas doenças leves sem pneumonia ou pneumonia leve ou até mesmo assintomáticos (HU; *et al.* 2021)

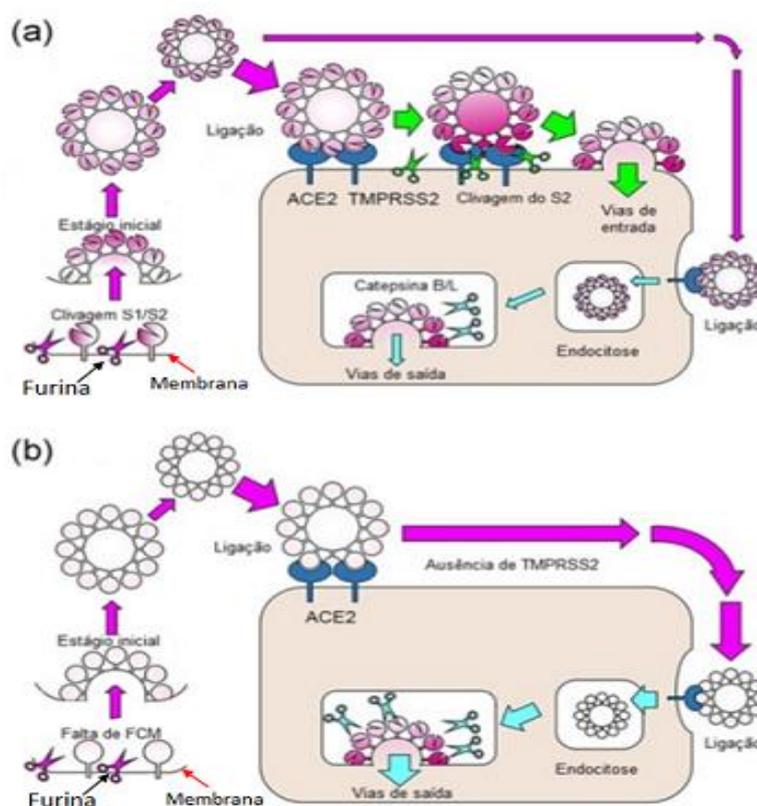
Os sintomas mais frequentes da infecção incluem febre e tosse seca, os menos frequentes são produção de escarro, dor de cabeça, hemoptise, diarreia, anorexia, dor de garganta, anosmia, dor no peito, calafrios, náuseas e vômitos. A maior parte das pessoas no estudo de Hu e outros autores (2021), apresentaram sinais de doença posteriormente a um intervalo de tempo de incubação entre 11 a 14 dias, sendo mais frequente em torno de 5 dias, dispneia e pneumonia presentes em alguns dos pacientes neste estudo, decorreram em um período médio de 8 dias desde o começo da doença.

4.2 Mecanismo de infecção

A invasão do SARS-CoV-2 em células após sua entrada em hospedeiros requer clivagem sequencial da glicoproteína spike nos locais de clivagem S1/S2 e de S2'. O SARS-CoV-2 possui uma inserção poli básica (PRRAR) no local de clivagem S1/S2 que pode ser clivada pela enzima furina, uma enzima transmembrana, com participação da Serina Protease 2 (TMPRSS2) e da Catepsina B / L no processo de endocitose celular. O sequenciamento das proteases em vários locais e tecidos do corpo, próximo ao receptor ACE-2, demonstrou o tropismo tecidual do SARS-CoV-2 (Hu; *et al.* 2021). A Figura 1 ilustra a entrada dos COVs nas células, a qual envolve duas vias diferentes: fusão da membrana plasmática (via inicial) ou a fusão do endossoma (via tardia). Dependendo do tipo da célula, a presença de proteases exógenas e de membrana como serina 2 (TMPRSS2), desencadeia a via de fusão. Se a entrada do vírus não ocorrer pela via de fusão, o SARS-CoV-2 é endocitado e

clivado pelas enzimas catepsina B e L (CATB/L) (Chen; *et al.* 2021). Durante o processo da infecção, ocorre uma alteração estrutural da proteína S desde a sua ligação no receptor até a fusão da membrana, desta forma, envolve o processo de clivagem da proteína S, a qual possui a presença de um motivo de clivagem para a furina (FCM). Apesar da furina ser a principal protease responsável pela clivagem preparatória, a clivagem total de S1/S2 é posteriormente desenvolvida pela ação de outras enzimas. Assim, a clivagem de S2 é de suma importância para estimular a fusão do SARS-CoV-2 à membrana da célula alvo, proporcionando sua ligação ao receptor ACE-2. Após a ligação da proteína S ao receptor ACE-2, ocorre uma clivagem no domínio S2 exercida pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2), o que favorecerá a internalização na membrana plasmática (Takeda, 2022). Resumidamente, a clivagem da subunidade S2 proporciona a fusão da bicamada lipídica do vírus com a da célula hospedeira, ocasionando a entrada do complexo ribonucleoproteína viral no interior da célula alvo (Lamers e Haagmans, 2022).

Figura 1 - Mecanismo de entrada do SARS-Cov-2 na célula hospedeira



Legenda: Figura 1 (a): vias inicial e tardia da entrada do vírus na célula hospedeira, Figura 1 (b) via tardia para entrada do vírus na célula hospedeira. FCM: ponto de clivagem pela furina, Fonte: TAKEDA, M. 2022, Modificada.

Além das interações do SARS-CoV-2 com o receptor ACE-2 do hospedeiro, que é expresso em níveis muito baixos nas células epiteliais e olfativas, acredita-se que também pode ocorrer interações entre a neuropilina-1 (NRP1), proteína de membrana expressa em altos níveis nos epitélios voltados para o ambiente externo. Nesse sentido, os vírus podem buscar interações multivalentes fracas para aumentar a afinidade com o receptor ACE-2 (Cantuti-Castelvetri; *et al.* 2020). Desta forma, a NRP1 se liga à sequência RRAR presente na subunidade S1 gerada pela clivagem S1/S2 intermediada pela furina, aumentando a interação entre ACE-2 e SARS-CoV-2 (Takeda, 2022).

O vírus SARS-CoV-2 sem o local de clivagem da furina S1/S2 foi identificado em baixas concentrações em células isoladas de furões infectados e não foi transmitido a animais sentinelas co-alojados, ao contrário do vírus do tipo selvagem. Os estudos revelam que o local de clivagem da furina é um determinante muito importante para a transmissão do SARS-CoV-2 (Peacock; *et al.* 2021).

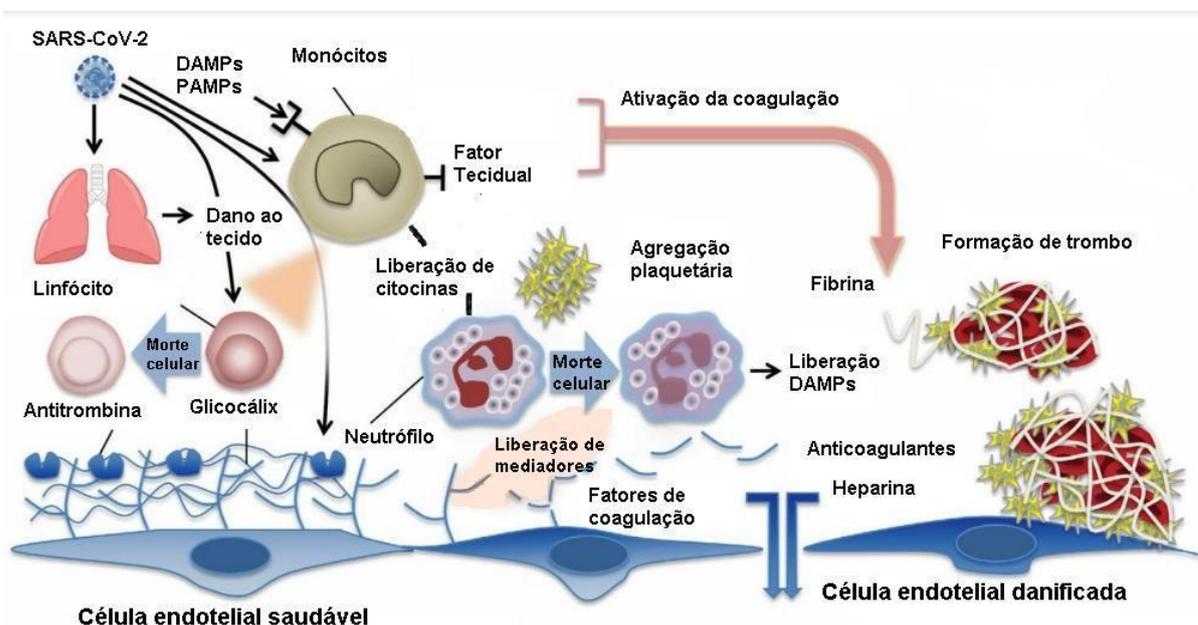
4.3 Fisiopatologia da COVID-19

Diferentes citocinas pró-inflamatórias estão aumentadas em pacientes com COVID-19, dentre elas destacam-se: fator de necrose tumoral- α , IL-1 β , IL-6, IFN γ e GM-CSF. Estas citocinas intermediam a inflamação e a coagulação. Os níveis circulantes de citocinas elevados ocorrem de maneira simultânea no sangue e no tecido pulmonar (Levy; *et al.* 2021). O recrutamento de células do sistema imune se deve à elevação das citocinas inflamatórias e de quimiocinas que direcionam essas células para os tecidos infectados, estimulando a expressão do fator tecidual nas células endoteliais vasculares e nos monócitos e macrófagos. A Figura 2 mostra que a expressão do fator tecidual celular ativa a via extrínseca da cascata de coagulação e consequentemente proporciona a formação de coágulos de fibrina tanto local, quanto de maneira disseminada (Iba; *et al.* 2020).

Em pacientes com COVID-19, a infecção das células alveolares acarreta em rompimento do epitélio, ocasionando uma significativa fase exsudativa e uma lesão alveolar difusa (LAD). Esse fenômeno leva a um desequilíbrio entre a ativação e fisiologia da cascata da coagulação e inibição da fibrinólise. Esse procedimento desenvolve a formação de membranas hialinas, exsudatos ricos em fibrina, protegendo os alvéolos contra o acúmulo de líquido, porém, delimita

significativamente a troca de oxigênio. Também ocorre a formação de trombos de fibrina, identificados nos pequenos vasos arteriais na maioria dos casos com COVID-19. Pacientes em estado grave com trombos de fibrina exibem altos níveis de D-dímeros, e estão relacionados diretamente a efeitos fatais em pacientes com COVID-19. A diminuição de plaquetas circulantes se deve ao fato delas estarem sendo usadas na coagulação durante o processo da infecção. Assim, a anticoagulação profilática precoce evidenciou prevenir a progressão da doença para a fase grave e redução dos casos de mortes em pacientes hospitalizados com COVID-19. A fase pró-trombótica pode estar associada a um sistema classificado como imuntrombose, em que o sistema imune e o da coagulação sanguínea trabalham em sinergismo para impedir a disseminação do patógeno (Lamers e Haagmans, 2022).

Figura 2 – Ilustração: mecanismo da formação de trombo na COVID-19



Fonte: Iba; et al. 2020, modificada.

Na imuntrombose, as células imunes, principalmente os neutrófilos, interagem e ativam as plaquetas e os fatores da cascata da coagulação (Fig. 2), proporcionando um quadro de coagulopatia e trombose em pacientes com COVID-19. Na maioria dos casos foi verificada coagulação intravascular disseminada (CID) antes da morte e durante a hospitalização. Observações anátomo-patológicas indicaram que as redes extracelulares produzidas pelos neutrófilos, tradução de *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs), são os aspectos primordiais para a formação de trombos em níveis micro e

macro vasculares. Contudo, a participação de vários elementos envolvendo plaquetas, células endoteliais, fatores de coagulação e fosfatos inorgânicos, são essenciais para desencadear a coagulação intravascular induzida pelos NETs. A ativação da produção de fator tissular e a participação do eixo plaquetas/NETs/trombina, são fatores primordiais no processo da imunotrombose observada na COVID-19 (Zhu; Chen; Liu, 2022).

As células pró-inflamatórias ao serem ativadas, induzem uma ampliação das respostas inflamatórias por meio de vias pró-trombóticas com a participação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), os quais desenvolvem lesão endotelial mais acentuada no local onde iniciou a infecção (Levy; *et al.* 2021). Em pacientes com COVID-19 e com níveis séricos de TNF- α e IL-13 elevados, observa-se adesão de monócitos, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e infiltrados de monócitos (NING, Q.; *et al.* 2022). Outros elementos como elastase e catepsina G, secretadas por neutrófilos ativados, também podem desativar os inibidores da via do fator tecidual, potencializando a ativação da cascata da coagulação (Zhu; Chen; Liu, 2022).

4.4 Diagnóstico

Levando em consideração a presença precoce de sintomas em situações clínicas, a pesquisa do vírus é de suma importância para o diagnóstico da COVID-19. Apesar das técnicas moleculares possibilitarem diagnóstico mais preciso para a identificação específica de patógenos, além de possuir alto custo e não ser acessível a toda a população, não são extensíveis a infecções assintomáticas ou estudos epidemiológicos, entretanto testes sorológicos mais adequados para e vigilância populacional (Anka; *et al.* 2020).

4.4.1 Teste Rápido Imunocromatográfico para pesquisa de Antígeno Viral (TR-Ag)

Os testes de detecção de anticorpos possuem a função de detectar a resposta imunológica dos pacientes por meio da identificação de IgA, IgM e/ou IgG em relação ao SARS-COV-2. Os principais métodos utilizados são: Imunoensaio por Quimioluminescência (CLIA), Ensaio Imunoenzimático (*ENZYME-Linked Immunosorbent Assay* - ELISA) e Imunoensaio por Eletroquimioluminescência

(ECLIA) (Secretaria de estado de Saúde - MG, 2022a). Contudo, o uso é limitado no diagnóstico da COVID-19 dado que, fornece diagnóstico tardio devido às propriedades da infecção do SARS-COV-2, é indicado o uso 14 dias após o início dos sintomas (Secretaria de estado de Saúde - MG, 2023b).

4.4.2 Teste molecular em tempo real (RT-qPCR)

O teste molecular em tempo real (RT-qPCR) possui a finalidade de identificar a presença do ácido ribonucleico (RNA) do SARS-COV-2 pela reação em cadeia da polimerase após a transcrição reversa, desenvolvida em tempo real. Considerado até o presente momento, teste de padrão-ouro em diagnóstico de pacientes com sintomas da COVID-19 em fase aguda, sendo coletado amostra do trato respiratório até o 14º dia após início dos sintomas (Secretaria de estado de Saúde - MG, 2022a). A RT-qPCR deve ser utilizada em todos os casos sintomáticos que durante a triagem exibem TR-AG não reagente e em 10% dos que apresentarem reagente para TR-AG. A contraprova é de suma relevância para fornecer dados para vigilância laboratorial e genômica em relação à Síndrome Gripal (SG) (Secretaria de estado de Saúde - MG, 2023b).

4.4.3 Teste de amplificação isotérmica (RT-LAMP)

O teste de amplificação isotérmica (RT-LAMP) detecta o RNA do vírus da COVID-19 no decorrer do período ativo da infecção do vírus. É um método simples que identifica com eficiência e agilidade o vírus SARS-COV-2 em amostras clínicas e está sendo utilizado como alternativa à metodologia da RT-qPCR na rede de saúde suplementar (Secretaria de estado de Saúde - MG, 2023b).

4.4.4 Testes rápidos de antígeno (TR-Ag)

Os testes rápidos de antígeno (TR-Ag) possuem a finalidade de identificar antígenos virais específicos. São testes simples e de fácil execução com amostras de swab nasofaríngeo ou nasal com a liberação do resultado entre 20 minutos, são recomendados o uso entre o 1º e o 5º dia logo após o início dos sintomas. É baseado na detecção da proteína N do SARS-COV-2, possibilitando a detecção de infecção de

diversas variantes genéticas, porém não a identificação genômica (Secretaria de estado de Saúde - MG, 2022a). Em casos de amostras provenientes de Unidades Sentinelas, suspeita de reinfecção, caso de óbito e viajantes que realizaram viagens internacionais até 14 dias em outros países antes do início dos sintomas, não devem ser realizados testes de antígeno, sendo o teste RT-qPCR exclusivo para essas situações (Secretaria de estado de Saúde - MG, 2023b).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1- Parâmetros laboratoriais dos pacientes com COVID-19

Do ponto de vista laboratorial, inicialmente o hemograma pode identificar uma contagem normal de linfócitos ou uma linfopenia leve. Na segunda semana, ocorre uma evolução dos sinais e dos sintomas, podendo iniciar o aparecimento de tosse seca, febre e também a artralgia e mialgia. O hemograma pode ser acompanhado de linfopenia, que também pode começar a se acentuar, tendendo a um prognóstico ruim. A presença de leucocitose acompanhada por neutrofilia pode indicar uma coinfeção bacteriana. Nesta fase, considerada por muitos autores como fase aguda, os biomarcadores começam a aumentar de acordo com a evolução da infecção, principalmente os marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR). Este marcador possui uma alta sensibilidade, porém uma baixa especificidade. No entanto, quando se compara a todos os biomarcadores de fase aguda da COVID-19, a PCR é a que melhor exhibe aumento nos níveis séricos (Junior e Lourenço, 2020).

Após a admissão hospitalar, é possível observar nos exames laboratoriais dos pacientes com Covid-19 a progressão da doença, em relação a pacientes de quadro não grave e quadro grave. O Quadro 1 apresenta os achados laboratoriais de pacientes com COVID-19 na China, no momento da admissão hospitalar em estado grave e não grave. Nesse quadro pode-se observar que é possível acompanhar a evolução da doença por meio da avaliação de biomarcadores hematológicos, como o Tempo de Protrombina (TP), fibrinogênio, Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) e contagem absoluta e relativa de neutrófilos. Esses biomarcadores vão se apresentar dentro dos valores de referência (VR) para os pacientes não graves e graves, porém, observa-se uma progressão no aumento dos valores em relação ao

grupo de pacientes do quadro clínico não grave para os grupos de pacientes em quadro clínico grave. Nos pacientes não graves, os valores se apresentaram mais próximos de VR. Já nos pacientes em estado grave, de acordo com a evolução da doença, os biomarcadores, mesmo estando dentro da faixa de referência, estão próximos dos limites de VR, podendo indicar um aumento progressivo em relação aos valores de pacientes em quadro não grave.

Quadro 1 - Resultados laboratoriais na admissão hospitalar dos pacientes com Covid-19

Achados laboratoriais	Grupo grave, n= 35	Grupo não grave, n= 55	p-valor
Contagem de leucócitos (x10 ⁹ /L)	8,25(1,82 - 13,96)	5,29 (2,82 - 16,83) n=54	< 0,001
Contagem de neutrófilo (x10 ⁹ /L)	7,54(1,01 - 12,84)	3,25 (1,30 - 14,85) n=55	< 0,001
Contagem de linfócitos (x10 ⁹ /L)	0,74(0,26 - 2,01)	1,29 (0,35 - 3,47) n=54	< 0,001
Contagem de hemácias (x10 ¹² /L)	4,24(2,57 - 5,17)	4,18 (2,79 - 5,53)	0,700
Hemoglobina (g/L)	133,00 (70,0 - 169,0)	132,00 (69,0 - 164,0)	0,562
Proteína C reativa (mg/L)	86,41 (0,87 - 328,45) (n=30)	6,24 (0,0 - 141,83) n=47	< 0,001
Contagem de plaquetas (x10 ⁹ /L)	181,0 (51,0 - 469,0)	229,0 (75,0 - 446,0)	0,093
TTPa (seg.)	27,90 (22,40 - 56,90)	28,20 (16,40 - 60,60) n=52	0,597
TT (seg.)	17,60 (14,60 - 23,90) n=34	18,40 (15,30 - 24,80) n=52	0,171
TP (seg.)	12,80 (10,80 - 19,70) n=34	12,95 (10,10 - 18,60) n=52	0,584
Fibrinogênio (g/L)	3,89 (1,15 - 6,50) n=34	2,78 (1,15 - 5,0) n=52	0,001
D-dímero (mg/L)	1,80 (0,16 - 140,94) n=34	0,63 (0,11 - 21,20) n=53	< 0,001
RNL	9,95 (1,35 - 36,13)	2,24 (0,84 - 15,99) n=54	< 0,001

Legenda Quadro 1; TTPa: Tempo de tromboplastina parcial ativada; TT: Tempo de trombina; TP: Tempo de protrombina; FIB: Fibrinogênio; NRL: Razão neutrófilo / linfócito. Fonte: SHI, S.; *et al.* 2021.

O Quadro 1 também mostra que em pacientes graves houve uma queda nos valores de linfócitos e um aumento na contagem dos neutrófilos, proporcionando uma razão de neutrófilos em relação aos linfócitos (RNL) acima dos valores ideais (Shi; *et al.* 2021). De acordo com Liao e outros pesquisadores (2020), a RNL está diretamente relacionada ao risco de morte, principalmente nos pacientes com SDRA, fenômeno

também observado em um estudo realizado por Mazur e Romanichen (2022). Neste estudo, os autores alegaram que o aumento da RNL pode ser explicado pela indução de apoptose dos linfócitos iniciada pela concentração de citocinas que foram produzidas durante a evolução da doença.

Geralmente, os valores para a contagem de plaquetas e de eosinófilos são consideravelmente baixos nos pacientes que se encontram em estado grave (Liao; *et al.* 2020). É possível observar no Quadro 1 que, em analogia dos grupos de paciente não grave e do grupo de pacientes grave, há uma alteração nos parâmetros hematológicos como aumento da contagem de neutrófilos, diminuição dos valores de linfócitos, aumento da razão entre neutrófilo e linfócito (RNL), do Tempo de Protrombina, do D-dímero, dos produtos de degradação da fibrina, da PCR, da Lactato Desidrogenase (LDH), da contagem de leucócitos e da ferritina sérica.

Pacientes com necessidade de cuidados intensivos em quadro grave apresentaram níveis de biomarcadores inflamatórios, como PCR, ferritina e alguns biomarcadores da coagulação sanguínea como D-dímero acima dos níveis normais. No entanto, nenhuma diferença na contagem de hemácias, concentração de hemoglobina, contagem de plaquetas, TTPa e TP foi encontrada entre pacientes com diferentes gravidades. As alterações no leucograma concomitante ao aumento dos biomarcadores inflamatórios indicam uma reação inflamatória proporcionada pela COVID-19 em pacientes que apresentaram ou não coinfeção, os parâmetros de coagulação, assim como TP e D-dímeros, são características nos casos críticos (Sebotaio; Asturian; Neto, 2022).

5.2- Biomarcadores que indicam gravidade clínica

A infecção viral pelo Sars-CoV-2 desencadeia uma reação desregulada referida como a “tempestade de citocinas” durante o estágio inicial da infecção. No decorrer da tempestade de citocinas, uma série de mediadores inflamatórias como IL-6, IL-8, IL-12, IL-1 β , IFN- γ e TNF- α , como também outros biomarcadores como PCR, ferritina e D-dímero encontram-se aumentadas na circulação sanguínea, principalmente naqueles em estado grave. A seguir será feita uma breve descrição de alguns desses marcadores que se encontram em níveis elevados no sangue dos pacientes com COVID-19.

5.2.1 Interleucina 6 (IL-6)

Os pacientes com Covid-19 podem apresentar níveis séricos de citocina IL-6 elevados no momento da hospitalização. Essa citocina pode atuar como um preditor forte, independente da sobrevivência do paciente. A IL-6 supera PCR, D-dímero e ferritina em termos de robustez ao diagnóstico e prognóstico. Dentre as citocinas presentes na COVID-19, a IL-6 é de suma relevância para o desfecho da doença (Queiroz; *et al.* 2022).

A IL-6 é uma citocina de inflamação de fase aguda e crônica, está envolvida na diferenciação de células T CD4 virgens e no alcance da resposta imune, atua em células T, células B, hepatócitos, células progenitoras hematopoiéticas e células do sistema nervoso central. A IL-6 é produzida por células do sistema imune, porém, é produzida substancialmente por macrófagos e células T ativadas na COVID-19. Pesquisadores observaram um vigoroso estímulo na produção de IL-6 durante a chamada “tempestade de citocinas” em relação a COVID-19, estimulada pela hiperprodução e hiperativação de células T. Consequentemente, a IL-6 em níveis elevados juntamente com outros fatores, age em células endoteliais dos capilares pulmonares, aumentando assim a permeabilidade de proteínas séricas e células inflamatórias dos vasos para os tecidos, favorecendo o aumento dos níveis de IL-6 nos pulmões e, sobretudo, no soro dos pacientes, podendo levar a uma resposta imune excessiva e desordenada, acarretando em casos mais graves (Coperchini; Chiovato; Rotondi, 2021).

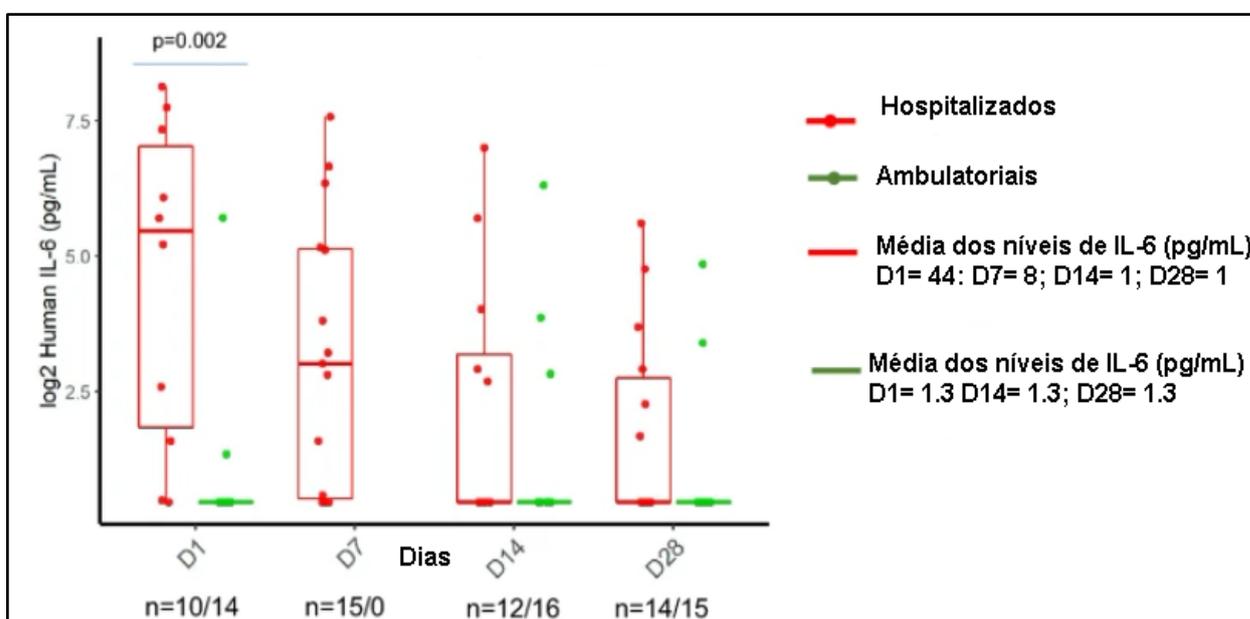
A IL-6 é uma das citocinas inflamatórias mais importantes, realiza sinalização de forma particular, apesar de atuar pelo receptor ligado à membrana, atua também de forma exclusiva através de um receptor solúvel. Essas duas vias diferem fortemente em suas consequências biológicas, pois a sinalização clássica por meio de receptor ligado à membrana (mIL-6) é regenerativa e protetora, já a sinalização pela via de receptor solúvel (sIL-6) é severamente pró-inflamatória. A IL-6 de receptor solúvel atua na regulação da resposta inflamatória, assim como também na diferenciação de células B e por consequência na produção de anticorpos. Desta forma, a IL-6, atua em duas vias na produção da tempestade de citocinas (INPI, 2020).

Na inflamação aguda, a IL-6 é liberada por vários tipos de células do sistema imunológico, como macrófagos e monócitos, e células que não fazem parte do sistema imune, como células endoteliais vasculares, fibroblastos e células mesenquimais, em

resultados aos estímulos por DAMPs/PAMPs e/ou outras citocinas, como IL-1 ou TNF- α . Além do mais, a IL-6 desenvolve a ativação da cascata de coagulação mediante a regulação de fatores teciduais nos monócitos, consequentemente estimulando a ativação da cascata da coagulação em formar trombina e por consequência a formação de coágulos de fibrina. O complexo IL-6 e sIL-6R também ativa diretamente as células endoteliais, assim, ocorrendo a liberação de IL-6, IL-8 e MCP-1, e o recrutamento de células imunes e inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) para desenvolver a ativação da cascata da coagulação. Em pacientes em estado crítico com níveis séricos elevados de IL-6, foram observados parâmetros de coagulação anormal como níveis elevados de fibrinogênio e de PAI-1 (Kang; kishimoto, 2021).

Sayah e outros autores (2021) em estudo prospectivo com 153 pacientes, dosaram os valores dos níveis de IL-6 e obtiveram um ponto de corte para usar na estratificação dos pacientes em risco de severidade e risco de morte. Assim, quando os níveis de IL-6 forem iguais a 42 pg/mL, possivelmente o paciente se encontra em um risco maior do que 90% de severidade e quando for, igual a 83 pg/mL há um alto risco de mortalidade com elevada predição em progredir para morte em uma mediana de 3 dias. A Figura 3 mostra que, pacientes em nível ambulatorial, a IL-6 se manteve no mesmo nível durante os 28 dias de acompanhamento. Por outro lado, pacientes hospitalizados mostraram valores elevados no momento da internação, com redução no decorrer da melhora, durante 28 dias de internação.

Figura 3 - Níveis de IL-6 nos pacientes com COVID-19 hospitalizados e ambulatoriais



Fonte: VELAVAN, T.P.; *et al.* 2021, modificada, p=0.002

A IL-6 possui compatibilidade significativamente positiva com outros parâmetros inflamatórios, como a PCR, a RNL, a ferritina e a contagem de neutrófilos, entretanto, possui correlações negativas com a contagem de linfócitos e com a contagem de plaquetas. Além do mais, observou-se que a IL-6 está substancialmente mais elevada em pacientes com diabetes e/ou hipertensão em relação a outros pacientes com COVID-19.

Assim sendo, a IL-6 se apresenta como um bom biomarcador de inflamação, principalmente nos pacientes com COVID-19 em estado grave e em fase aguda. Portanto, a IL-6 se mostra um bom indicador de prognóstico de fase crítica (Velavan; *et al.*2021). Grifoni e outros autores afirmam em seu estudo (2020), que a IL-6 acima de 25 pg/mL foi observado como fator de risco independente para a análise combinada de idade acima de 60 anos, comorbidades, D-dímero > 500 microg/L, LDH > 500 U/L, contagem de linfócitos < $1,0 \times 10^9$. As concentrações médias de IL-6 no soro dos pacientes que atenderam os critérios para análise combinada foram substancialmente mais elevadas do que nos pacientes que não realizaram a combinação. McElvaney e outros autores (2021) relataram encontrar uma concentração sérica da IL-6 de 400-1100 pg/mL na primeira coleta da amostra sanguínea, porém houve diminuição para cerca de 55 pg/mL após um período de 72 horas em relação à primeira coleta.

5.2.2 Ferritina

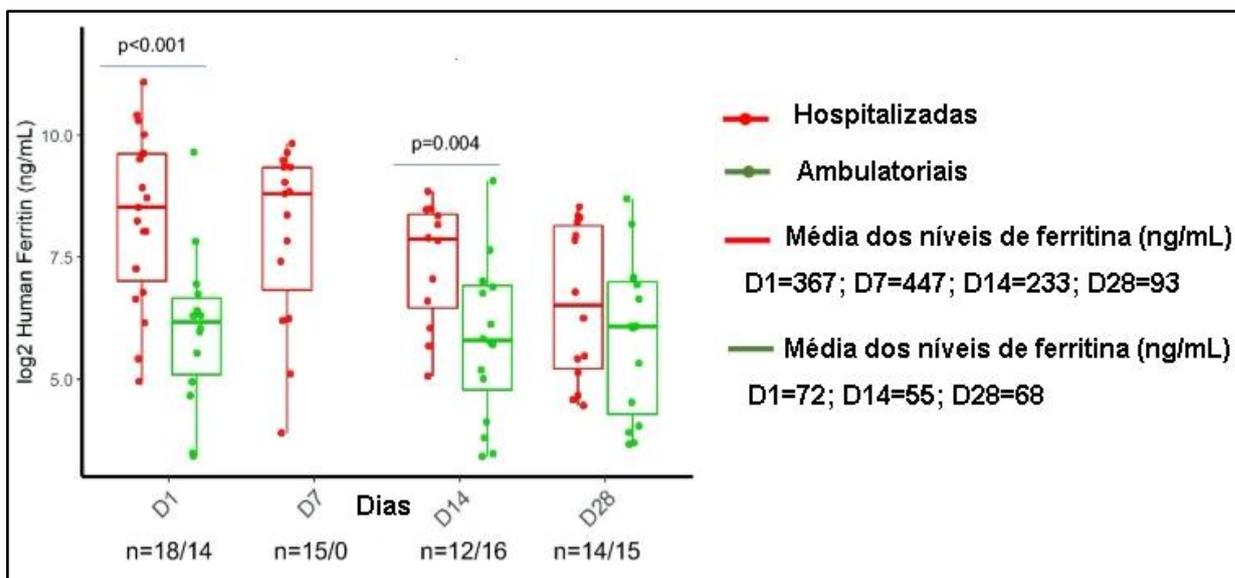
A secreção da ferritina é ativada pela presença das citocinas inflamatórias IL- 1β , TNF- α , IL- 1α e a IL-6, as quais se encontram elevadas nos pacientes com COVID-19, sobretudo nos pacientes em quadro crítico. A ferritina pode atuar como um indicador prognóstico da gravidade da infecção, estando diretamente relacionado com um quadro de hiperinflamação (Souza Júnior; *et al.* 2022).

Diversos pacientes com COVID-19 e com ferritina sérica > 300ng/mL, apresentaram um aumento de 9 vezes o risco de morte antes da alta. O aumento crescente de ferritina circulante indica não apenas resposta de fase aguda, como também desempenha um papel importante na inflamação. É uma proteína intracelular de armazenamento de ferro, que se diversifica em quantidade de acordo com o tecido e estado fisiológico da célula (Habib; *et al.* 2021).

O aumento dos níveis de ferritina sérica proporciona um aumento dos níveis de ferro trivalente no sangue, o qual danifica as paredes arteriais, fenômeno que pode também estimular a formação de trombos. Além disso, o ferro trivalente desempenha uma influência mútua na inflamação e na coagulação, pois algumas citocinas inflamatórias também atuam como pró-coagulantes. Como por exemplo, a IL-1 e a IL-6 além de ativar a expressão do fator tecidual, elas também ativam a expressão de ferritina (SOUZA JÚNIOR; *et al.* 2022).

A Figura 4 mostra a média dos valores dos níveis de ferritina dos pacientes com COVID-19. Nessa figura pode-se observar que os níveis de ferritina se apresentam elevados nos primeiros dias após a internação e à medida que a melhora clínica do paciente vai progredindo, ocorre um declínio gradativo até níveis normais. Esse fenômeno ocorre em um período de aproximadamente 28 dias após a hospitalização (Velavan; *et al.* 2021).

Figura 4 - Níveis de ferritina em pacientes hospitalizados e ambulatoriais com COVID-19



Fonte: VELAVAN, T.P.; *et al.* 2021, modificada, p=0.016.

A literatura descreve que o ferro livre advindo da hiperferritinemia pode aumentar o risco de morte em pacientes com COVID-19. Sabe-se que a proteína viral se liga ao grupo heme, proporcionando a sua dissociação e liberação do ferro na circulação. Desta forma, o ferro livre pode desencadear sérios danos. A ligação da proteína viral ao grupo heme da hemoglobina além de ocasionar hemólise pode levar a uma hemoglobina disfuncional e acarretar em hipóxia. O deslocamento do ferro livre

danifica as células endoteliais, assim como a ferritina acumulada demasiadamente favorece a inflamação endotelial, impedindo a permeabilidade alvéolo-capilar. A resposta inflamatória aguda está relacionada aos indicadores de ferro, assim como à ferritina sérica, a qual se encontra aumentada nos estados agudos da inflamação (Sampaio; Sacramento; Almeida, 2022, P.16).

Ao comparar a gravidade da condição clínica do paciente com a síndrome hiperferritinêmicas, observa-se que ocorre uma elevação da ferritina, oscilando de 300 a 5.000ng/mL, principalmente naqueles que também apresentam uma tempestade de citocinas, febre, CID, leucopenia e, em alguns casos, síndrome do desconforto respiratório agudo. Assim que a ferritina é secretada durante a reação inflamatória, parte do ferro presente é liberado, ocorrendo aumento significativo de ferro livre na circulação. O ferro livre excedente é detectável na circulação sanguínea dos pacientes em condições inflamatórias e possui potencial para produzir danos à reação inflamatória devido a sua capacidade de estimular um quadro pró-coagulante. Galicia Garcia e outros autores (2021), observaram que a ferritina sérica em pacientes com COVID-19, no momento da admissão hospitalar, atua como preditor de prognóstico, pois valores acima de 1.100ng/mL serviram para prever a necessidade de intubação dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI). Valores acima de 2.500ng/mL indicaram risco de morte.

5.2.3 D-dímero

Sabe-se que os pacientes com Covid-19 podem desencadear um quadro de trombose a nível de leito vascular pulmonar e posterior fibrinólise. Nesses pacientes, os valores de D-dímero estão substancialmente elevados. O aumento dos níveis de D-dímero é um reflexo da formação de coágulos de fibrina e da fibrinólise. O seu aumento significativo nos pacientes com COVID-19 está associado à ativação da coagulação e da tempestade de citocinas. Apesar dos valores médios de D-dímeros, muitas vezes não podem ser comparados diretamente com as publicações por não serem descritos em unidades correspondentes a D-dímero (DDU) ou em unidades equivalentes de fibrinogênio (FEU), a estratificação de pacientes com COVID-19 em maior risco ocorre quando os valores de D-dímero estão acima de 1000ng/mL, independente das unidades de medida (DDU ou FEU). Valores de D-dímero em aumento progressivo, apontam gravidade e progressão da COVID-19, e podem ser

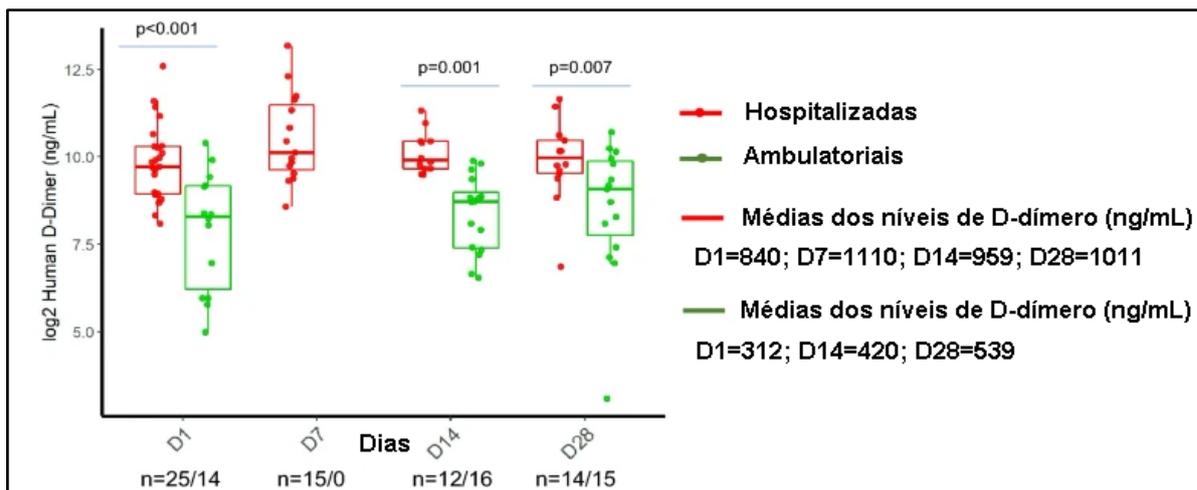
utilizados como preditor de prognóstico para avaliação da necessidade de cuidados intensivos mais severos (Wool e Miller, 2021). Oualim e outros autores (2020), observaram que níveis de D-dímero acima de 1360 ng/mL, no quinto dia, em pacientes com quadro grave de COVID-19, está relacionado a maiores chances de morte intra-hospitalar, sendo um preditor muito útil de mortalidade.

Independentemente da idade e sexo, pacientes que necessitaram de intubação apresentaram valores de D-dímero 3 vezes mais elevado na admissão do que os pacientes que não houveram a necessidade de intubação. Nemeç e colaboradores (2022) observaram que, pacientes com valores de D-dímero abaixo de 2000 ng/mL, exibiram baixa necessidade de intubação e menor risco de morte do que os pacientes que apresentaram valores de D-dímeros mais elevados.

Diversas pesquisas demonstram uma estreita relação entre o aumento nos níveis de fibrinogênio e D-dímero com um prognóstico ruim. A Figura 5 mostra que os pacientes hospitalizados apresentaram níveis mais elevados de D-dímero, aproximadamente três vezes mais alto do que os pacientes ambulatoriais. Vale ressaltar que níveis elevados de D-dímero poderão proporcionar ao paciente com COVID-19 uma maior probabilidade de desenvolver coagulopatia intravascular pulmonar, como também um quadro de tromboembolismo sistêmico em razão do intenso aumento de citocinas pró-inflamatórias e de proteínas de fase aguda como a ferritina e o fibrinogênio (Velavan; *et al.* 2021).

Os estudos mostram que os níveis de D-dímero aumentam de maneira desproporcional em relação aos resultados encontrados para TP/RNI, TTPa, contagem de plaquetas e níveis de fibrinogênio. Achados como estes são atípicos para CID referente aos critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH). Opostamente ao modelo presente na CID clássica por trauma ou sepse bacteriana, na COVID-19, TTPa e/ou TP é minimamente prolongado, a trombocitopenia é leve (contagem de plaquetas 100-150 x 10⁹/L), não é comum encontrar hipofibrinogenemia e a hiperfibrinólise é atípica. Desta forma, para a coagulopatia associada à COVID-19 foram propostos três estágios, sendo eles: D-dímero elevado estágio 1, D-dímero elevado concomitante à TP/RNI e TTPa levemente prolongados e trombocitopenia leve no estágio 2, e estágio 3 para os pacientes em estado crítico da doença, apresentando resultados de exames clínicos com progressão para CID clássica (Wool e Miller, 2021).

Figura 5 - Níveis de D-dímero em pacientes hospitalizados e ambulatoriais com COVID-19



Fonte 5: VELAVAN, T.P.; *et al.* 2021, modificada, $p < 0,001$

Segundo Velavan e outros autores (2021), durante a progressão do quadro clínico dos pacientes com COVID-19 e principalmente quando atinge o estado crítico, observa-se que o aumento dos níveis de D-dímero não é acompanhado da presença de outros indicadores clássicos encontrados na circulação de pacientes com coagulação intravascular disseminada (CID) desencadeada por uma infecção bacteriana, como hipofibrinogenemia, TP e TTPa prolongados, trombocitopenia e redução da atividade fibrinolítica (Velavan; *et al.* 2021).

5.2.4 Proteína C reativa (PCR)

A PCR é uma proteína liberada pelo fígado na circulação sanguínea, onde identifica e promove a opsonização das bactérias após a sua invasão ao hospedeiro. Ao identificar esses patógenos, a PCR promove a ativação do sistema complemento. A função da PCR na patologia da COVID-19 pode abranger a defesa do hospedeiro e a inflamação. Na resposta inflamatória, ela liga aos patógenos e proporciona a sua exclusão pelas células fagocíticas. Além disso, a PCR pode apresentar efeitos anti-inflamatórios por impedir a quimiotaxia de neutrófilos, entretanto, quando se tem uma elevação de IL-1, IL-6, e TNF-alfa, ela pode também desenvolver respostas pró-inflamatórias. Desta forma, os níveis séricos durante a admissão possuem bons resultados para predição da gravidade da doença e do prognóstico. Pacientes que possuem PCR elevado na admissão devem ficar em observação e podem receber um tratamento mais criterioso (Luo; *et al.* 2020).

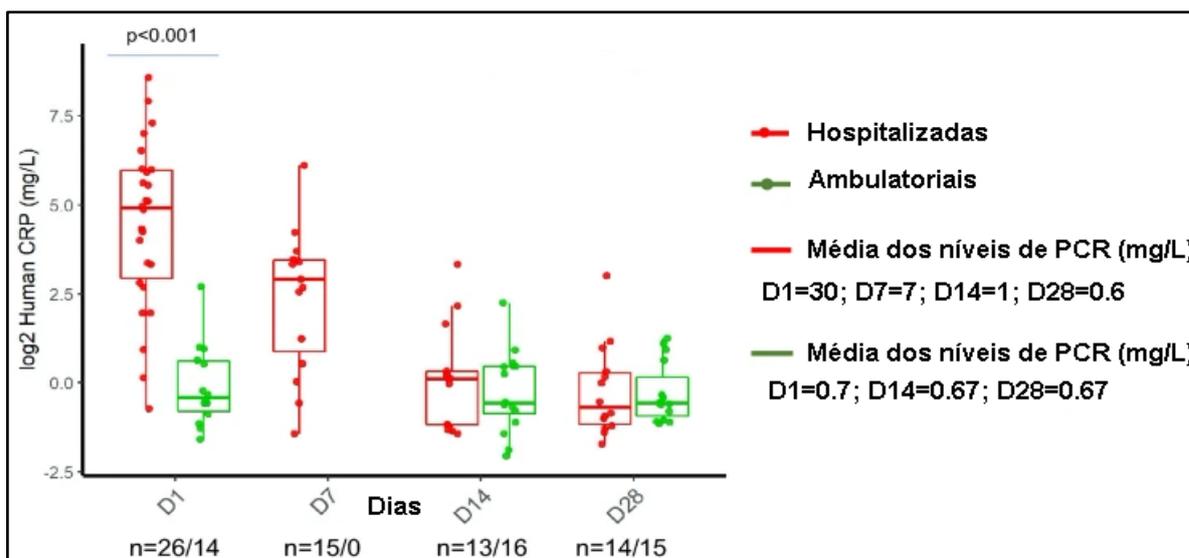
Níveis de PCR aumentados também podem ser utilizados como preditor de pneumonia severa em pacientes com COVID-19. Altos níveis séricos de PCR em infecções severas por SARS-CoV-2 está associado à produção excessiva de citocinas inflamatórias. Desta forma, a produção excessiva de PCR desperta e prediz um prognóstico ruim da doença (Tabassum; *et al.* 2021).

A PCR é o mais sensível dentre os biomarcadores, entretanto, possui menor especificidade em relação aos que respondem à reação inflamatória de fase aguda da COVID-19. O aumento dos níveis séricos está correlacionado com maior gravidade da doença, os maiores valores médios ocorrem durante a fase de progressão da doença (Goulart; *et al.* 2021). A secreção inicia entre 4 e 10 horas após o estímulo inflamatório e alcança pico máximo em 48 horas. Por apresentar uma meia-vida de 19 horas, pode ocorrer elevação dos níveis de PCR antes mesmo que os sinais vitais do paciente sejam atingidos ou que ocorra elevação dos leucócitos (Stringer; *et al.* 2021).

O valor da PCR possivelmente deve ser correlacionado com outros biomarcadores. Apesar de moderada, desempenha a função de biomarcador preditivo para quadros graves da COVID-19 na admissão, sendo adequada para identificar pacientes com prognóstico ruim quando combinada com outros biomarcadores de gravidade da COVID-19 (Vuillaume; *et al.* 2021). Stringer e outros autores (2021) relatam que a PCR foi utilizada para auxiliar na triagem, no diagnóstico e no prognóstico, pois se mostrou uma ferramenta rápida e acessível no manejo clínico, principalmente nos períodos mais longos de acompanhamento, fornecendo o prognóstico da doença e auxiliando nas discussões prévias sobre a terapia, ventilação e cuidados paliativos.

A Figura 6 mostra o aumento nos níveis de PCR. A observação nos pacientes em estado crítico, de um aumento dos níveis de PCR em paralelo com a elevação dos níveis de D-dímero (Figura 5), pode ser explicada pela presença de um processo inflamatório em fase aguda que está auxiliando na instalação de um quadro de coagulopatia. Devido ao fato do aumento da produção de PCR ser induzida pela destruição tecidual e por citocinas pró-inflamatórias, pacientes com COVID-19 e em estado crítico manifestam um fenômeno de reação inflamatória agressiva conhecida como “síndrome da tempestade de citocinas”. Pacientes ambulatoriais que não apresentam níveis de PCR elevados, especialmente no decorrer da infecção respiratória leve, não há risco proeminente de apresentar alguma coagulopatia (Velavan; *et al.* 2021).

Figura 6 - Níveis de PCR em pacientes hospitalizados e ambulatoriais com COVID-19



Legenda: PCR: Proteína - C – Reativa. Fonte: VELAVAN, T.P.; *et al.* 2021, modificada, $p=0.001$

Sharifpour e outros autores (2020) observaram que os níveis de PCR se elevam de forma linear durante a primeira semana de internação, com ápice no quinto dia, e que logo após a primeira semana, os níveis diminuem. Os maiores valores durante os primeiros 7 dias foram substancialmente relacionados ao tempo de internação na UTI. Desta forma, valores médios da PCR durante todo o tempo de internação, assim como a oscilação dos níveis séricos nos primeiros sete dias de internação, são preditores não só da mortalidade como também do tempo de internação em UTI.

Vaquero-Roncero e outros autores (2021) demonstraram que a presença de níveis de PCR $\geq 0,91$ mg/L em pacientes com COVID-19 no instante da admissão hospitalar com sensibilidade e especificidade de 77% em relação a necessidade de internação em UTI. Foi observado também, que quase 70% dos pacientes internados com níveis de PCR $\geq 0,91$ mg/L e de ferritina acima de 969 ng/mL, precisaram de cuidados intensivos. Isso indica que esses parâmetros podem também antever com precisão o prognóstico. Pacientes com características inflamatórias compreendendo PCR $< 0,91$ mg/L e ferritina < 969 ng/mL contribui na identificação de menor risco na demanda de cuidados intensivos. Quando os níveis de PCR ≥ 4 mg/L tem-se um alto valor preditivo de prognósticos ruins. Por outro lado, pacientes com valores baixos irão apresentar boa progressão da doença. Desta forma, PCR ≥ 4 mg/L na admissão hospitalar pode ser observada como um preditor confiável da severidade da doença e do elevado risco de morte (Stringer, *et al.* 2021).

5.3 - Tratamento e Controle da COVID-19

Sabe-se que no início da infecção pelo SARS-CoV-2, ocorre uma intensa replicação do vírus e com o avançar da doença pode ocorrer um impulsionamento de uma desequilibrada resposta inflamatória e imunológica, podendo ocorrer sérios danos celulares e até mesmo teciduais. Assim, as terapias antivirais nos momentos iniciais após a infecção, proporcionam uma resposta mais efetiva no início do processo de infecção, ao passo que, terapias imunossupressoras/anti-inflamatórias certamente seriam mais favoráveis nos estágios mais tardios da doença. A maioria das terapias medicamentosas dos pacientes hospitalizados não produziram eficácia no tratamento da COVID-19, exceto, Baricitinibe (Quadro 2A) e Tocilizumabe (Quadro 2B) em pacientes que estavam em uso de oxigênio suplementar e corticosteróides (Brasil. Ministério da Saúde, 2022). Porém, alguns estudos demonstraram benefícios em relação aos antivirais Paxlovid e Rendesivir no início da infecção quando o quadro clínico se encontra leve, Quadro 2C. Quanto à incógnita em relação aos benefícios do tratamento com anticoagulantes devido ao risco de sangramento maior, os estudos listados no Quadro 2B e 2D indicam haver segurança referente ao risco/benefício do uso de anticoagulantes em doses terapêutica em pacientes não críticos, entretanto, em pacientes críticos é recomendado o uso em doses profiláticas para prevenção de tromboembolismo.

Quadro 2-A - Influência das condições clínicas e dos resultados dos exames laboratoriais na escolha do tratamento do paciente com COVID-19

Estado geral	Condições para seleção do tratamento	Tratamento	Autores
Sem O ₂ suplementar O ₂ em máscara ou cateter nasal em baixo fluxo.	-RT-PCR: positivo, - D-dímero > 4 x LSN (VR: de acordo com critérios do laboratório)	Anticoagulação em dose terapêutica: - Enoxaparina: 1 mg/kg SC, 2x/dia	SPYROPOULOS, A.C.; <i>et al.</i> 2021
Sem O ₂ Suplementar O ₂ em Máscara ou cateter nasal com baixo fluxo	-RT-PCR-SARS-CoV-2: positivo, - D-dímero ≥ 2 x LSN (VR: de acordo com critérios do laboratório)	Anticoagulação em dose terapêutica: - Enoxaparina: 1 mg - SC, 2x/dia - Dalteparina: 100 UI/kg - SC, 2x/dia - Tinzaparina: 175 UI/kg - SC, 1x/dia	The ATTACC Investigators; The ACTIV-4a Investigators; and The REMAP-CAP, 2021

<p>O₂ em máscara ou cateter nasal em baixo fluxo</p> <p>O₂ cateter nasal em alto fluxo ou ventilação mecânica NI</p>	<p>- RT-PCR: Positivo, - Ter um ou mais destes biomarcadores acima do LSN (VR: De acordo com critérios do laboratório): PCR, D-dímero, LDH ou ferritina</p>	<p>Baricitinib 4 mg VO, 1x/dia (máx. 14 dias) + tratamento padrão⁽¹⁾.</p>	<p>MARCONI, V.C.; <i>et al.</i> 2021</p>
--	---	--	--

Legenda quadro 2-B: **LSN**: Limite superior do normal, **SC**: Via subcutânea de administração de fármacos, **NI**: Não invasiva, **VR**: Valor de referência, **(1)**: Corticosteróides e/ou antivirais, anticoagulantes em dose profilática, de acordo com a prática clínica local. Fonte: Arquivo pessoal

Quadro 2-B - Influência das condições clínicas e dos resultados dos exames laboratoriais na escolha do tratamento do paciente com COVID-19

Condição geral	Condições para seleção do tratamento	Tratamento	Autor
<p>O₂ cateter nasal em baixo fluxo ou Máscara</p> <p>O₂ cateter nasal em alto fluxo ou ventilação mecânica NI</p> <p>O₂ em ventilação mecânica IV/ECMO</p>	<p>- RT-PCR: positivo, - PCR: ≥75 mg/L, - SPO: <92%</p>	<p>Tocilizumab: - 800 mg se pc >90 kg, IV; - 600 mg se pc >65 e ≤90 kg, IV; - 400 mg se pc >40 e ≤65 kg, IV e - 8 mg/kg se o pc ≤40 kg, IV</p>	<p>RECOVERY Collaborative Group, 2021</p>
<p>O₂ em máscara ou cateter nasal em baixo fluxo</p> <p>O₂ cateter nasal em alto fluxo ou ventilação mecânica NI</p> <p>O₂ em ventilação mecânica VI/ECMO</p>	<p>- RT - PCR: positivo, - SPO₂: ≤93% ou FR: >30min, - Ter um ou mais destes 4 biomarcadores acima dos valores de referência; - PCR: ≥75 mg/L, - D-dímero: > 1,5 mg/L, - IL-6: > 11,8 (2x LSN), - Ferritina: >300µg/L em mulheres ou >800µg/L em homens (2x LSN).</p>	<p>Tocilizumab: - 400 mg para <60 kg, IV - 600 mg para 60–90 kg, IV e - 800 mg para >90 kg, IV</p>	<p>BROMAN, N.; <i>et al.</i> 2022</p>
<p>O₂ cateter nasal em alto fluxo ou ventilação mecânica NI</p> <p>O₂ em ventilação mecânica VI/ECMO</p>	<p>- RT - PCR positivo, - PCR: ≥75 mg/L, - FR: 30min/L - FiO₂: >0,4%</p>	<p>Tocilizumab - 8 mg/pc, IV (Máx.800mg) 1 ou 2x/dia</p>	<p>REMAP-CAP Investigators, 2021</p>

Legenda: **NI**: Não Invasiva, **VI**: Ventilação Invasiva, **ECMO**: Oxigenação por membrana extracorpórea, **IV**: Via intravenosa de administração de fármaco, **pc**: peso corporal, **SPO₂**: Saturação Periférica de oxigênio, **FR**: Frequência Respiratória, **FiO₂**: Fração Inspirada de Oxigênio. Fonte: Arquivo pessoal

Quadro 2-D: Influência das condições clínicas e dos resultados dos exames laboratoriais na escolha do tratamento do paciente com COVID-19

Quadro 2-C - Influência das condições clínicas e dos resultados dos exames laboratoriais na escolha do tratamento do paciente com COVID-19.

Estado geral	Exames e Resultados	Condições para seleção do tratamento	Tratamento	Autores
Sem O ₂ suplementar	RT-PCR (variante ômicron): positivo.	- > 60 anos de idade; - sintomas leves ou moderados e - fatores de alto risco para progressão em casos graves, comorbidades e gravidade na primeira internação hospitalar.	Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg + 100 mg ritonavir): VO, 12 em 12h/5 dias	ZHONG; <i>et al.</i> 2022
Sem O ₂ suplementar	RT - PCR - SARS - CoV-2: positivo	- > 60 anos de idade; - sintomas leves ou moderados	Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg + 100 mg ritonavir): VO, 12 em 12h/5 dias + tratamento padrão do local de estudo. ⁽¹⁾	WENG, C.; <i>et al.</i> 2023
Sem O ₂ suplementar	RT-PCR: Positivo	Início dos sintomas até o sétimo dia com pelo menos um fator de risco: - ≥60 anos, - obesidade ou algumas comorbidades médicas existentes. ⁽²⁾	Remdesivir IV: - 200 mg no 1º dia e - 100 mg 2º e 3º dia.	GOTTLIEB, R.L.; <i>et al.</i> 2021
Sem O ₂ suplementar	RT-PCR-SARS-CoV-2: Positivo	- Início dos sintomas até o 8º dia. - Idade média: 65 anos.	Remdecivir: - 200 mg, IV no dia 1, - 100 mg IV + tratamento padrão p/ 10 dias. ⁽³⁾	ALI, K., <i>et al.</i> 2022
Sem O ₂ suplementar	Teste de antígeno ou RT-PCR: Positivo	Início dos sintomas até o 7º dia com alto risco de progressão para COVID-19 grave ⁽³⁾	Rendecivir: - 1200 mg, IV no 1º, - 100 mg, IV no 2º e 3º dia de tratamento	PICCICACCO, N., <i>et al.</i> 2022

Legenda: **VO**: Via oral de administração, **IV**: Via intravenosa de administração, **1** Inalação de oxigênio conforme necessário. **2** Hipertensão, doença cardiovascular ou cerebrovascular, diabetes mellitus, obesidade (índice de massa corporal [IMC; peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros] ≥30), comprometimento imunológico, insuficiência renal crônica leve ou moderada, doença hepática crônica, doença pulmonar crônica, câncer ou doença falciforme. **3** Consiste em critérios médicos de corticosteróide dexametasona, anticorpo monoclonal tocilizumabe e oxigênio. **4** Idade ≥/ 65 anos, Diabetes Mellitus, Doença Renal Crônica, Doença cardiovascular, Doença Respiratória Crônica – incluindo DPOC ou asma (em uso diário de medicamentos de manutenção), doença pulmonar intersticial, fibrose cística ou hipertensão pulmonar, Hipertensão, Doença falciforme, Imunossuprimidos, Gravidez, Resposta vacinal deficiente não vacinada. Fonte: Arquivo pessoal

Quadro 2-D - Influência das condições clínicas e dos resultados dos exames laboratoriais na escolha do tratamento do paciente com COVID-19.

Condição geral	Condições para seleção do tratamento	Tratamento	Autor
<p>O₂ cateter nasal em alto fluxo ou ventilação mecânica NI</p> <p>O₂ em ventilação mecânica IV/ECMO</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR-SARS-CoV-2: Positivo, - Pacientes em estado crítico. 	<ul style="list-style-type: none"> Anticoagulação em dose profilática; - HNF 5000 UI SC, 2 ou 3 x ao dia. - Enoxaparina: 40 mg SC, 1x/dia. - Tinzaparina: 4500 UI SC, 1x/dia - Dalteparina: 5000 UI SC, 1x/dia 	The REMAP-CAP Investigators, The ACTIV-4a Investigators, and The ATTACC Investigators, 2021
<p>O₂ cateter nasal em alto fluxo ou ventilação mecânica NI</p> <p>O₂ em ventilação mecânica IV/ECMO</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR: Positivo, - Presença de alguma comorbidade 	<ul style="list-style-type: none"> Anticoagulação em dose profilática: - Heparina não fracionada, IV; - Heparina de cálcio, SC; - Anticoagulantes orais e - Warfarina 	FUJIWARA S.; <i>et al.</i> 2021
<p>O₂ cateter nasal em alto fluxo ou ventilação mecânica NI</p> <p>O₂ em ventilação mecânica IV/ECMO</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR: Positivo, - Ter um ou mais destes biomarcadores acima do LSN (VR de acordo com critérios do laboratório): PCR, D-dímero, LDH ou ferritina 	<ul style="list-style-type: none"> - Baricitinib 4 mg VO, 1x/dia (máx. 14 dias) + tratamento padrão⁽¹⁾. 	ELY, EW.; <i>et al.</i> 2022
<p>O₂ cateter nasal em alto fluxo ou ventilação mecânica NI</p> <p>O₂ em ventilação mecânica IV/ECMO</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR: positivo; - Falta de ar; - FR ≥ 30 vs/min; - SPO₂: ≤ 93%; - PO₂/FIO₂: ≤ 300 mmHg; - Plaquetas: < 30 x 10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> Anticoagulantes HBPM em dose profilática: - Enoxaparina 40mg SC, 1x/dia por 7 dias ou mais ou - 40 mg 2x/dia durante 7 dias ou mais. 	SHEN, L.; <i>et al.</i> 2022
<p>O₂ em ventilação mecânica IV/ECMO</p>	RT-PCR: Positivo	Baricitinib: 4 mg, VO, 1x/dia por 10 dias ou até a melhora, se houver antes, + Tratamento padrão ⁽²⁾ .	Recovery Collaborative Group. 2022

Legenda: **VI**: Ventilação mecânica invasiva, **ECMO**: Oxigenação por membrana extracorpórea. **SC**: Via Subcutânea de administração de fármacos, **VO**: Via oral de administração de fármacos, **IV**: Via intravenosa de administração de fármacos, **FR**: Frequência respiratória, **PO₂**: Pressão parcial de Oxigênio, **FIO₂**: Fração inspirada de Oxigênio, **LSN**: Limite superior do normal, **VR**: Valor de referência, **HNF**: Heparina não fracionada, **HBPM**: Heparina de baixo peso molecular, **(1)** corticosteroides, antivirais, vasopressores e trombotrópicos, de acordo com a prática clínica local para tratamento da COVID-19. **(2)** Corticosteróide na forma de dexametasona, administrado como líquido oral ou preparação intravenosa 6 mg 1x ao dia por 10 dias. Na gravidez, deve-se usar prednisolona 40 mg administrada por via oral (ou hidrocortisona intravenosa 80 mg duas vezes ao dia), quando necessário altas doses de corticosteróides, usa-se dexametasona 20 mg uma vez ao dia por 5 dias, seguido de dexametasona 10 mg uma vez ao dia por 5 dias. Fonte: Arquivo pessoal

5.3.1- Uso de antivirais e outros fármacos

Buscando um tratamento adequado para a COVID-19, vários medicamentos incluindo antivirais foram usados. A seguir será feita uma breve descrição dos mesmos.

5.3.1.1- Paxlovid

O Paxlovid é um dos principais medicamentos antivirais que inibe a replicação viral nas células hospedeiras. É composto por dois fármacos, que são eles: Nirmatrelvir, que possui como mecanismo de ação a inibição da replicação viral com foco na protease 3CL do SARS-CoV-2, e Ritonavir, que atrasa o metabolismo de Nirmatrelvir inibindo o citocromo P4503A e CYP2D. Estudos clínicos mostram que em 5 dias de tratamento com Paxlovid o risco de morte e de hospitalização diminuiu em 89%, indicando a eficácia na diminuição da transição de estágio leve para grave (Weng; *et al.* 2023).

5.3.1.2- Rendesivir

O Rendesivir é um pró-fármaco inibidor da RNA polimerase do SARS-CoV-2, em estudo envolvendo pacientes com Covid-19 não hospitalizados e em alto risco de progressão da doença para quadro grave, foi observado que esses pacientes ao receber tratamento durante 3 dias de Rendesivir tiveram uma redução em 87% do risco de hospitalização ou morte (GOTTLIEB, R.L.; *et al.* 2022). Pacientes a nível ambulatorial com múltiplos fatores de risco para COVID-19 no sentido de evolução para quadro grave, apresentou uma menor probabilidade de hospitalização e visitas ao pronto-socorro quando fizeram uso do Remdesivir (Piccicacco; *et al.* 2022).

5.3.1.3- Baricitinibe

O Baricitinibe é um inibidor da síntese de fatores transcrição e, licenciado para o tratamento de dermatite atópica e artrite reumatoide. O tratamento com Baricitinibe mais o tratamento padrão (incluindo o uso de corticosteróides) em paciente com quadro grave de COVID-19 e em uso de VMI (Ventilação mecânica invasiva) ou

ECMO (Oxigenação por membrana extracorpórea) decorreu em diminuição da mortalidade por todas as causas em relação ao placebo e tratamento padrão (Ely; *et al.* 2022).

5.3.1.4- Tocilizumabe

A IL-6 possui dois tipos de receptores: receptor de IL-6 ligado à membrana (mIL-6R) e receptor de IL-6 solúvel (sIL-6R). A IL-6 se liga ao sIL-6R para assim se ligar à Gp130 na membrana celular e finalizar a transdução de sinal, desempenhando assim a sua atividade pró-inflamatória. O Tocilizumabe se liga especificamente ao receptor sIL-6R e ao mIL-6R, inibindo a transdução de sinal. Além da COVID-19, ele também é utilizado no controle da artrite reumatóide (Xu; *et al.* 2020).

Nos pacientes que usaram Tocilizumabe, observou uma melhora clínica significativa e um menor índice de mortalidade em relação ao controle (REMAP-CAP Investigators, 2021).

A ferritina é o único biomarcador que indica os efeitos da terapia com Tocilizumabe em pacientes com quadro grave. Estão associados à gravidade do quadro clínico dos pacientes com COVID-19 a ativação anormal de células mielóides, níveis elevados de ferritina, níveis aumentados de IL-6 e outros biomarcadores da inflamação. Contudo, os níveis de ferritina diminuíram consideravelmente após a terapia com Tocilizumabe nos pacientes com COVID-19 grave (Tom; *et al.* 2022).

5.3.2- Anticoagulação

Tendo em vista que a COVID-19 está associada a um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) e tromboembolismo arterial (TEA), fenômenos que afetam principalmente aqueles com doença muito grave, a maioria das diretrizes recomendam que se avalie esse importante risco (NIC. 2023). No entanto, há dúvidas se a anticoagulação é capaz de reduzir o TEV ou o TEA em comparação com uma dose profilática de anticoagulantes. Em meio a inexistência de um tratamento específico para os quadros de COVID-19, alguns medicamentos são receitados e usados durante a infecção pelo novo coronavírus como forma de evitar complicações e/ou sequelas graves. Os anticoagulantes, como as enoxaparinas e as heparinas sódicas, são alguns deles. A seguir será feita uma breve descrição dos principais

anticoagulantes usados no controle do avanço da Covid-19 e dos sintomas de TEV e CID. (Brasil. Ministério da Saúde, 2022)

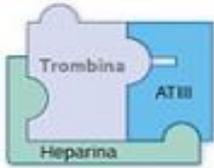
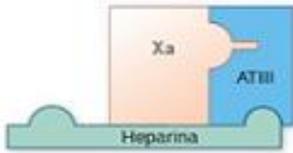
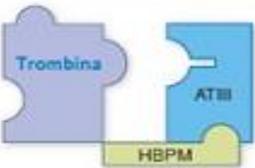
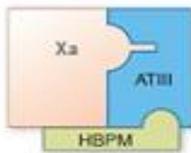
5.3.2.1- Heparinas

A heparina faz parte de uma família de glicosaminoglicanos sulfatados (mucopolissacarídeos) e é armazenada nos grânulos dos mastócitos. Porções de heparina, como por exemplo a enoxaparina e a dalteparina, chamadas de heparinas de baixo peso molecular (HBPMs), ou o pentassacarídeo sintético, o fondaparinux, possuem um tempo de ação prolongado em comparação com a heparina não fracionada. A heparina não fracionada é usada em situações excepcionais, como nos pacientes com insuficiência renal, em que as HBPMs são contra indicadas (Ritter; *et al.* 2022). A ação das heparinas não fracionadas, de baixo peso molecular, e do fondaparinux é atuar como um catalisador da atividade da antitrombina-III ao promover a formação de um complexo com a antitrombina-III e serino-proteases-alvo, principalmente a trombina, Fator IIa da cascata da coagulação. Após a ligação do complexo heparina-antitrombina-III ou “derivado da heparina”-antitrombina-III à serino-proteases alvo, ocorre a sua dissociação do complexo Antitrombina-III-enzima, ficando disponível para uma nova catálise de inibição promovida por outras moléculas de antitrombina-III (Hilal-Dandan e Brunto. 2015).

A Figura 7 mostra que a antitrombina-III age como uma “armadilha kamikaze” para a trombina e outros fatores de coagulação como os Fatores IXa, Xa, XIa e XIIa. Cabe destacar que as heparinas de diferentes pesos moleculares apresentam diferentes atividades anticoagulantes. Essas diferentes atividades originam-se das condições exigidas para que a ligação da heparina à antitrombina-III ocorra e posteriormente a inativação da trombina e do fator Xa pelo complexo heparina-antitrombina-III. As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) realizam a catálise eficientemente da inibição do fator Xa pela antitrombina-III. No entanto, realizam a catálise com menos eficiência sobre a inibição da trombina pela antitrombina-III. Por outro lado, a heparina não-fracionada (HNF) possui tamanho suficiente para realizar uma ligação à trombina em concomitância com a antitrombina-III. As HBPM exibem uma atividade anti-Xa e antitrombina (anti-IIa) três vezes maior do que a heparina não fracionada, sendo um agente terapêutico mais seletivo do que as HNF (Armstrong e Golan, 2014).

A heparina não fracionada e as heparinas de baixo peso molecular são administradas pela via intravenosa (IV) ou subcutânea (SC). A ação da heparina ocorre logo após a sua administração venosa, entretanto, quando é administrada pela via subcutânea, demanda até 60 minutos para ocorrer o início da sua atividade. O tempo de eliminação ou meia-vida é cerca de 40 - 90 minutos. Em ocasiões de urgência, frequentemente inicia-se a terapia com uma dose intravenosa em bolus, posteriormente, infusão a uma velocidade constante. O TTPa é o teste laboratorial de escolha para determinar o ajuste de dose e alcançar os valores dentro do limiar e/ou limite previsto (Ritter; *et al.* 2022).

Figura 7 - Ilustração do mecanismo de ação das heparinas não fracionadas, de baixo peso molecular e dos inibidores seletivos do Fator Xa.

Classe de anticoagulante	Efeito sobre trombina	Efeito sobre fator Xa
Heparina não fracionada (cerca de 45 unidades de sacarídios, PM cerca de 13.500)	 Liga-se à antitrombina III (ATIII) e à trombina (inativa a trombina)	 Liga-se à antitrombina III (ATIII) por meio do pentassacarídeo (suficiente para inativar o fator Xa)
Heparinas de baixo peso molecular (HBPM) (cerca de 15 unidades de sacarídios, PM cerca de 4.500)	 Liga-se à antitrombina III (ATIII), mas não à trombina (inativa precarizadamente a trombina)	 Liga-se à antitrombina III (ATIII) por meio do pentassacarídeo (suficiente para inativar o fator Xa)
Inibidores seletivos do fator Xa	Nenhum efeito sobre trombina	 Liga-se à antitrombina III (ATIII) por meio do pentassacarídeo (suficiente para inativar o fator Xa)

Fonte da figura 7: (ARMSTRONG, A.W.; GOLAN, D.E., 2014, P. 395.), Modificada.

A terapia com heparinas é empregada tanto na prevenção profilática, como no tratamento de distúrbios tromboembólicos. Para a prevenção profilática contra

trombose, a administração das heparinas se dá em doses inferiores às indicadas para terapia da doença tromboembólica. Devido a cascata da coagulação funcionar como um sistema de amplificação, a administração de doses inferiores à concentração de heparina circulante no início da produção do Fator Xa é muito efetiva (Armstrong e Golan, 2014).

A administração das HBPM se dá preferencialmente pela via subcutânea, apresentam meia-vida de eliminação mais prolongada que a heparina não fracionada, independente da dose, devido não haver cinética de primeira ordem. Desta forma, é possível prever melhor os seus efeitos, os intervalos entre as doses são maiores e as doses podem ser administradas uma ou duas vezes ao dia. Diferentemente das heparinas não fracionadas (NHF), as HBPM não prolongam o TTPa e o efeito de uma dose padronizada é razoavelmente previsto, não sendo necessário acompanhamento laboratorial. A eliminação, em sua maioria, se dá pela via renal, desta forma, pacientes que possuem insuficiência renal, as NHFs são mais adequadas (Ritter; *et al.* 2022). O monitoramento da terapia com HNF é muito importante para garantir o efeito anticoagulante dentro da faixa terapêutica, uma vez que ao ser administrada em doses excessivas, tem-se um maior risco de sangramento.

5.3.2.2- Inibidores do fator Xa: Rivaroxabana, Apixabana, Edoxabana e fondaparinux

A rivaroxabana, apixabana e a edoxabana são inibidores direto do fator Xa da cascata da coagulação. A biodisponibilidade oral da rivaroxabana é elevada, quando administrada junto a alimentação. Logo que administrada por via oral, o ápice plasmático é atingido entre 2 a 4 horas. A sua excreção, cerca de um terço, se dá pela urina sem sofrer alteração metabólica e o remanescente é alterado e eliminado pela urina e fezes. Possui uma meia-vida entre 5 e 9 horas em pacientes com 20 a 45 anos de idade. Em idosos a sua meia-vida se eleva, assim como também, em pacientes com função hepática ou renal comprometida. Em comparação com a rivaroxabana, a apixabana exibe 50% de biodisponibilidade e uma absorção estendida, acarretando em 12 horas de meia-vida em doses regulares. A sua eliminação se dá pela via renal e pelas fezes. A edoxabana é administrada pela via oral 1x/dia, apresenta biodisponibilidade de 62% e o ápice da concentração do fármaco na corrente

sanguínea se dá entre 1 a 2 horas após a administração e não há alteração promovida por alimentos. A sua meia-vida plasmática gira em torno de 10 a 14 horas e sua eliminação ocorre pela via urinária (Zehder. 2017).

O fondaparinux realiza ligação com elevada afinidade à antitrombina III, promovendo a inativação com eficiência do fator Xa. Exibe meia-vida extensa de 15 horas, proporcionando a administração diária de dose única pela via subcutânea (Zehder. 2017). A administração por via subcutânea alcança o ápice dos níveis plasmáticos em 2 horas e a sua eliminação se dá pela via renal. Pacientes com insuficiência renal não devem fazer uso do fondaparinux. O fondaparinux pode ser administrado a pacientes em dose fixa 1x/dia e não necessita monitoramento da cascata da coagulação (Hilal-Dandan e Brunto, 2015).

5.3.2.3- Inibidores diretos da trombina: Bivalirudina e Argatroban

Devido a trombina desempenhar várias funções consideráveis para contribuir no processo hemostático, assim como a conversão proteolítica do fibrinogênio em fibrina, a ativação do fator XIII para ligar-se a polímeros de fibrina por meio de ligações cruzadas e produzir um coágulo estável, ativação das plaquetas e também na indução da liberação de prostaciclina (PGI₂), t-PA e PAI-1 por meio do endotélio, é necessário aguardar para que os inibidores direto da trombina produzam resultados efetivos sobre a coagulação.

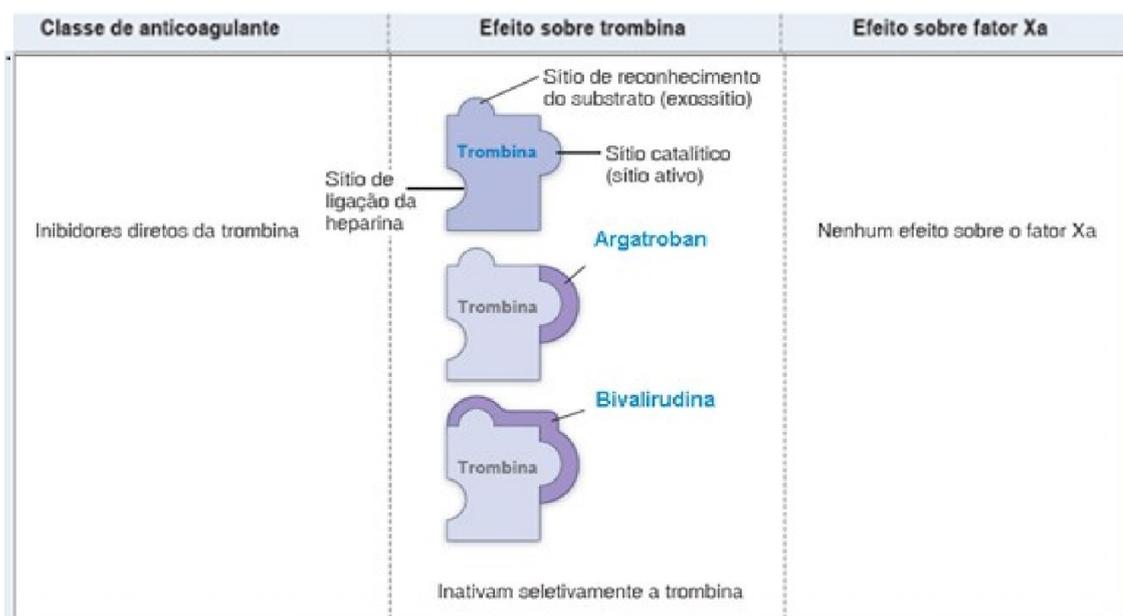
Os inibidores diretos da trombina (Figura 8), a bivalirudina e o argatroban, são inibidores específicos da trombina com atividade irrelevante em relação à atividade antifator Xa. A bivalirudina é um peptídeo sintético e realiza ligação tanto no sítio ativo quanto no sítio externo da trombina. A bivalirudina é excretada pela urina e exibe meia-vida reduzida (aproximadamente 25 minutos).

O argatroban é um inibidor direto da trombina que, diferentemente dos outros inibidores direto, realiza ligação apenas no sítio alvo e não possui interação com os sítios externos da trombina, além do mais, diferentemente também dos outros inibidores direto da trombina, a sua excreção se dá pela vesícula biliar, conseqüentemente não há contraindicação para pacientes com insuficiência renal (Armstrong e Golan, 2014).

O argatroban possui meia-vida curta e a sua administração se dá por infusão intravenosa contínua e acompanhada pelo monitoramento do TTPa. Não há

interferência em sua eliminação em casos de presença de doenças renais, entretanto, é fundamental a redução da dose em pacientes que apresentam doenças hepáticas. (Zehder. 2017).

Figura 8 - Ilustração do mecanismo dos inibidores direto da Trombina



Fonte: ARMSTRONG, A.W.; GOLAN, D.E., 2014, P.395, modificada.

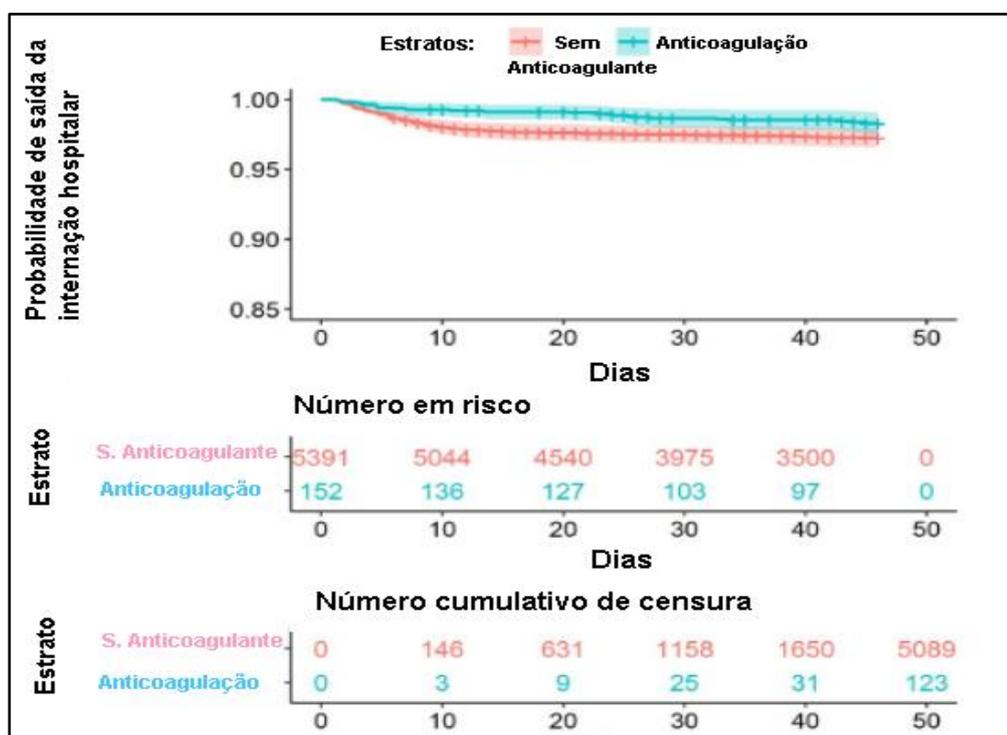
5.3.3- Terapia com Anticoagulantes

Em um estudo realizado em indivíduos com COVID-19, a terapia com anticoagulantes foi realizada nos pacientes que apresentaram indicadores de trombose como indicadores inflamatórios e D-dímeros em altos níveis em torno do 7º ao 14º dia, sendo o valor de D-dímero cerca de três vezes maior, foram os que receberam anticoagulantes. Eles receberam heparina de baixo peso molecular (HBPM) na dose de 100 U/KG duas vezes ao dia, por 3-5 dias. O tempo de gotejamento de heparina parenteral deve ser precisamente controlado em pacientes internados em UTI, com valor do tempo de tromboplastina ativada (TTPa) de 60 a 85 segundos. Posteriormente, passaram a receber uma dose subcutânea de enoxaparina (1 mg/kg) duas vezes ao dia. Foram avaliados e comparados os biomarcadores inflamatórios. Apoiado no primeiro e no segundo resultado laboratorial, houve diferença na diminuição da contagem de leucócitos e D-dímero nos casos graves, diminuição da relação neutrófilo-linfócitos e PCR nos casos moderados e linfócitos em

elevação em casos críticos. Em oposição a avaliação inicial, a verificação do estado inflamatório por meio do segundo e terceiro exame foi apurado que houve diferenças em cada grupo de gravidade. Foram encontrados no exame de marcadores de inflamação a diminuição de leucócitos em casos moderados e grave, redução de neutrófilos em casos moderados, graves e críticos, ampliação na contagem de linfócitos em casos moderados, acarretando no aumento de linfócito nos casos moderados e graves, reduzindo a RNL em casos moderados, graves e críticos. Também houve redução dos níveis de PCR, nos casos moderados e graves, como também redução dos níveis de D-dímero em todos os quadros clínicos dos pacientes (Romadhon; *et al.* 2022).

A Figura 9 ilustra os resultados obtidos em um estudo que foi realizado em 2021 com 5.597 pacientes, usuários e não usuários de anticoagulantes.

Figura 9 - Probabilidade de internação entre pacientes ambulatoriais com COVID-19 em uso ou não de anticoagulantes.



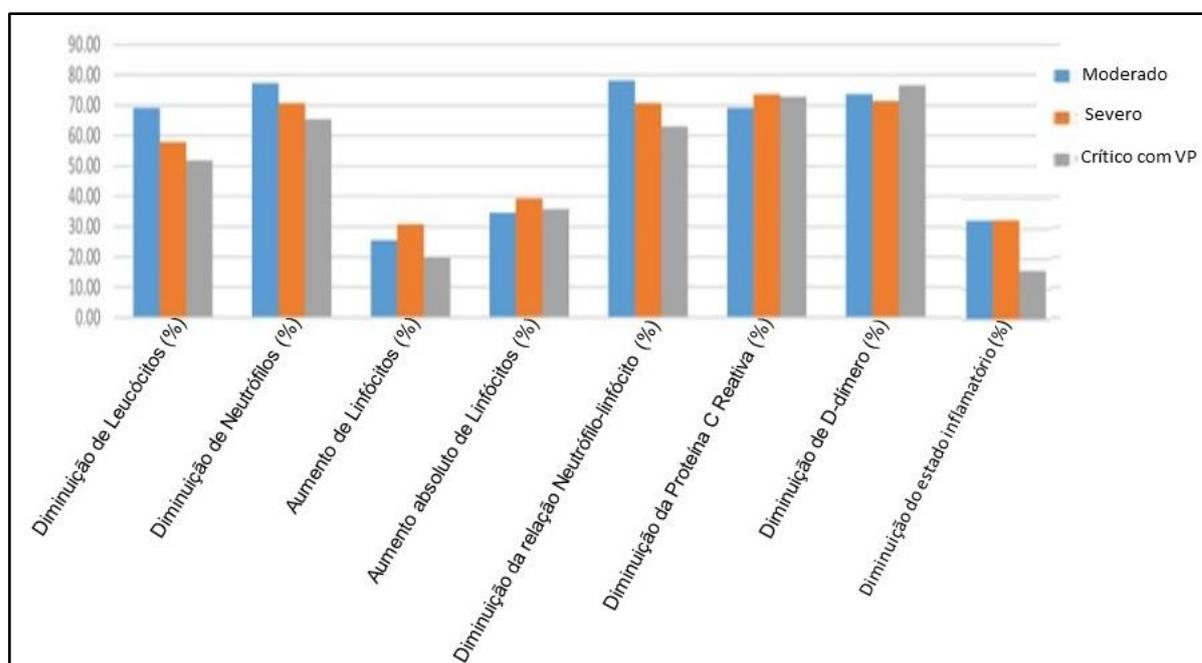
Legenda: Pacientes em uso de anticoagulantes (linha azul), Pacientes não usando anticoagulante (linha vermelha). Fonte: HOZAYEN, S.M.; *et al.* 2021, modificada

Os resultados ilustrados na figura acima evidenciam que 160 usuários de anticoagulantes, sem diagnóstico prévio de COVID-19, obtiveram benefícios durante o tratamento. Esses pacientes já eram usuários de anticoagulantes, possuíam idade

avançada, comorbidades cardiovasculares e imunológicas. Tratados inicialmente como pacientes ambulatoriais, aqueles que estavam prescritos qualquer classe de anticoagulante, envolvendo varfarina, anticoagulante oral direto (apixabana, rivaroxabana, dabigatrana, edoxaban) ou enoxaparina por pelo menos 90 dias antes do diagnóstico. Não houve diferença considerável nos níveis de D-dímero entre todos os pacientes do grupo de anticoagulação. Foi encontrada uma redução de 43% do risco de internação hospitalar entre pacientes em uso de anticoagulação ambulatorial por pelo menos 90 dias antes do diagnóstico de COVID-19 (Hozayen; *et al.* 2021).

Com base nesses resultados, os parâmetros inflamatórios foram avaliados (Figura 10 e Quadro 3). Houve uma melhora expressiva dos parâmetros de inflamação nos pacientes de quadro moderado, já nos casos graves, houve melhoras consideráveis incluindo redução de leucócitos, redução de neutrófilos, aumento de linfócitos, redução de RNL, redução dos níveis de PCR e de D-dímero. Nos pacientes em quadro crítico e com suporte ventilatório, sucederam na obtenção dos resultados em cada variável que delimita a inflamação, com exceção para a redução de leucócitos. A relação considerável do estado inflamatório no décimo terceiro dia com o falecimento fundamentado em comorbidades do paciente, foi analisada em casos moderados e críticos com suporte ventilatório (Romadhon; *et al.* 2022).

Figura 10 - Perfil dos parâmetros inflamatórios após o uso de anticoagulantes



Fonte da figura 10: ROMADHON, P.Z.; *et al.* 2022, Modificada.

Com base na teoria dos distúrbios da hipercoagulação, há uma correlação relativa entre as duas vias, que são elas: o sistema imune e a formação de trombina, na qual é capaz de diminuir a resposta inflamatória. Foi constatado que a diminuição nos biomarcadores inflamatórios, não estavam consideravelmente relacionadas com a mortalidade. Desta forma, após a utilização de anticoagulantes foram encontradas alterações benéficas nos biomarcadores inflamatórios como leucócitos, neutrófilos, linfócitos, PCR e D-dímeros. Foram encontradas diferenças consideráveis entre os pacientes em quadro grave do ponto de vista clínico, assim sendo, os valores de biomarcadores de inflamação e de hipercoagulabilidade atuam sincronizados com a gravidade do paciente. Apesar de nem todos os biomarcadores inflamatórios apresentarem resultados benéficos após a terapia com anticoagulantes, em suma maioria, apresentaram bons resultados quanto às variáveis inflamatórias. Em vista disso, a administração de anticoagulantes sucede em atuação assim como os anti-inflamatórios em pacientes com COVID-19 (Romadhon; *et al.* 2022).

Quadro 3 - Relação entre parâmetros inflamatórios e condição clínica, após anticoagulação

Parâmetros avaliados na Figura 10 e outros	Moderado (%)	p	Severo (%)	p	Estado crítico (VP) (%)	p
Diminuição de Leucócitos	69.09	<0.05	57.86	0.01	51.85	0.60
Diminuição de Neutrófilos	77.27	<0.05	70.71	<0.05	65.43	<0.05
Aumento de Linfócitos	25.45	<0.05	30.71	<0.05	19.75	<0.05
Aumento absoluto de Linfócitos	34.55	<0.05	39.29	0.00	35.80	0.013
Diminuição da relação Neutrófilo-linfócito	78.18	<0.05	70.71	<0.05	62.96	0.135
Diminuição da Proteína C Reativa	69.09	<0.05	73.57	<0.05	72.84	<0.05
Diminuição de D-dímero	73.64	0.05	71.43	<0.05	76.54	<0.05
Diminuição do estado inflamatório	32.73		32.86		16.05	
Dias até a morte (Média)	30.50		11.70		12.95	<0.05
Correlação entre estado inflamatório e morte (r)	0,337	<0.05	0.136	0.139	0,25	0.05

Legenda: VP: Ventilação Pulmonar; Fonte: ROMADHON, P.Z.; *et al.* 2022

A coagulopatia intravascular e a trombose microvascular estão envolvidas na evolução para SDRA. Comorbidades e imobilidade do paciente, assim como

“tempestade de citocinas” e alterações endoteliais induzidas pelo vírus, são alguns dos fatores de risco para a trombose por COVID-19. D-dímero elevado em cerca de 4 vezes o limite superior do normal, indicam risco de 2 vezes maior de TEV ou mortalidade (Spyropoulos; *et al.* 2021). A anticoagulação em dose terapêutica com heparina (geralmente, heparina de baixo peso molecular) aumenta as chances de sobrevivência até a alta hospitalar, reduzindo a necessidade de suporte de órgãos em nível UTI nos pacientes não críticos. Os benefícios da anticoagulação em doses terapêuticas aumentam em paciente com nível base de D-dímero elevado, principalmente em pacientes idosos. Em um estudo dos grupos The ATTACC Investigators; The ACTIV-4a Investigators; and The REMAP-CAP (2021), observaram que pacientes internados na UTI, em estado não crítico (sem receber o suporte ventilatório) ao receberem tratamento com anticoagulantes em dose terapêutica (Enoxaparina: 1 mg/kg SC 2x/dia, Dalteparina: 100 kg/UI SC 2x/dia, Tinzaparina: 175 unidades anti-Xa/kg SC 1x/dia, Heparina não fracionada: administração contínua de acordo com protocolo local) obteve 97,3% de êxito na melhora da sua condição clínica.

Sholzberg e outros autores (2021), analisaram em sua pesquisa randomizada com 465 pacientes de quadro modesto da COVID-19 não internados em UTI e níveis de D-dímero acima do limite ideal durante a admissão em enfermarias hospitalares, que a heparina em dose terapêutica (enoxaparina: 1 mg/kg, SC e administração em 12h - 12h, Dalteparina: 200 unidades de atividade (U) / kg SC 1x/dia, Tinzaparina: 175 U / KG, SC, 1x/dia) não possui uma relação substancialmente menor de prevenção a morte, ventilação mecânica ou internação na UTI em analogia a heparina profilática (Enoxaparina: 40mg SC 1x/dia, Dalteparina: 5.000U SC 1x/dia, Tinzaparina: 4.500U SC 1x/dia, Fondaparinux: 2.5mg SC 1x/dia). Sobretudo, a heparina em dose terapêutica foi relacionada a uma atenuação considerável das chances de morte por todas as causas e possui chances baixas de sangramento maior, desta forma, eles confirmaram no estudo que, a utilização de heparina em dose terapêutica é favorável em pacientes de quadro moderado da COVID-19, internados em enfermarias hospitalares.

No estudo multicêntrico de 525 pacientes desenvolvido por Shen e outros autores (2021), demonstrou o benefício em pacientes de quadro grave usuários de HBPM fazendo o uso contínuo por sete dias ou mais. A terapia utilizada foi baseada em enoxaparina de dose profilática, 40 mg via SC uma vez ao dia e ou enoxaparina 40 mg 2x/dia. Demonstrando um menor risco de vida por todas as causas na

internação hospitalar que pacientes na qual não receberam a terapia, possuindo maior benefício na terapia profilática em pacientes de quadro grave ou crítico, idosos e aqueles com níveis de D-dímero e IL-6 elevados (Shen; *et al.* 2021).

6 CONCLUSÃO

Diante do que foi apresentado é possível observar que os pacientes com COVID-19 podem apresentar uma evolução do seu quadro clínico para uma condição grave e até mesmo crítica com alto risco de mortalidade, evolução esta que requer internações hospitalares. Esta revisão bibliográfica ressalta as principais características biológicas do vírus SARS-CoV-2, o seu mecanismo de infecção, as consequências fisiológicas, em termos da ativação de um intenso processo inflamatório e tromboembólico, nos pacientes com COVID-19. Ter a avaliação clínica acompanhada da avaliação laboratorial é de suma importância para o prognóstico e escolha do melhor controle das condições clínicas do paciente. Este estudo também mostra que os tratamentos utilizados estão relacionados ao controle dos sintomas e/ou prevenção das complicações clínicas. Foi possível observar que diferentes protocolos de tratamento que estão disponíveis, empregando diferentes fármacos, conforme a condição clínica e laboratorial do paciente, não garantem uma total recuperação de todos os doentes. No entanto, as evidências indicam serem as melhores opções disponíveis no sentido de prevenir e controlar as complicações clínicas decorrentes da infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

7 REFERÊNCIAS

AL-SAAD, Enas Abdul Kareem Dagher; ABDULNABI, Marwa Ali. **Hematological Changes associated With covid-19 infection**. JCLA Journal of Clinical Laboratory Analysis. Vol. 36, Ed. 1, 2021. Doi: 10.1002/jcla.24064. PMID: 34783405. PMCID: PMC8646489.

ALI, Karim; *et al.* **Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial**. CMAJ. 2022; Vol. 194, Ed. 7, P. 242 - 251, 2022. Doi: 10.1503/cmaj.211698. PMID: 35045989. PMCID: PMC8863204.

ANKA, Abubakar Umar; *et al.* **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management**. Scand J Immunol. Vol. 93 Ed. 4: n. 12998, 2021 Doi: 10.1111/sji.12998. PMID: 33190302. PMCID: PMC7744910.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). **VOTO Nº 18/2023/SEI/DIRE2/ANVISA**. Acesso em: 22/02/2023. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-autoriza-aplicacao-do-prazo-de-validade-do-medicamento-paxlovid-para-os-lotes-ja-entregues-ao-ministerio-da-saude-1/SEI_25351.904288_2022_58.pdf.

ARENT, Adriana Cristine; *et al.* Aspectos clínicos. In: Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA). **Interfaces: Reprodução Humana e Covid-19**. P. 101, 2020. Ed. 1, E-book. Lister de Lima Salgado, 2020, P. 100 - 105. Disponível em: <https://sbra.com.br/wp-content/uploads/2020/05/SBRA-e-Covid-19.pdf>. Acesso em: 25/08/22.

ARMSTRONG, A. W.; GOLAN, D.E. Farmacologia da hemostasia e Trombose. GOLAN, D.E.; TASHJIAN JR., E.H.; ARMSTRONG, E.J.; ARMSTRONG, A.W. In: **Princípios da Farmacologia: A base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3º ed. Guanabara Koogan LTDA. P. 933. 2014. e-PUB. Acesso em: 20/03/23.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova venda do medicamento Paxlovid em Farmácias**. 21/11/2022. Acesso em: 25/02/23 Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-venda-do-medicamento-paxlovid-em-farmacias>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasil recebe primeiro lote de medicamento para tratamento da COVID-19**. MS, 2022. Acesso em: 09/12/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/brasil-recebe-primeiro-lote-de-medicamento-para-tratamento-da-covid-19>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **GUIA PARA USO DO ANTIVIRAL NIRMATRELVIR/ RITONAVIR EM PACIENTES COM COVID-19, NÃO HOSPITALIZADOS E DE ALTO RISCO**. Sistema Único de Saúde. Brasília-DF. 2022. Acesso em: 24/02/2023. Disponível em: <https://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/informacoes-gerais/assistencia-farmaceutica/componente-estrategico/covid-19-nirmatrelvir-ritonavir-nmv-r/20546-guia-ms-para-o-uso-de-nirmatrelvir-ritonavir-nmv-r-para-covid-19/file>.

Brasília: CONITEC. 2022. BRASIL. **Relatório de recomendação: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do paciente com COVID-19-Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso. Novembro/2022. Brasília: Ministério da Saúde. Acesso em: 24/02/2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221205_relatorio_diretrizes_covid_19_capitulo_2_cp.pdf.

BROMAN, Niklas; *et al.* **Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers**; COVIDSTORM-a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clin Microbiol Infect.* Vol. 28 Ed, 6;P. 844-851, 2022. Doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.027. PMID: 35259529 PMCID: PMC8897958.

CANTUTI-CASTELVETRI, Ludovico; *et al.* **Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity**. *Science.* Vol. 370, Ed.65188. P. 856-860, 2020. doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.027. PMID: 33083393. PMCID: PMC8897958.

CHEN, Jian; *et al.* **Nonmuscle myosin heavy chain IIA facilitates SARS-CoV-2 infection in human pulmonary cells**. *Proc Natl Acad Sci USA.* Vol. 118, Ed. 50, n. 2111011118, 2021. DOI: 10.1073/pnas.2111011118. PMID: PMC8685683. PMCID: PMC8685683.

COOLS, Frank; *et al.* **Thromboprophylactic low-molecular-weight heparin versus standard of care in unvaccinated, at-risk outpatients with COVID-19 (ETHIC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3b trial**. *Lancet Haematol.* Vol. 9, Ed. 8, p. 594 - 604, 2022. Doi: 10.1016/S2352-3026(22)00173-9. PMID: 35779560; PMCID: PMC9243570.

COPERCHINI, Francesca; CHIOVATO, Luca; ROTONDI, Mario. **Interleukin-6, CXCL10 and Infiltrating Macrophages in COVID-19-Related Cytokine Storm: Not One for All But All for One!** *Sec. Cytokines and Soluble Mediators in Immunity.* Vol. 12, n. 668507, 2021. Doi: 10.3389/fimmu.2021.668507. PMID: 33981314; PMCID: PMC8107352.

Coordenação estadual de laboratórios e pesquisa em vigilância e laboratório central de saúde pública de Minas Gerais. **Manual para o Diagnóstico da COVID-19.** Ed.6, 2022. Acesso em: 04/08/23, Disponível em: https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/2022/04/26-04-Atualiza%C3%A7%C3%A3o_Manual_de_Diagn%C3%B3stico_-_Vers%C3%A3o_6_26-04-2022.pdf.

Coordenação estadual de laboratórios e pesquisa em vigilância e laboratório central de saúde pública de Minas Gerais. **Manual para o Diagnóstico da COVID-19.** Ed.7, 2022. Acesso em: 04/08/23, Disponível em: https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/2023/01/05-01-Manual_para_o_Diagn%C3%B3stico_da_covid-19-vers%C3%A3o_7_-_final.pdf.

COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. **Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19.** National Institutes of Health. Acessado em 23/02/23 Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/>.

COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. **Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19.** National Institutes of Health. Acessado em: 23/02/23. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>.

DOURADO, Péricles; LIMA, Alessandra; VIEIRA, Luciana. **PAXLOVID (NIRMATRELVIR + RITONAVIR).** Subsecretaria de Saúde. Gerência de informações Estratégicas em Saúde. CONECTA-SUS. 2022.Acessado: 11/12/2022 Disponível em: https://www.saude.go.gov.br/files//banner_coronavirus/protocolos-

[notas/S%C3%ADnteses%20de%20Evid%C3%A2ncias/2022/Paxlovid%20\(nirmatrelvir%20+%20ritonavir\).pdf.](#)

ELY, E Wesley; *et al.* **Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomized, placebo-controlled trial.** *Lancet Respir Med.* Vol. 10, Ed. 4, P. 327-336, 2022. Doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6. PMID: 35123660. PMCID: PMC8813065.

FUJIWARA, Sho; *et al.* **Prevalence of thromboembolic events and status of prophylactic anticoagulant therapy in hospitalized patients with COVID-19 in Japan.** *Journal of Infection and Chemotherapy.* V. 27, Ed. 6, P. 869-875, 2021. PMID: 33663933. PMCID: PMC7894095. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiac>.

GALICIA GARCIA, Cesar; *et al.* **Asociación ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva.** (Col. Mex. Med. Crit.), Cidade do México, v. 35, n. 3, pág. 121-129, jun. 2021 . Disponível em https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-89092021000300121&script=sci_abstract&tlng=pt . acessado em 04 de maio de 2023. Doi: <https://doi.org/10.35366/100000>.

GOTTLIEB, Robert L.; *et al.* **Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients.** *N. Engl. J. Med.* Vol. 386, P. 305-315, 2022. Doi: 10.1056/NEJMoa2116846. PMID: 34937145. PMCID: PMC8757570.

GOULART, Letícia Silveira; *et al.* **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA COVID-19: UMA ANÁLISE NA INTERNAÇÃO HOSPITALAR.** *Rev. Enferm. Atual In Derme [Internet].* Vol. 95, n. 36, 2021. Disponível em: <https://teste.revistaenfermagematual.com/index.php/revista/article/view/1074>.

GRIFONI, Elisa; *et al.* **Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19.** *J. Infect.* Vol. 81, Ed. 3, P. 452-482, 2020. Doi: [10.1016/j.jinf.2020.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.008). PMID: [32526326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526326/). PMCID: PMC7278637.

HABIB, HOSAM M.; *et al.* **The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators.** *ScienceDirect, Biomed Pharmacother,* Vol. 136, n. 111228, 2021. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111228. PMID: 33454595. PMCID: PMC7836924.

HALABY, Rim; *et al.* **Bleeding risk by intensity of anticoagulation in critically ill patients with COVID-19: A retrospective cohort study.** *Journal of thrombosis and haemostasis.* Vol. 19, Ed. 6, P. 1.533 - 1. 545. 2021. Acesso em: 10/04/2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.15310>.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTO, Laurence. **Coagulação Sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários.** *Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman e Gilman.* 2º ed. Porto Alegre. AMGH. 2015. P. 1.028 - 2.295. e-PUB. Acesso em: 20/03/23.

Hospital Israelita Albert Einstein. **Manejo Coronavírus (COVID-19).** São Paulo-SP. Brasil. 20/02/2023. Acesso em: 17/02/2023. Disponível em: <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-sindrome-respiratoria-pelo-COVID-19.pdf>.

HOZAYEN, Sameh M.; *et al.* **Outpatient and inpatient anticoagulation therapy and the risk for hospital admission and death among COVID-19 patients.** Lancet, Research Paper, V. 41, n.101139, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101139>. PMID: PMC8461367.

HU, Ben; *et al.* **Características do SARS-CoV-2 e COVID-19.** Nat. Rev. Microbiol, Vol. 19, P. 141–154, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>. PMID: 33024307. PMID: PMC7537588.

IBA, Toshiaki; *et al.* **Coagulopathy in Covid-19.** Journal of Thrombosis and hemostasis. Vol. 18, Ed. 9, P. 2103 - 2109, 2020. DOI: 10.1111/jth.14975. PMID: 32558075. PMID: PMC7323352.

INPI - Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Observatório de Tecnologias Associadas à COVID-19. **Tocilizumabe e Sarilumabe: anticorpos inibidores de IL-6, seu papel no tratamento da COVID-19 e pedidos de patentes depositados no INPI.** Brasília. 2020. Acesso: 26/02/2023 Disponível: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Textos/Estudo6MAbsrevisado20072020.pdf>.

JUNIOR, Ricardo Brito de Oliveira; LOURENÇO, Patrick Menezes. **Alterações laboratoriais e a COVID-19.** Revista brasileira de análises clínicas. 2020. Doi: 10.21877/2448-3877.20200013. Acesso em: 27/02/2023, Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/alteracoes-laboratoriais-e-covid-19/>.

KANG, Sujim; KISHIMOTO, Tadimitsu. **Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms.** Exp. Mol. Med. Vol. 53, P. 1116-1123, 2021. Doi: 10.1038/s12276-021-00649-0. PMID: 34253862. PMID: PMC8273570.

LAMERS, Mart M.; HAAGMANS, Bart L. **Sars-CoV-2 pathogenesis.** Nat Rev Microbiol V. 20, P. 270-284, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>.

LAU, Yu Lung; Peiris JS Malik. **Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome.** Current Opinion in Immunology, Vol. 17, Ed. 4, 2005, P. 404 - 410, ISSN 0952 - 7915, <https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.05.009>.

LEVY, Jerrold. H.; *et al.* **COVID-19: Thrombosis, thromboinflammation, and anticoagulation considerations.** International Society of Laboratory Hematology. Volume 43. Edição S1. P. 29-35. Julho de 2021. Doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13500>. PMID: PMC8444926.

LIAO, D. *et al.* **Hematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study.** Lancet V. 7, Ed. 9, P. 671 - 678, 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9). PMID: PMC7351397.

LUO, X.; *et al.* **Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019.** Clin Infect Dis. Vol. 71, Ed. 16, P. 2174-2179, 2020. Doi: 10.1093/cid/ciaa641. PMID: 32445579. PMID: PMC7314209.

MARCONI, V. C.; *et al.* **Efficacy and safety of baricitinib in patients with covid-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group cov-BARRIER phase 3 trial.** MedRxiv, P. 40, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21255934>.

MAZUR, M.; ROMANICHEN F. M. D. F. **Alterações hematológicas em pacientes diagnosticados com COVID-19:** Alterações eritrocitárias e leucocitárias em pacientes

diagnosticados com COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review*, Vol. 5, Ed. 6, P. 22975-22985, 2022. Doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n6-093>.

MCELVANEY, O. J.; *et al.* **Interleukin-6**: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med*. Vol. 9, Ed. 6, P. 643-654, 2021. Doi: 10.1016/S2213-2600(21)00103-X. PMID: 33872590. PMCID: PMC8051931.

MISSET, B.; *et al.* **Inflammation during COVID-19**. *Rev Med Liege*, Vol. 77, P. 277 - 284, 2022, French. PMID: 35657183 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35657183/>.

MOHAMADIAN, M.; *et al.* **COVID-19**: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The Journal of Gene Medicine*. V 23. Ed. 2, P. 3303, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>. PMID: 33305456. PMCID: PMC7883242.

MOKHTARI, Tahmineh.; *et al.* **COVID-19 and multiorgan failure**: A narrative review on potential mechanisms. *J. Mol. Hist.* Vol. 51, P. 613-628, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10735-020-09915-3>. PMID: 33011887. PMCID: PMC7533045.

NAQVI, Ahmad Abu Turab; *et al.* **Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies**: Structural genomics approach, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Vol. 1866, Ed. 10, P. 165878, 2020. ISSN 0925-4439, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>.

NEMEC, H. M.; *et al.* **Correlation of D-dímer and outcomes in COVID-19 patients**. *Sage Journals*. Vol. 88, Ed. 9, P. 2115-2118, 2022. Doi: 10.1177/00031348221091940. PMID: 35487527; PMCID: PMC9066233.

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Nomeando a doença de coronavírus (COVID-19) e o vírus que a causa**. S.D. Genebra: OMS. 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). Acessado em: 13 ago. 2022.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Histórico da pandemia de COVID-19**. Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde, S.D. Acessado em: 15 ago. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19#:~:text=Em%2031%20de%20dezembro%20de,identificada%20antes%20em%20seres%20humanos>.

OUALIM, Sara; *et al.* **Elevated levels of D-dimer in patients with COVID-19**: prognosis value. *Pan Afr Med J*. Vol. 35, n. 105, 2020. Doi: 10.11604/pamj.suppl.2020.35.2.24692. PMID: 33282060. PMCID: PMC7687553.

PEACOCK, Thomas P.; *et al.* **The furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets**. *Nature Microbiology*, Vol.6, P. 899 - 909, 2021. DOI: 10.1111/1348-0421.12945.

PICCICACCO, N.; *et al.* **Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge**. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol. 77, Ed. 10, P. 2693-2700, 2022. DOI: 10.1093/jac/dkac256. PMID: 35913836. PMCID: PMC9384598.

QUEIROZ, M. A. F.; *et al.* **Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome**. *Sec. Virus and Host*, Vol. 12, n. 922422, 2022. Doi: 10.3389/fcimb.2022.922422. PMID: 35846757. PMCID: PMC9279918.

RECOVERY Collaborative Group. **Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis.** *Lancet*, V. 400, Ed. 10349, P. 359 - 368, 2022. DOI:[10.1016/S0140-6736\(22\)01109-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01109-6). PMID: [35908569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908569/). PMID: PMC9333998.

RECOVERY Collaborative Group. **Tocilizumab in patients admitted to hospital with covid-19 (Recovery): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial.** *MedRxiv*, P. 30, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>.

REMAP-CAP Investigators. **Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients With Covid-19.** *N Engl J Med*. Vol. 384, Ed. 16, P.1491-1502, 2021. Doi: [10.1056/NEJMoa2100433](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433). PMID: 33631065 PMID: PMC7953461.

RITTER, J. M.; et al. **Rang e Dose: Farmacologia.** Hemostasia e Trombose. 9º ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan LTDA. 2022. P. 319 - 333. e-Pub.

ROMADHON, P. Z.; et al. **Risk of lowering mortality from the improvement of inflammatory markers and disease progression among moderate, severe, and critical COVID-19 patients using anticoagulant: a cross-sectional study from two second referral hospitals in Surabaya.** Indonesia (version 3; peer review: 1 approved). F1000Research. 2022. Doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.75135.3>.

SAMPAIO, S.C.; SACRAMENTO, G. S.; ALMEIDA J. B. **O papel do ferro e da ferritina na fisiopatologia e como marcador laboratorial na COVID-19.** *Rev. Rev. Cienc. Saúde* [Internet]. Vol. 12, n. 3, P. 12 - 21, 2022. Disponível em: https://portalrcs.hcitajuba.org.br/index.php/rcsfmit_zero/article/view/1275.

SAVLA, Shreya. R.; PRABHVALKAR, Kedar S.; BHATT, Lokesh K. **Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management.** *Expert Rev Anti Infect Ther*. Vol. 19, Ed. 11, P. 1397-1413, 2021. Doi: [10.1080/14787210.2021.1915129](https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1915129). PMID: 33832398 ; PMID: PMC8074652.

SAYAH, W.; et al. **Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19.** *ScienceDirect, Cytokine* Vol. 141, n. 155428, 2021. ISSN 1043-4666. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155428>. PMID: 33550165. PMID: PMC7834734.

SEBOTAIO, M. C.; ASTURIAN, K.; NETO, O. J. V. **Alterações laboratoriais com COVID-19: uma revisão sistemática.** *Rev. Ciências Med*. Vol. 31, n. 225379, 2022. Doi: <https://doi.org/10.24220/2318-0897v31e2022a5379>.

SHARIFPOUR, M.; et al. **C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19.** *PLoS One*. Vol. 15, n. 0242400, P. 1 - 10, 2020. Doi: [10.1371/journal.pone.0242400](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242400). PMID: 33216774; PMID: PMC7679150.

SHEN, L.; et al. **The Association of Low molecular Weight Heparin Use and In-hospital Mortality Among Patients Hospitalized With Covid-19.** *Cardiovasc Drug Ther*. Vol. 36, P. 113-120, 2022. Doi: [10.1007/s10557-020-07133-3](https://doi.org/10.1007/s10557-020-07133-3). PMID: 33394360. PMID: PMC7779648.

SHI, S.; et al. **Clinical and laboratory characteristics of severe and non-severe patients with COVID-19: A respective cohort study in China.** Wiley Online Library. *JCLA Journal of Clinical Laboratory Analysis*. V. 35, Ed. 1, n. 23692, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.23692>. PMID: 33389777. PMID: PMC7843256.

SHOLZBERG, M.; *et al.* **Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomized clinical trial.** *BMJ*. Vol. 375, n. 2400, 2021. Doi: 10.1136/bmj.n2400. PMID: 34649864; PMCID: PMC8515466.

SMILOWITZ, N. R.; *et al.* **C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19.** *Eur Heart J*. Vol. 42, Ed. 23, P. 2270-2279, 2021. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1103. PMID: 33448289. PMCID: PMC7928982.

Sociedade Brasileira de Infectologia; Associação Médica Brasileira. **Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Infectologia.** Incorporação: Indicação e Distribuição de Medicamentos para a Covid-19 no SUS. Sociedade Brasileira de Infectologia; AMB. São Paulo. 05/10/22. Acesso em: 18/02/23. Disponível em: <https://infectologia.org.br/wp-content/uploads/2022/10/SBI-Posicionamento-Medicacoes-Covid-SUS-vf.pdf>.

SOUZA JÚNIOR, E. C. S.; *et al.* **Relação entre os níveis de ferritina e o prognóstico da COVID-19.** *Rev. de Medicina*. 2022. Vol. 101, n. 190974. Doi: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v101i1e-190974>.

SPYROPOULOS, Alex C.; *et al.* **Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19:** The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *Jama Intern Med*. Vol. 181, Ed. 12, P. 1612 - 1620, 2021. Doi:10.1001/jamainternmed.2021.6203. PMID: 34617959. PMCID: PMC8498934.

STRINGER, Dominic; *et al.* **COPE Study Collaborators. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19.** *Int J Epidemiol*. Vol. 50, Ed. 2, P. 420-429, 2021. Doi: 10.1093/ije/dyab012. PMID: 33683344; PMCID: PMC7989395.

TABASSUM, Tahani; *et al.* **Prospective selected biomarkers in COVID-19 diagnosis and treatment.** *Future Medicine. Biomark Med*. Vol. 15, Ed. 15, P. 1435-1449, 2021. Doi:10.2217/bmm-2021-0038. PMID: 34538093. PMCID: PMC8454595.

TAKEDA, Makoto. **Proteolytic activation of SARS-CoV-2 spike protein.** Wiley Online Library. *Microbiol Immunol*. V.66, Ed.1, P. 15-23, 2021. DOI: 10.1111/1348-0421.12945. PMID: 34561887. PMCID: PMC8652499.

The ATTACC Investigators; The ACTIV-4a Investigators; and The REMAP-CAP. **Therapeutic Anticoagulation With Heparin in Noncritically Ill Patients With Covid-19.** *N Engl J Med*. V. 285, P. 790-802, 2021. Doi: 10.1056/NEJMoa2105911. PMID:34351721. PMCID: PMC8362594.

The ATTACC Investigators; The ACTIV-4a Investigators; and The REMAP-CAP. **Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19.** *N Engl. J. Med*. Vol. 385, P. 790-802, 2021. Doi: 10.1056/NEJMoa2105911. PMID: 34351721; PMCID: PMC8362594.

The REMAP-CAP Investigators, The ACTIV-4a Investigators, and The ATTACC Investigators. **Therapeutic Anticoagulation With Heparin in Critically Ill Patients With Covid-19.** *N Engl J Med*. Vol. 385, P. 777-789, 2021. Doi:10.1056/NEJMoa2103417. PMID: 34351722 PMCID: PMC8362592.

TOM, Jennifer; *et al.* **Prognostic and Predictive Biomarkers in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Tocilizumbe in a Randomized Controlled Trial.** *Crit*

Care Med. Vol. 50, n. 2, P. 398-409, 2022. Doi: 10.1097/CCM.0000000000005229. PMID: 34612846. PMCID: PMC8855771.

VAQUERO-RONCERO LM; *et al.* **C-Reactive protein and SOFA scale: A simple score as early predictor of critical care requirement in patients with COVID-19 pneumonia in Spain.** Sciencedirect, Rev. Esp. Anesthesiol Reanim (Engl Ed.), Vol. 68, Ed. 9, P. 513-522, 2021. Doi: 10.1016/j.redare.2020.11.008. PMID: 34743905. PMCID: PMC8568297.

VELAVAN, T. P.; *et al.* **Longitudinal monitoring of laboratory markers characterizes hospitalized and ambulatory COVID-19 patients OVID-19.** Nature, Sci. Rep., Vol. 11, n. 14471. 2021. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93950-x>. PMID: 34262116 PMCID: PMC8280222.

VUILLAUME, L. A.; *et. al.* **Lymphocyte-to-C-Reactive Protein (LCR) Ratio Is Not Accurate to Predict Severity and Mortality in Patients with COVID-19 Admitted to the ED.** CREMS Network (Clinical Research in Emergency Medicine and Sepsis). Int J Mol Sci. Vol. 24, n. 5996, P. 1 - 9, 2023. Doi: 10.3390/ijms24065996. PMID: 36983064; PMCID: PMC10051361.

WENG, C.; *et. al.* **Safety and Efficacy of Paxlovid Against Omicron Variants of Coronavirus Disease 2019 in Elderly Patients.** Infect Dis Ther. Springer Link, Infect Dis Ther, Vol. 12, P. 649-662, 2023. Doi: 10.1007/s40121-023-00760-x. PMID: 36696068. PMCID: PMC9875765.

WHITE, Heath; *et. al.* **Care for adults with COVID-19: living guidelines from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce.** Wiley Online Library, Med. J. Aust, Vol. 217, Ed. 7, P. 368-378, 2022. Doi: 10.5694/mja2.51718. PMID: 36150213; PMCID: PMC9538623.

WOOL, Geoffrey D.; MILLER, Jonathan L. **The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation.** Pathobiology. Vol. 88, Ed. 1, P. 15-27, 2021. Doi: 10.1159/000512007. PMID: 33049751. PMCID: PMC7649697.

WU, Fan; *et al.* **A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.** Nature, Vol. 579, P. 265-269, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>. PMID: 32015508. PMCID: PMC7094943.

XINTIAN, Xu; *et al.* **Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human.** Sci China Life Sci, Vol. 63, P. 457-460, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>. PMID: 32009228. PMCID: PMC7089049.

XU, Xiaoling; *et. al.* **Tratamento eficaz de pacientes graves com COVID-19 com Tocilizumabe.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 117, Ed. 20, P. 10970-10975, 2020. Doi: 10.1073/pnas.2005615117. PMID: 32350134. PMCID: PMC7245089.

ZEHNDER, James L. **Fármacos utilizados no distúrbio da coagulação.** In: KATZUNG, G. B.; TREVOR, J. A. **Farmacologia básica e clínica.** 13^o ed. Porto Alegre. AMGH, 2017. p. 630 - 648. e-PUB. Acesso em: 18/03/23.

ZHONG, Weijie; *et al.* **The efficacy of paxlovid in elderly patients infected with SARS-CoV-2 omicron variants: Results of a non-randomized clinical trial.** Front. Med., Sec. Infectious Diseases, Vol. 9, n. 980002, 2022. Doi: 10.3389/fmed.2022.980002. PMCID: 36148451. PMCID: PMC9485497.

ZHU, Yuanfeng; CHEN, Xiaoli; LIU, Xim. **Netosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond.** *Fronte. imunol., Sec. Microbial Immunology*, Vol. 13, n. 838011, 2022. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838011>. PMID: 35309344. PMCID: PMC8924116.