UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
CAMPUS TOLEDO

CURSO DE MEDICINA

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: **Hematological findings and complications of COVID-19**

Autores: TERPOS, Evangelos; STATHOPOULOS, Loannis; ELALAMY, Ismail ; *et al*.

Publicado em: American Journal of Hematology. April 13, 2020

DOI: https://doi.org/10.1002/ajh.25829

Revisão Crítica

Achados hematológicos e complicações do COVID-19

Resumo

COVID-19 é uma infecção sistêmica com um impacto significativo no sistema hematopoiético e na hemostase. Linfopenia pode ser considerada um achado laboratorial básico, com um potencial de prognóstico. A razão neutrófilos/linfócitos e a relação pico de plaqueta/linfócito podem também ter um valor de prognóstico para determinar casos graves. Durante o curso da doença, uma avaliação longitudinal da contagem de linfócitos, sua dinâmica e os índices inflamatórios, incluindo LDH, CRP e IL-6, podem auxiliar na identificação de casos com prognóstico sombrio e na imediata intervenção com o objetivo de melhorar os resultados. Biomarcadores como Procalcitonina sérica alta e ferritina também emergiram como pobres fatores de prognóstico. Além disso, a hipercoagulação sanguínea é comum entre pacientes de COVID-19 hospitalizados. Elevados níveis de Dímero D são consistentemente relatados, considerando que seu aumento gradual, durante o curso da doença, é, particularmente, associado com a piora no quadro da doença. Outras anormalidades de coagulação, como o prolongamento de TP (Tempo de Protrombina) e TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada), aumento dos produtos de degradação da fibrina, com grave trombocitopenia, conduzem para uma coagulação intravascular disseminada potencialmente fatal, a qual necessita de uma vigilância contínua e intervenção imediata. Pacientes infectados por COVID-19, sejam hospitalizados ou ambulatoriais, estão em grande risco para um tromboembolismo venoso (TEV) e uma prematura e prolongada tromboprofilaxia

farmacológica, com heparina de baixo peso molecular, é altamente recomendada. Por último, mas não menos importante, a necessidade de assegurar doações de sangue, durante a pandemia, é também destacado.

Palavras-chave: SARS-COV-2; COVID-19; Coronavírus; Linfócitos; Coagulação

Introdução

A Síndrome Respiratória Aguda e severa por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causadora da doença pelo coronavirus 2019 (COVID-19), rapidamente evoluiu de um surto epidêmico em Wuhan na China[1], para uma pandemia, infectando mais de um milhão de indivíduos em todo o mundo, ao passo que bilhões de cidadãos são afetados pelas medidas de distanciamento social e impactos socioeconômicos da pandemia. SARS-CoV-2 é, aproximadamente, 80% similar ao SARS-CoV e invade as células humanas hospedeiras ao se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2).[1] Apesar de ser bem documentado que o COVID-19 se manifesta, primariamente, como uma infecção do trato respiratório, dados emergentes indicam que a doença deve ser considerada como uma doença sistêmica, envolvendo múltiplos sistemas, como cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, neurológico, hematopoiético e imunológico [2-4]. As taxas de mortalidade do COVID-19 são menores que as da SARS e da Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS)[5]. Entretanto, o COVID-19 é mais letal que a gripe sazonal. Idosos e aqueles com comorbidades estão em maior risco de morte por COVID-19, porém pessoas mais jovens, sem qualquer doença de base, podem também apresentar complicações potencialmente letais, como miocardite fulminante e coagulação intravascular disseminada (CIVD) [6,7]. Aqui, nós resumimos os numerosos achados hematológicos e complicações por COVID-19 e fornecemos orientação para a prevenção prematura e gestão deste último.

Hemograma completo e achados bioquímicos: Correlação com o prognóstico

Durante o período de incubação, que geralmente varia de 1 a 14 dias, e durante a prematura fase da doença, quando sintomas não específicos estão presentes, leucócitos periféricos e contagem de linfócitos são normais ou levemente reduzidas. Junto à viremia, SARS-CoV-2, principalmente, afeta os tecidos expressando altos níveis de ECA2, incluindo assim os pulmões, coração e trato gastrointestinal. Aproximadamente de 7 a 14 dias a partir do surgimento dos sintomas iniciais, ocorre um pico nas manifestações clínicas da doença, com um acentuado aumento sistêmico de mediadores inflamatórios e citocinas, o qual pode ser considerado como uma "tempestade de citocina" [8]. A partir desse ponto, uma significante linfopenia se torna evidente. Apesar de ser necessária uma pesquisa mais aprofundada da etiologia, inúmeros fatores podem contribuir para a associação entre COVID-19 e a linfopenia. Foi mostrado que os linfócitos expressam o receptor de ECA2 em sua superfície [9]. Portanto, SARS-CoV-2 deve infectar diretamente essas células e levar a lise dessas. Além disso, a tempestade de citocina é caracterizada pelo acentuado aumento dos níveis de interleucinas (na maior parte IL-6, IL-2, IL-7, fator estimulador de colônias de granulócitos, proteína 10 induzida por interferon-gama, MCP-1 e MIP1-a) e fator de necrose tumoral (TNF-alfa), os quais podem promover a apoptose dos linfócitos [10-12]. Uma ativação substancial de citocinas pode também estar associada com a atrofia de órgãos linfoides, incluindo o baço, e prejuízo maior da rotatividade dos linfócitos [13]. Coexistente acidose por ácido lático, a qual é mais proeminente entre pacientes com câncer, que sofrem com o aumento do risco de complicações pelo COVID-19 [14], pode também inibir a proliferação linfocitária [15]. A **tabela 1** apresenta os resultados dos principais estudos acerca da linfopenia causada por COVID-19.

Guan et al. providenciou dados das características clínicas de 1099 casos de COVID-19 com confirmação laboratorial durante os dois primeiros meses de epidemia na China [16]. Na admissão, a grande maioria dos pacientes apresentaram linfocitopenia (83,2%), ao passo que 36,2% tiveram trombocitopenia e 33,7% apresentaram leucopenia. Essas anormalidades hematológicas foram mais proeminentes entre os casos graves versus casos não graves (96,1% versus 80,4% para linfocitopenia, 57,7% versus 31,6% para trombocitopenia e 61,1% versus 28,1 para leucopenia). Esses resultados foram consistentes em outros 4 estudos descritivos que foram conduzidos durante o mesmo período, na China, e incluíram 41, 99, 138 e 201 casos confirmados de COVID-19, respectivamente [17-20]. Especificamente, Huang et al. [17] e Wang et al. [19]

destacaram uma associação entre linfopenia e necessidade por cuidado intensivo (UTI), ao passo que Wu et al. [20] mostrou uma associação entre linfopenia e desenvolvimento da Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Especificamente, Wu et al. analisou, retrospectivamente, possíveis fatores de risco para desenvolver SDRA e morte entre os 201 pacientes com pneumonia por COVID-19 em Wuhan, China [20]. Um risco maior de SDRA durante o curso da doença foi significativamente associado com o aumento de neutrófilos (p<0,001) e diminuição do número de linfócitos (p<0,001), dentro da análise de regressão de Cox bivariada. O aumento de neutrófilos (p=0,03) foi associado com um aumento no risco de morte [20].

Além disso, linfopenia foi também documentada em, aproximadamente, 40% dos primeiros 18 pacientes hospitalizados por COVID-19 em Singapura [21]. Um relatório mais recente de 69 pacientes, confirmou a porcentagem daqueles com linfocitopenia, ao passo que 20% tiveram trombocitopenia leve [22]. Curiosamente, 69% dos pacientes com baixa contagem linfocitária mostraram uma população linfocitária reativa, incluindo um subgrupo de linfoplasmocitóide, a qual não era comum no sangue periférico de pacientes infectados por SARS em 2003 [22-24]. A citometria de fluxo não revelou qualquer inversão da taxa linfocitária CD4+/CD8+ [22]. Entretanto, estudos funcionais sugerem que o SARS-CoV-2 deve comprometer a funcionalidade das CD4+ auxiliadoras e células T reguladoras e promover uma hiperativação inicial, a qual é acompanhada por uma rápida exaustão das células T CD8+ citotóxicas [25,26].

Em Singapura, Fan et al. também descobriu que pacientes que necessitaram de um suporte intensivo, tiveram uma significante queda dos níveis de linfócitos (p<0,001) no início do estudo [22]. Em outro estudo retrospectivo, incluindo 52 pacientes gravemente doentes em Wuhan na China, linfopenia foi relatada em 85% dos pacientes [27].

Linfopenia foi também proeminente entre pacientes gravemente doentes por COVID-19, em Washington, EUA [28,29]. Durante a hospitalização, os não-sobreviventes demonstraram um agravamento significante da linfopenia, quando comparados aos sobreviventes (p<0,05) [19]. Foi também relatado que pacientes com doença em estado grave e desfechos fatais apresentaram uma queda na taxa linfócitos/células brancas sanguíneas tanto na admissão (p<0,001), quanto durante a hospitalização (p<0,001), comparado aos que sobreviveram [26,30]. Contrariamente aos não-sobreviventes, os sobreviventes demonstraram um valor mais baixo na contagem de linfócitos no dia 7 pós início dos sintomas e uma restauração subsequente do quadro [31]. Portanto, uma avaliação em série da dinâmica da contagem linfocitária pode fornecer uma previsão do desfecho do paciente. Tan et al. propôs um modelo baseado na contagem de linfócitos em dois momentos; pacientes com menos de 20% dos linfócitos nos dias 10-12, a partir do aparecimento dos sintomas, e menos de 5% nos dias 17-19, possuem os piores prognósticos [32].

Estudos recentes demonstraram que lesão miocárdica, entre os pacientes internados com COVID-19, está associada com o aumento da mortalidade [33,34]. Em um estudo prospectivo realizado em Wuhan na China, incluindo 416 pacientes consecutivos, 82 deles (19,7%) tinham documentado lesão miocárdica. Comparado com outros, esses pacientes com lesão miocárdica possuíam alto número de leucócitos (p<0,001), baixo número de linfócitos (p<0,001) e baixa contagem de plaquetas (p<0,001) [33]. Um estudo retrospectivo, incluindo 187 pacientes com COVID-19 de outro hospital em Wuhan, mostrou que pacientes com elevados níveis de Troponina-T tiveram leucocitose (p<0,001), aumento dos neutrófilos (p<0,001) e diminuição dos linfócitos.

Uma meta-análise de nove estudos, sugeriu que a trombocitopenia está, significativamente, associada com a gravidade da doença por COVID-19, havendo, entretanto, uma grande heterogeneidade entre os estudos; uma queda considerável na contagem de plaquetas foi notada, especialmente entre aqueles que não sobreviveram [35]. A **tabela 2** mostra os resultados dos principais estudos que examinaram a contagem de plaquetas em casos de COVID-19.

Curiosamente, Qu et al. mostrou que entre 30 pacientes hospitalizados com COVID-19, aqueles que apresentaram um pico na contagem de plaquetas, durante a doença, tiveram desfechos piores [36]. Interessantemente, a relação plaqueta-linfócito durante o período do pico de plaqueta, emergiu como um fator de prognóstico independente para casos de

hospitalização prolongada, em uma análise multivariada. Foi sugerido que uma alta relação plaqueta-linfócito pode indicar uma tempestade de citocina mais acentuada, devido a uma ativação plaquetária reforçada [36].

O papel emergente dos biomarcadores pró-calcitonina, ferritina e proteína C reativa no prognóstico

A **Tabela 3** resume os resultados sobre PCR, pró-calcitonina e ferritina na COVID-19. No estudo por Guan *et al.* [16], resultados apresentados de várias províncias da China, achados bioquímicos interessantes foram descritos. A proteína C-reativa (PCR) estava elevada em 60,7% dos pacientes; pró-calcitonina elevada, o que também pode ser sugestiva de complicação do curso clínico da COVID-19 por infecção bacteriana secundária, foi encontrada em 5,5% e lactato desidrogenasse (LDH) elevada em 41% dos pacientes. Casos mais graves mostraram um aumento mais evidente comparado aos casos não graves (81,% contra 56,4% para PCR, 13,7% contra 3,7% para pró-calcitonina e 58,1% contra 37,2% para LDH) [16].

Do mesmo modo, em um estudo de coorte retrospectivo incluindo 191 pacientes com COVID-19 de Wuhan, China, não sobreviventes, quando comparados com sobreviventes, apresentaram com maior frequência LDH elevado (p<0,0001), pró-calcitonina elevada (p<0,0001), níveis de ferritina sérica elevados (p=0,0008) e IL-6 elevado (p<0,0001) [31]. No estudo por Wang *et al.*, 40% dos pacientes apresentaram LDH elevado [19]. LDH elevado também foi associado com maior risco de SDRA [20], internação em UTI [22] e morte [20,31], conforme estudos publicados.

PCR elevada foi associada com aspectos não favoráveis da COVID-19, como desenvolvimento SDRA [20], níveis de troponina T mais elevados e lesão miocárdica [33], e morte [30]. Uma meta-análise de quatro estudos publicados mostrou que valores maiores de pró-calcitonina foram associados com risco de aproximadamente cinco vezes maior para infecção grave (OR=4,76; IC 95%: 2,74-8,29; I^2=34%) [37].

Em relação à ferritina, Wu *et al.* demonstrou que ferritina sérica mais elevada foi associada com desenvolvimento de SDRA (HR=3,53; IC 95%: 1,52-8,16; p=0,003); a tendência de uma associação com sobrevivência não atingiu significância (HR=5,28; IC 95%: 0,72-38,48; p=0,10) [20]. Em análise de variável única, Zhou *et al.* apoia uma associação entre níveis de ferritina sérica mais elevados e morte, mas não foram apresentadas análises de multivariáveis [31].

Outro biomarcador emergente para o curso da COVID-19 é a interleucina-6 (IL-6). No estudo por Chen *et al.* 52% (51/99) dos pacientes teve IL-6 elevada na admissão [18]. Níveis de IL-6 elevados foram associados com aumento do risco de morte [20], e um aumento gradual durante a hospitalização foi descrito em não-sobreviventes [31].

Complicações da coagulação

Distúrbios na coagulação são relativamente frequentes entre pacientes com COVID-19, principalmente entre aqueles com doença grave [30,31]. Em um estudo multicêntrico retrospectivo durante os dois primeiros meses da epidemia na China, 260 de 560 pacientes (46,6%) com COVID-19 confirmada em laboratório teve D-dímero elevado (≥0,5 mg/L), ao passo que a elevação era mais pronunciada entre os casos mais graves (59,6% contra 43,2% para casos não graves) [16]. A dinâmica do D-dímero pode refletir gravidade, e níveis elevados estão associados com desfechos adversos entre pacientes com pneumonia adquirida na comunidade [38]. Da mesma maneira, D-dímero elevado (>1,5 µg/L) foi detectado em 36% dos pacientes em um estudo descritivo de 99 casos de COVID-19 em Wuhan, China [18]. Outro estudo retrospectivo na China, que incluiu 41 pacientes, mostrou que o D-dímero e o tempo de pró-trombina (TP) estavam elevados na admissão entre os pacientes que precisaram de internação em UTI (mediana do D-dímero: 2,4 mg/L para pacientes de UTI contra 0,5 mg/L para pacientes que não precisaram de UTI, p=0,0042; mediana do TP 12,2 s para pacientes de UTI contra 10,7 s, p=0,012) [17]. No estudo por Wang *et al.* que foi previamente descrito, pacientes que precisaram de tratamento em UTI tiveram D-dímero significativamente mais elevado (p<0,001) comparado com casos menos graves [19]

Pacientes que apresentaram lesão cardíaca no contexto de COVID-19 são mais propensos a ter distúrbios de coagulação comparados com aqueles sem envolvimento cardíaco (p=0,02) [33]. Pacientes com

altos níveis de troponina T pode apresentar mais frequentemente com TP elevado (p=0,005), tempo de tromboplastina parcial ativado (PTTa) (p=0,003), e D-dímero (p<0,001) [34]. Entre 201 pacientes com pneumonia por COVID-19, TP elevado foi associado com maior risco para SDRA (p<0,001), o passo que níveis elevados de D-dímero foram significativamente associados com aumento do risco de SDRA (p<0,001) e morte (p=0,002) [20]. A diferença da mediana dos níveis de D-dímero entre sobreviventes e não-sobreviventes foi maior que a diferença entre grupo com SDRA e sem SDRA, o que pode sugerir que complicações relacionadas a CIVD podem levar um subconjunto de pacientes a morte independente de SDRA. Em um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico da China, níveis elevados de D-dímero (>1 μg/mL) foram significativamente associados com morte intra-hospitalar em análise multivariável (p=0,003) [31]. Curiosamente, os níveis de D-dímero demonstraram um aumento progressivo entre os não sobreviventes comparados com aqueles que sobreviveram (p<0,5) [19,31]. Em outro estudo retrospectivo por Tang *et al.* abrangendo dados de 183 pacientes consecutivos com COVID-19, não sobreviventes tiveram níveis significativamente maiores de D-dímero (p<0,05), produtos de degradação de fibrina (PDF) (p<0,05), e TP e PTTa prolongados (p<0,05) comparado com sobreviventes na avaliação inicial. No período tardio da hospitalização, o fibrinogênio e níveis de AT também foram significativamente menores em não sobreviventes [6]. Curiosamente, 71,4% dos não-sobreviventes contra 0,6% dos sobreviventes preencheram os critérios clínicos para coagulação intravascular disseminada (CIVD) durante o curso da doença. A mediana de tempo entre a admissão até a manifestação de CIVD foi de 4 dias (amplitude: 1 a 12 dias) [6]. Em um estudo prospectivo que avaliou o perfil de coagulação de pacientes com COVID-19, níveis de D-dímero, PDF e fibrinogênio estavam evidentemente elevados em pacientes comparados com controles saudáveis (p<0,001 para todas as três comparações). Pacientes com doença mais grave mostraram valores de mais altos de D-dímero e PDF do que aqueles com manifestações leves (p<0,05 para ambas comparações) [39].

Tudo acima indica que a elevação do D-dímero e CIVD podem ser comuns em pacientes com a forma grave de COVID-19, um fato que, apesar de limitações metodológicas, tornou-se evidente em uma meta-análise de quatro estudos publicados (Tabela 4) [4]. Desregulação imunológica e disfunção endotelial podem estar ativamente envolvidas na patofisiologia subjacente, [41] o que ainda precisa ser elucidado em estudos futuros.

O sistema de pontuação para CIVD compensada e evidente aprovado pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia deve ser seguida para a identificação precoce da CIVD.[42] Um algoritmo de tratamento proposto para manejar pacientes com COVID-19 e CID é mostrado na **Figura**.

O risco de TEV em pacientes de COVID-19 hospitalizados é uma questão que está surgindo. A taxa de TEV sintomática em pacientes agudamente doentes hospitalizados aumenta para até 10%.[43] Imobilização prolongada durante a doença, desidratação, um estado de inflamação aguda, presença de outros fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, diabetes e obesidade, por exemplo) ou doença cardiovascular (doença arterial coronariana, histórico de acidente vascular isquêmico ou doença arterial periférica, por exemplo), história prévia de TEV e trombofilia hereditária, como a mutação heterozigota *Fator V Leiden* são comorbidades comuns em pacientes de COVID-19 hospitalizados, as quais potencialmente aumentam o risco de TEV. A possibilidade de ativação/dano celular endotelial devido à ligação do vírus ao receptor de ECA2 pode aumentar ainda mais o risco de TEV. A liberação de uma grande quantidade de mediadores inflamatórios e o uso de hormônios e imunoglobulinas em pacientes gravemente ou criticamente doentes pode levar a uma viscosidade sanguínea aumentada. Além disso, ventilação mecânica, cateterismo venoso central e cirurgias podem induzir o dano endotelial vascular. A combinação de todos os fatores acima pode levar à ocorrência de Trombose Venosa Profunda (TVP) ou ainda à possibilidade de embolia pulmonar letal devido à migração de trombos. Portanto, considerando o risco de TEV, a aplicação de tromboprofilaxia farmacológica é obrigatória em pacientes de COVID-19 hospitalizados. Nesse contexto, o aumento do risco de TEV deve ser avaliado em todos os pacientes agudamente doentes admitidos no hospital, e a tromboprofilaxia deve ser

fornecida a todos esses pacientes de alto risco de acordo com as orientações de prática clínica atuais.[44]

O uso de Modelos de Avaliação de Risco (MAR) como o IMPROVE-VTE no departamento de medicina interna pode ser útil. O IMPROVE-VTE RAM modificado, que inclui os níveis de D-dímero associados a outros preditores clínicos de TEV, aumenta a precisão da pontuação para a identificação de pacientes de TEV de alto risco elegíveis para uma tromoprofilaxia farmacológica adaptada.[45] Além disso, também é importante prestar atenção ao risco de TEV em pacientes assintomáticos ou ambulatoriais com COVID-19 leve. O diagnóstico precoce de embolia pulmonar em pacientes de COVID-19 com manifestações clínicas de deterioração súbita da oxigenação, desconforto respiratório ou hipotensão é de grande importância para melhores resultados clínicos. Apesar dos dados publicados serem bastante limitados, parece razoável que a avaliação do D-dímero, bem como a cinética de seu aumento poderiam oferecer informações úteis para a pesquisa de TVP e/ou EP, junto com as técnicas de imagem recomendadas como a ultrassonografia com eco-doppler venoso ou a ecocardiografia à beira do leito. Um pequeno estudo recente com 25 pacientes com suspeita de EP explorados com Angiografia Pulmonar com Tomografia Computadorizada (APTC) mostrou que os pacientes com EP confirmada (n=10) possuíam níveis de D-dímero acima de 7.000 ng/ml quando comparados àqueles sem EP com níveis de D-dímero significativamente menores.[46]

Heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada devem ser escolhidas em detrimento de anticoagulantes orais diretos (DOACs) devido à possível interação medicamentosa com tratamentos antivirais (especialmente anti-HIV inibidores de protease como o ritonavir) ou antibacterianos (como a azitromicina) concomitantes.[47] Tais tratamentos que interferem com as vias do CYP3A4 e/ou da P-gp podem aumentar o risco de sangramento ou reduzir o efeito antitrombótico em caso de uso de DOAC.

Em um estudo retrospectivo chinês, incluindo 449 pacientes com COVID-19 grave em Wuhan, a administração de heparina de baixo peso molecular entre os pacientes com D-dímero elevado ou naqueles que se encaixavam nos critérios de CIVD induzida por sepse esteve significativamente associada com melhora da sobrevivência em 28 dias, p=0,017 e p=0,029 para ambos os grupos de pacientes, usuários *versus* não-usuários, respectivamente.[48] Além disso, os médicos devem avaliar rotineiramente todos os pacientes com COVID-19 sob tratamento com heparina para os índices da síndrome de trombocitopenia induzida por heparina utilizando a pontuação 4T (trombocitopenia, tempo de queda na contagem de plaquetas, trombose ou outra sequela, outras causas para trombocitopenia). Apesar de a incidência da trombocitopenia induzida por heparina nesse grupo de pacientes ainda não ter sido determinada, há um risco aumentado devido à desregulação imune e a síndrome inflamatória massiva induzida pela infecção viral, com significativas armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NETs) e liberação do fator-4-plaquetário (PF4).

Em resumo, existem quatro aspectos importantes no manejo de pacientes com COVID-19: 1) diagnóstico precoce e acompanhamento da CIVD, pela aplicação da pontuação ISTH (contagem de plaquetas, tempo de protrombina, fibrinogênio, D-dímero, antitrombina e monitoramento da atividade da proteína C), o qual pode determinar o prognóstico e guiar um cuidado crítico mais apropriado; 2) identificação dos pacientes de alto risco, hospitalizados ou ambulatoriais; 3) otimização do regime de tromoprofilaxia e heparina de baixo peso molecular são as drogas de primeira escolha, e 4) as propriedades anti-inflamatórias da heparina de baixo peso molecular pode ser um benefício adicional para os pacientes com COVID-19 e a possível necessidade de integrar outros tratamentos antitrombóticos como antitrombina, e trombomodulina recombinante que também podem ser úteis neste processo complexo de imunotrombose.

Doação de sangue e de células-tronco hematopoiéticas

Por último, mas não menos importante, é de suma importância considerar o impacto da pandemia de COVID-19 na disponibilidade de produtos sanguíneos. No mundo todo, a insegurança e a ansiedade de ser infectado pelo SARS-CoV-2, associadas as medidas de isolamento social, diminuem as doações de sangue.[49] Similarmente, a crise pandêmica também pode impedir a doação de células-tronco hematopoiéticas.[50] Contudo, a necessidade de doadores de células-tronco permanecerá constante e a necessidade de doadores de

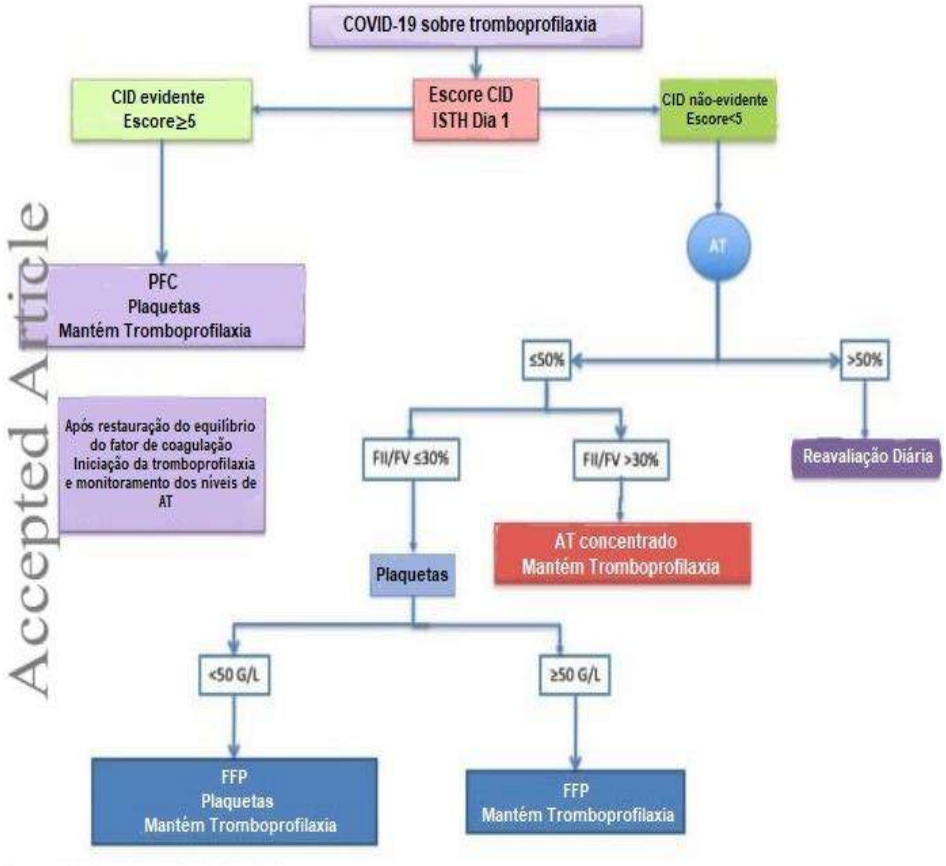
sangue provavelmente irá aumentar a fim de apoiar os pacientes de COVID-19 criticamente doentes. Portanto, as autoridades devem reformular a infraestrutura e aplicar todas as precauções de segurança necessárias para prevenir a transmissão viral. Campanhas públicas efetivas de conscientização sobre a importância da manutenção de um estoque nacional de sangue, da necessidade de doadores de sangue, e da segurança do processo de doação devem ser disseminadas continuamente.[51] Além disso, eles devem informar e educar os jovens sobre o papel inestimável da doação de sangue e sobre o valor de salvar vidas da doação de células-tronco hematopoiéticas. Todos nós devemos nos tornar conscientes de nossa responsabilidade coletiva e contribuir para o bem-estar dos membros de nossa sociedade.

Observações finais

Concluindo, a COVID-19 possui manifestações proeminentes no sistema hemaotpoiético e está frequentemente associada a uma grande hipercoagulabilidade sanguínea. Avaliações cuidadosas de índices laboratoriais no início e durante o curso da doença podem auxiliar os médicos na formulação de uma abordagem terapêutica individualizada e prontamente prover cuidado intensivo aos que mais precisam. Medidas preventivas para a tromoprofilaxia e a identificação precoce de uma complicação possivelmente letal, incluindo a CIVD, a fim de intervir efetivamente, irá melhorar os resultados dos pacientes e provavelmente vai reduzir a taxa de mortalidade geral e entre os pacientes sem comorbidades significativas. Vigilância contínua é necessária e estudos devem ser planejados urgentemente para definir se os regimes de anticoagulantes ideais com ou sem terapias antitrombóticas adjuntas (como a heparina de baixo peso molecular, antitrombina e trombomodulina) podem ser úteis em pacientes com COVID-19.

Conflitos de interesse: Nenhum conflito de interesse relevante a declarar .

Accepted Article



FFP: Plasma fresco congelado; AT: Antitrombina; PFC: Ensaio de células formadoras de plaquetas

Figura: Um algoritmo de tratamento proposto para manejo de pacientes com COVID-19 e CID.

Primeiro autor (ano)	Região	Período do Estudo	Tamanho da amostra	Categorização dos fatores hematológicos	Principais achados
Guan (2020)[16]	552 hospitais em 30 províncias, regiões autônomas, e municípios na China continental	11 de Dezembro de 2019 - 31 de Janeiro de 2020	1099	Linfocitopenia: contagem de linfócitos menor que 1500 células/mm³	Linfocitopenia estava presente em 83,2% dos pacientes na admissão. 92,6% (50/54) dos pacientes com desfecho primário composto (admissão em unidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica ou morte) apresentou linfocitopenia *vs.* 82,5% (681/ 825) dos pacientes sem desfecho primário (p=0,056[a]). Casos graves apresentaram linfocitopenia mais frequentemente (96,1%; 147/153) *vs.* casos não graves (80,4%; 584/726); p<0,001[a]
Huang (2020)[17]	Hospital Jinyintan, Wuhan, China	16 de Dezembro de 2019 - 2 de Janeiro de 2020	41	Contagem baixa de linfócitos de <1,0 x 10^9 linfócitos por litro	85% (11/13) dos pacientes que precisaram de cuidados em UTI apresentaram baixa contagem de linfócitos *vs.* 54% (15/28) dos pacientes que não precisaram de cuidados em UTI (p=0,045)
Wang (2020)[19]	Hospital Zhongnan, Wuhan, China	1 de Janeiro de 2020 - 3 de Fevereiro de 2020	138	Linfócitos considerados como uma variável contínua, x10^9 por litro	Casos da UTI que apresentaram baixa contagem de linfócitos (mediana: 0,8; IIQ: 0,5-0,9) *vs.* Casos que não precisaram de UTI (mediana: 0,9; IIQ: 0,6-1,2); p=0,03. Decréscimo longitudinal foi observado em não sobreviventes.
Wu (2020)[20]	Hospital Jinyintan, Wuhan, China	25 de Dezembro de 2019 - 13 de Fevereiro de 2020	201	Linfócitos considerados como uma variável contínua, x10^9 /mL em um modelo de regressão de duas variações Cox (bivariate Cox regression model)	Baixa contagem de linfócitos foi associada com desenvolvimento da SDRA (HR=0,37; IC 95%: 0,21-0,63; p<0,001no modelo progressivo); a associação com sobrevivência não atingiu significância (HR=0,51; IC 95%: 0,22-1,17; p=0,11)
Young (2020)[21]	4 hospitais na Singapura	23 de Janeiro de 2020 - 3 de Fevereiro de 2020	18	Linfócitos considerados como uma variável contínua, x 10^9 por litro; Linfopenia foi definida como <1,1 x 10^9 /L	Linfopenia estava presente em 7 de 16 pacientes (39%). A mediana da contagem de linfócitos foi 1,1 (IIQ: 0,8-1,7) em pacientes que precisaram de O_2 suplementar e 1,2 (IIQ: 0,8-1,6) em aqueles que não precisaram; não foi realizada comparação estatística
Fan (2020)[22]	Centro Nacional de Doenças Infecciosas, Singapura	23 de Janeiro de 2020 - 28 de Fevereiro de 2020	69	Linfopenia; contagem de linfócitos <0,5 x10^9 /L	Linfopenia na admissão (4/9 dos pacientes de UTI vs. 1/58 pacientes que não precisaram de UTI, p<0,001) e linfopenia nadir durante permanência hospitalar (7/9 dos pacientes de UTI vs. 1/58 pacientes que não precisaram de UTI, p<0,001) foram associados com necessidade de UTI.

Primeiro autor (ano)	Região	Período do Estudo	Tamanho da amostra	Categorização dos fatores hematológicos	Principais achados
Yang (2020)[27]	Hospital Jinyintan, Wuhan, China	24 de Dezembro de 2019 - 9 de Fevereiro de 2020	52 pacientes gravemente doentes	Linfócitos considerados como uma variável contínua (x10^9/L); linfocitopenia apresentada mas não definida	Linfocitopenia ocorreu em 44 (85%) dos pacientes gravemente doentes, sem diferença significativa entre os sobreviventes e não sobreviventes. Uma diferença numérica da contagem de linfócitos foi percebida em não sobreviventes *vs.* sobreviventes (0,62 *vs.* 0,74)
Zhou (2020)[31]	Hospital Jinyintan e Hospital Pulmonar de Wuhan, Wuhan, China	25 de Dezembro de 2019 - 31 de Janeiro de 2020	191	Contagem de linfócitos considerada como uma variável contínua (x10^9/L) em um modelo de regressão logística multivariada	Baixa contagem de linfócitos foi associada com odds de morte maiores em análise de variável única (OR=0,02; IC 95%: 0,01-0,08; p<0,0001); na análise de múltiplas variáveis, o achado perdeu significância (OR=0,19; IC 95%: 0,002-1,62; p=0,13)
Arentz (2020)[28]	Hospital Evergreen, Washington, EUA	20 de Fevereiro de 2020 - 5 de Março de 2020	21 pacientes de UTI	Contagem baixa de linfócitos: menor que 1000 células/µL	Baixa contagem de linfócitos foi observada em 14/21 (67%) de pacientes gravemente doentes
Bhatraju (2020)[29]	Região de Seattle, Washington, EUA	24 de Fevereiro de 2020 - 9 de Março de 2020	24 pacientes de UTI	Contagem de linfócitos apresentada como uma variável contínua; a definição de linfocitopenia não foi fornecida	Linfocitopenia foi comum (75% dos pacientes), com uma mediana da contagem de linfócitos de 720 por mm³ (IIQ: 520 a 1375)
Deng (2020)[30]	Hospital Tongji e Filial Hankou do Hospital Central de Wuhan, China	1 de Janeiro de 2020 - 21 de Fevereiro de 2020		Contagem de linfócitos apresentada como uma variável contínua (x10^9/L)	Na admissão, pacientes no grupo não-sobreviventes demonstraram contagem de linfócitos significativamente menor (mediana: 0,63; IIQ: 0,40-0,79 x10^9/L vs 1,00; IIQ: 0,72-1,27 x10^9/L; p< 0,001). Pacientes no grupo não-sobreviventes também demonstraram menor razão linfócito/leucócitos (mediana: 7,10; IIQ:4,45; 12,73% *vs.* 23,5; IIQ:15,27-31,25%; p<0,001). A razão linfócito/leucócitos continuou diminuindo durante hospitalização.
Tan (2020)[32]	Hospital Geral do Comando do Teatro Central, Wuhan, China	Não reportado	90 pacientes na validação da coorte	Linfócitos em dois períodos: 10º-12º dia do início dos sintomas (>20% ou < 20%) e 17º-19º dia (>20%, 5-20% e <5%)	Linfócitos <20% no 10º-12º dia sinaliza uma doença pré-grave e linfócitos <5% no 17º-19º dia denota doença grave.

Tabela 1. Estudos e achados principais sobre contagem de linfócitos em pacientes com Covid-19

ªvalor de p calculado por Terpos et al. com base na contingência de tabelas (teste de qui-quadrado de Pearson) em artigos que não apresentaram comparações estatísticas formais; SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo;

Primeiro autor (ano)	Região	Período do Estudo	Tamanho da amostra	Categorização dos fatores hematológicos	Principais achados
Guan (2020)[16]	552 hospitais em 30 províncias, regiões autônomas, e municípios na China continental	11 de Dezembro de 2019 - 31 de Janeiro de 2020	1099	Trombocitopenia foi definida como contagem de plaquetas menor que 150.000 células/mm³	Trombocitopenia estava presente em 36,2% dos pacientes na admissão. 46,6% (27/58) dos pacientes com desfecho primário composto (admissão em unidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica ou morte) apresentou trombocitopenia *vs.* 35,5% (288/ 811) dos pacientes sem desfecho primário (p=0,091ª). Casos graves apresentaram trombocitopenia mais frequentemente (57,7%; 90/156) *vs.* casos não graves (31,6%; 225/713); p<0,001ª.
Huang (2020)[17]	Hospital Jinyintan, Wuhan, China	16 de Dezembro de 2019 - 2 de Janeiro de 2020	41	Contagem baixa de plaquetas de <100 x10^9 plaquetas por litro	8% (1/13) dos pacientes que precisaram de cuidados em UTI apresentaram baixa contagem de plaquetas *vs.* 4% (1/27) dos pacientes que não precisaram de cuidados em UTI (p=0,45).
Wang (2020)[19]	Hospital Zhongnan, Wuhan, China	1 de Janeiro de 2020 - 3 de Fevereiro de 2020	138	Plaquetas consideradas como uma variável contínua, x10^9 por litro	Não foi observada diferença significativa (p=0,078) na contagem de plaquetas entre casos da UTI (mediana: 142; IIQ:119-202) *vs.* Casos que não precisaram de UTI (mediana: 165; IIQ: 125-188); p=0,78.
Wu (2020)[20]	Hospital Jinyintan, Wuhan, China	25 de Dezembro de 2019 - 13 de Fevereiro de 2020	201	Plaquetas consideradas como uma variável contínua, x10^9 /mL	A contagem de plaquetas não diferiu entre pacientes com SDRA *vs.* aqueles sem SDRA (diferença: -4,00; IC 95%: -27,00 a +20,00; p=0,73). Por conseguinte, não foi observada diferença significativa entre pacientes com SDRA falecidos vs. sobreviventes (p=0,10).
Young (2020)[21]	4 hospitais na Singapura	23 de Janeiro de 2020 - 3 de Fevereiro de 2020	18	Plaquetas consideradas como uma variável contínua, x10^9 por litro;	A mediana da contagem de plaquetas foi 156 (IIQ: 116-217) em pacientes que precisaram de O_2 suplementar e 159 (IIQ: 128-213) em aqueles que não precisaram; não foi realizada comparação estatística.
Fan (2020)[22]	Centro Nacional de Doenças Infecciosas, Singapura	23 de Janeiro de 2020 - 28 de Fevereiro de 2020	69	Baixa contagem de plaquetas: plaquetas de <100 x10^9 /L	Baixa contagem de plaquetas não foi associada com internação em UTI tanto na admissão (p=0,67) ou como nadir durante a permanência hospitalar (p=0,69)
Yang (2020)[27]	Hospital Jinyintan, Wuhan, China	24 de Dezembro de 2019 - 9 de Fevereiro de 2020	52 pacientes gravemente doentes	Plaquetas consideradas como uma variável contínua (x10^9/L)	A contagem de plaquetas observadas em não sobreviventes foi191 (63) e 164 (74) em sobreviventes; não foram apresentados testes estatísticos.
Arentz (2020)[28]	Hospital Evergreen, Washington, EUA	20 de Fevereiro de 2020 - 5 de Março de 2020	21 pacientes de UTI	Plaquetas consideradas como uma variável contínua (x10^9/L)	A média da contagem de plaquetas da linha de base foi 235 (amplitude entre 52 e 395), enquanto que a amplitude da referência foi 182-369 x10^9/L
Bhatraju (2020)[29]	Região de Seattle, Washington, EUA	24 de Fevereiro de 2020 - 9 de Março de 2020	24 pacientes de UTI	Contagem de plaquetas apresentada como uma variável contínua (células por mm³)	A mediana da menores contagens de plaquetas foi de 180.000 (IIQ: 109.000-257.000)
Zhou (2020)[31]	Hospital Jinyintan e Hospital Pulmonar de Wuhan, Wuhan, China	25 de Dezembro de 2019 - 31 de Janeiro de 2020	191	Plaquetas consideradas como uma variável contínua (x10^9/L)	A mediana da contagem de plaquetas foi menor entre não sobreviventes (165,5; IIQ: 107-229) *vs.* sobreviventes (220,0; IIQ:168-271), p<0,0001.
Lippi (2020)[35]	Meta-análise de estudos publicados	Estudos publicados até 6 de Março de 2020	9 estudos	Plaquetas consideradas como uma variável contínua	A contagem de plaquetas foi significativamente menor em pacientes com COVID-19 mais grave (diferença média ponderada: -31 x10^9/L; IC 95%: -35 a -29 x10^9/L) com heterogeneidade muito alta (I^2=92%). Uma queda mais substancial nas plaquetas foi observada em não-sobreviventes
Qu (2020)[36]	Hospital Municipal Central Huizhou, China	Janeiro de 2020 - Fevereiro 2020	30	Razão entre plaquetas e linfócitos (RPL)	RPL no pico das plaquetas foi associada com casos graves (média±DP: 626,27±523,64 *vs.* 262,35±97,78 em casos não graves, p=0,001). Um RPL mais alto em pacientes durante tratamento também foi associada com hospitalização prolongada, na média

Tabela 2. Estudos e principais achados para contagem de plaquetas (e razão entre plaquetas para linfócitos) em pacientes com Covid-19

ªvalor de p calculado por Termos et al. com base na contingência de tabelas (teste de qui-quadrado de Pearson) em artigos que não apresentaram comparações estatísticas formais; SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; IIQ: intervalo inter-quartil; IC: Intervalo de Confiança

Parâmetros estudados	Primeiro autor (ano)	Região	Período do estudo	Tamanho da amostra	Categorização dos fatores hematológicos	Principais achados
PCR						
	Guan (2020)[16]	552 hospitais em 30 províncias, regiões autônomas, e municípios na China continental	11 de Dezembro de 2019 a 31 de Janeiro de 2020	1099	PCR elevada ≥ 10 mg/litro	A gravidade da doença foi associada a PCR elevada; 81,5% (110/135) dos casos graves vs. 56,4% (371/658) dos casos não-graves se apresentou com PCR elevada (p<0,001ª). O desfecho primário composto (admissão em uma UTI, uso de ventilação mecânica, ou morte) também foi associado a PCR elevada (41/45, 91,1% vs. 440/748, 58,8%, p<0,001ª)
	Wu (2020)[20]	Hospital Jinyintan, Wuhan, China	25 de Dezembro de 2019 a 13 de Fevereiro de 2020	201	Hs-PCR > 5 vs. ≤ 5 mg/L em um modelo de regressão de Cox bivariado	Hs-PCR elevada foi associada ao desenvolvimento de SDRA (HR=4,81, 95%IC: 1,52-15,27, p=0,008).
	Young (2020)[21]	4 hospitais em Cingapura	23 de Janeiro a 3 de Fevereiro de 2020	18	PCR tratada como uma variável contínua, mg/L	O nível médio de PCR foi 65,6 (AIQ: 47,5-97,5) em pacientes que requereram O2 suplementar e 11,1 (AIQ: 0,9-19,1) naqueles que não requereram; nenhuma comparação estatística foi recebida.
	Deng (2020)[30]	Hospital Tongji e a filial de Hankou do Hospital Central de Wuhan, China	1 de Janeiro a 21 de Fevereiro de 2020	Não relatado	PCR tratada como uma variável contínua (mg/L)	Na admissão, os pacientes no grupo de morte apresentaram um nível de PCR significativamente mais alto (nível médio: 109,25, AIQ:35,00-170,28 mg/L vs. Nível médio: 3,22 AIQ: 1,04-21,80 mg/L, p<0,001). Os níveis de PCR permaneceram altos depois do tratamento nos não sobreviventes.
Ferritina						
	Wu (2020)[20]	Hospital Jinyintan, Wuhan, China	25 de Dezembro de 2019 a 13 de Fevereiro de 2020	201	Ferritina sérica >300 vs. ≤ 300 ng/mL em um modelo de regressão de Cox bivariado	Ferritina sérica elevada foi associada ao desenvolviemnto da SDRA (HR=3,53, 95%IC:1,52-8,16, p=0,003); a tendência de uma associação com a sobrevivência não foi significativa (HR=5,28, 95%IC:0,72-38,48, p=0,010).
	Zhou (2020)[31]	Hospital Jinyintan e Hospital Pulmonar de Wuhan, Wuhan, China	25 de Dezembro de 2019 a 31 de Janeiro de 2020	191	Ferritina sérica >300 vs. ≤ 300 ng/mL em um modelo de logística de regressão multivariado	Ferritina sérica elevada foi associada à maior chance de morte na análise univariada (OR=9,10, 95%IC: 2,04-40,58; p=0,0038); a análise multivariada não foi apresentada.
Procalcitonina						
	Guan (2020)[16]	552 hospitais em 30 províncias, regiões autônomas, e municípios na China continental	11 de Dezembro de 2019 a 31 de Janeiro de 2020	1099	Procalcitonina elevada ≥0,5 ng/mL	A gravidade da doença foi associada a procalcitonina elevada; 13,7% (16/117) dos casos graves vs. 3,7% (19/516) dos casos não-graves se apresentou com procalcitonina elevada (p<0,001ª). O desfecho primário composto (admissão em uma UTI, uso de ventilação mecânica, ou morte) também foi associado a procalcitonina elevada (12/50, 24,0% vs. 23/583, 3,9%, p<0,001ª)
	Huang (2020)[17]	Hospital Jinyintan, Wuhan, China	16 de Dezembro de 2019 a 2 de Janeiro de 2020	41	Procalcitonina elevada ≥0,5 ng/mL	3/12 (1/4) dos pacientes que necessitavam cuidados de UTI se apresentou com níveis elevados de procalcitonina vc. 0/27 dos pacientes que não necessitavam. De modo geral, os níveis de procalcitonina foram maiores nos pacientes de UTI vc. Pacientes não-UTI (p=0,031).
	Wang (2020)[19]	Hospital Zhongnan, Wuhan, China	1 de Janeiro a 3 de Fevereiro de 2020	138	Procalcitonina elevada ≥0,5 ng/mL	75% (27/36) dos pacientes de UTI se apresentou com procalcitonina elevada vs. 21,6% (22/102) dos pacientes não UTI (p<0,001).
	Zhou (2020)[31]	Hospital Jinyintan e Hospital Pulmonar de Wuhan, Wuhan, China	25 de Dezembro de 2019 a 3 de Janeiro de 2020	191	Procalcitonina tratada como uma variável contínua (em ng/mL) em um modelo de logística de regressão multivariado	Maiores níveis de procalcitonina sérica foram associados com maiores chances de morte na análise univariada (OR=13,75, 95%IC: 1,81-104,40; p=0,011); uma análise multivariada não foi apresentada.
	Arentz (2020)[28]	Hospital Evergreen, Estato de Washington, EUA	20 de Fevereiro a 5 de Março de 2020	21 pacientes de UTI	A definição de procalcitonina elevada durante a síntese do estudo não foi declarada.	O nível médio de calcitonina foi 1,8 (variando entre 0,12-9,56 ng-mL), enquanto que a amplitude de referência era de 0,15-2,0 ng/ml.
	Lippi (2020)[35]	Meta-análise de estudos publicados	Estudos publicados até 03 de março de 2020	4 estudos publicados		Valores de procalcitonina elevados foram associados com um risco quase 5 vezes maior de infecção grave (OR=4,76; IC95%: 2,74-8,29, I^2=34%).

Tabela 3. Estudos e principais achados para biomarcadores relacionados à inflamação (PCR, ferritina, procalcitonina) em pacientes com COVID-19.

[a] valores-p calculador por Terpos et al., com base nas tabelas de contingência (teste chi-quadrado de Pearson) em artigos que não apresentaram comparações estatísticas formais; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; AIQ: amplitude interquartil.

Primeiro autor (ano)	Região	Período do Estudo	Tamanho da amostra	Categorização dos fatores hematológicos	Principais achados
Guan (2020)[16]	552 hospitais em 30 províncias, regiões autônomas, e municípios na China continental	11 de Dezembro de 2019 - 31 de Janeiro de 2020	1099	D-dímero elevada: ≥ 0,5 mg/litro	Pacientes com desfecho primário composto (admissão na UTI, uso de ventilação mecânica ou morte) se apresentaram com D-dímero elevada mais frequentemente: 69,4% (34/49) vs. 44,2% (256/511; p=0,001[a]). Portanto, casos graves apresentaram D-dímero elevada mais frequentemente (59,6%, 65/109) vs. Casos não-graves (43,2%, 195/451); p=0,002[a]).
Huang (2020)[17]	Hospital Jinyintan, Wuhan, China	16 de Dezembro de 2019 - 2 de Janeiro de 2020	41	D-dímero tratada como uma variável contínua, em mg/L	Pacientes que precisaram de cuidado de UTI se apresentaram com níveis de D-dímero mais elevados (média: 2,4; AIQ: 0,6-14,4) vs. Pacientes que não precisaram de cuidados de UTI (média: 0,5; AIQ: 0,3-0,8), p=0,0042.
Wang (2020)[19]	Hospital Zhongnan, Wuhan, China	1 de Janeiro de 2020 - 3 de Fevereiro de 2020	138	D-dímero tratada como uma variável contínua, em mg/L	Casos de UTI se apresentaram com níveis de D-dímero mais altos (média: 414, AIQ: 191-1324) vs. Casos de não-UTI (média: 166, AIQ: 101-285); p<0,001. Aumento longitudinal não foi notado em não-sobreviventes.
Wu (2020)[20]	Hospital Jinyintan, Wuhan, China	25 de Dezembro de 2019 - 13 de Fevereiro de 2020	201	D-dímero tratada como uma variável contínua (mcg/mL) em um modelo de regressão de Cox bivariado	Níveis elevados de D-dímero foram associados ao desenvolvimento da SDRA (HR=1,03, 95%IC: 1,01-1,04, p<0,001) e à baixa sobrevivência (HR=1,02, 95%IC: 1,01-1,04, p=0,002) nos modelos incrementais.
Zhou (2020)[31]	Hospital Jinyintan e Hospital Pulmonar de Wuhan, China	25 de Dezembro de 2019 – 31 de Janeiro de 2020	191	D-dímero maior que 1mcg/mL em um modelo logístico de regressão multivariado	Níveis elevados de D-dímero foram associados ao maior risco de morte (OR=18,42, 95%IC:2,64-128,55; p=0,0033).
Lippi (2020)[40]	Meta-análise de estudos publicados	Estudos publicados até 4 de março de 2020	553 (4 estudos publicados)	D-dímero tratada como uma variável contínua; a definição da gravidade da COVID-19 não foi fornecida durante a síntese dos estudos	Os valores de D-dímero foram consideravelmente mais altos em pacientes com COVID-19 grave do que naqueles com doença mais leve (WMD=2,97mg/L; 95%IC: 2,47-3,46 mg/L) No entanto, a heterogeneidade nos estudos sintetizados foram bastante altas (I^2=94%).

Tabela 4. Estudos e principais achados para D-dímero em pacientes com COVID-19.

[a] valores-p calculados por Terpos et al., com base nas tabelas de contingência (teste chi-quadrado de Pearson) em artigos que não apresentaram comparações estatísticas formais; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; AIQ: amplitude interquartil.

Referências

1. Zhu N, Zhang D, Wang W*, et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 Feb 20; **382**(8)**:** 727-733.

2. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B*, et al.* Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020 Mar 18.

3. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 Mar 20.

4. Mehta P, McAuley DF, Brown M*, et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and

immunosuppression. *Lancet* 2020 Mar 28; **395**(10229)**:** 1033-1034.

5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24.

6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Apr; **18**(4)**:** 844-847.

7. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27.

8. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020 Dec; **9**(1)**:** 687-690.

9. Xu H, Zhong L, Deng J*, et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020 Feb 24; **12**(1)**:** 8.

10. Singh S, Sharma A, Arora SK. High producer haplotype (CAG) of -863C/A, -308G/A and -238G/A polymorphisms in the promoter region of TNF-alpha gene associate with enhanced apoptosis of lymphocytes in HIV-1 subtype C infected individuals from North India. *PLoS One* 2014; **9**(5)**:** e98020.

11. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol* 2002 Oct 15; **169**(8)**:** 4288-4297.

12. Aggarwal S, Gollapudi S, Gupta S. Increased TNF-alpha-induced apoptosis in lymphocytes from aged humans: changes in TNF-alpha receptor expression and activation of caspases. *J Immunol* 1999 Feb 15; **162**(4)**:** 2154-2161.

13. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S*, et al.* Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 26.

14. You B, Ravaud A, Canivet A*, et al.* The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol* 2020 Mar 25.

15. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S*, et al.* Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 2007 May 1; **109**(9)**:** 3812-3819.

16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y*, et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28.

17. Huang C, Wang Y, Li X*, et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15; **395**(10223)**:** 497-506.

18. Chen N, Zhou M, Dong X*, et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020 Feb 15; **395**(10223)**:** 507-513.

19. Wang D, Hu B, Hu C*, et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7.

20. Wu C, Chen X, Cai Y*, et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death

in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Mar 13.

21. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S*, et al.* Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020 Mar 3.

22. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW*, et al.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020 Mar 4.

23. Chng WJ, Lai HC, Earnest A, Kuperan P. Haematological parameters in severe acute respiratory syndrome. *Clin Lab Haematol* 2005 Feb; **27**(1)**:** 15-20.

24. Lee N, Hui D, Wu A*, et al.* A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003 May 15; **348**(20)**:** 1986-1994.

25. Zheng HY, Zhang M, Yang CX*, et al.* Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID- 19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020 Mar 17.

26. Qin C, Zhou L, Hu Z*, et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 12.

27. Yang X, Yu Y, Xu J*, et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020 Feb 24.

28. Arentz M, Yim E, Klaff L*, et al.* Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020 Mar 19.

29. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M*, et al.* Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med* 2020 Mar 30.

30. Deng Y, Liu W, Liu K*, et al.* Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* 2020 Mar 20.

31. Zhou F, Yu T, Du R*, et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 28; **395**(10229)**:** 1054-1062.

32. Tan L, Wang Q, Zhang D*, et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID- 19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020; **5:** 33.

33. Shi S, Qin M, Shen B*, et al.* Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 25.

34. Guo T, Fan Y, Chen M*, et al.* Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27.

35. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020 Mar 13; **506:** 145-148.

36. Qu R, Ling Y, Zhang YH*, et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020 Mar 17.

37. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020 Mar 4; **505:** 190-191.

38. Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, van der Werf TS, Boersma WG. D- dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med* 2012 Jul; **23**(5)**:** 436-441.

39. Han H, Yang L, Liu R*, et al.* Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 16.

40. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost* 2020.

41. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Apr; **18**(4)**:** 786-787.

42. Wada H, Thachil J, Di Nisio M*, et al.* Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013 Feb 4.

43. Kahn SR, Lim W, Dunn AS*, et al.* Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb; **141**(2 Suppl)**:** e195S-e226S.

44. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP*, et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018 Nov 27; **2**(22)**:** 3257-3291.

45. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J*, et al.* Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020 Jan; **4**(1)**:** e59-e65.

46. Chen J, Wang X, Zhang S*, et al.* Findings of acute pulmonary embolism in COVID- 19 patients. *Lancet Infect Dis* 2020; **[in press]**.

47. Thachil J, Tang N, Gando S*, et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.

48. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 Mar 27.

49. Pagano MB, Hess JR, Tsang HC*, et al.* Prepare to adapt: Blood supply and transfusion support during the first 2 weeks of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pandemic affecting Washington State. *Transfusion* 2020 Mar 21.

50. Szer J, Weisdorf D, Querol S, Foeken L, Madrigal A. The impact of COVID-19 on the provision of donor hematopoietic stem cell products worldwide: collateral damage. *Bone Marrow Transplant* 2020 Mar 23.

51. WHO. Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). WHO reference number: WHO/2019-nCoV/BloodSupply/2020.1. *World Health Organization* 2020.

Traduzido por[1]: Natalie Toki Komori, Victoria Castello Branco I. De Mattos e Thiago de Carvalho Iocohama

Revisado por[1]: Bianca de Carvalho Rojo, Bianca Luiza Melo de Assis, e Isadora Maria Pilati Campos

Supervisão[2]: Rafael Lírio Bortoncello

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.