

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**ANA PAULA SILVA DA PENHA
IONE DE LIMA
VINÍCIUS LINS DE LUNA**

**ALTERAÇÃO DO D-DÍMERO EM PACIENTES
INFECTADOS POR SARS-CoV-2**

RECIFE/2022

ANA PAULA SILVA DA PENHA

IONE DE LIMA

VINÍCIUS LINS DE LUNA

**ALTERAÇÃO DO D-DÍMERO EM PACIENTES
INFECTADOS POR SARS-CoV-2**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Pedro Arthur do Nascimento Oliveira

RECIFE/2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

P399a Penha, Ana Paula Silva da
Alteração do D-dímero em pacientes infectados por SARS-CoV-2 / Ana
Paula Silva da Penha, Ione de Lima, Vinícius Lins de Luna. Recife: O Autor,
2022.

38 p.

Orientador(a): Pedro Arthur do Nascimento Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Ciências Biológicas, 2022.

Inclui Referências.

1. Coronavírus. 2. SARS-CoV-2. 3. D-dímero. 4. Alterações
hematológicas. 5. Coagulação. I. Lima, Ione de. II. Luna, Vinícius Lins de.
III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 573

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por estar em todos os momentos da nossa vidas, pela força e perseverança durante o curso, abençoando com proteção, saúde, sabedoria e disposição para superar as dificuldades que encontramos e principalmente por permitir que chegássemos até aqui.

Antes de chegarmos até aqui e concretizarmos este projeto passamos por muitas coisas ao longo desses 4 anos, cada um com sua particularidade, porém algo em comum, não imaginávamos que na metade do curso iríamos nos deparar com uma pandemia que parou o mundo, a vacina veio com a esperança de dias melhores, mas ainda incertos. Agradecemos também a nossa família por ser nossa base e ter colaborado de diversas formas para o nosso desenvolvimento.

A todos os professores, por disponibilizarem seu tempo e sua atenção, além dos ensinamentos transmitidos durante todo o curso, em aulas teóricas, on-line e práticas. Registro aqui, além dos meus agradecimentos, toda a nossa admiração pela competência e posturas desses modelos profissionais a se seguir.

Ao nosso Orientador professor Pedro Arthur do Nascimento Oliveira, por dispor do seu tempo, pelo apoio e incentivo à nossa pesquisa neste trabalho de conclusão de curso.

Por fim, a todos que fizeram parte desta longa jornada, que contribuíram diretamente ou indiretamente para a conclusão desta pesquisa, meus sinceros agradecimentos. Gratidão!

ALTERAÇÃO DO D-DÍMERO EM PACIENTES INFECTADOS POR SARS-CoV-2.

Ana Paula Silva da Penha

Ione de Lima

Vinícius Lins de Luna

Professor- orientador: Pedro Arthur do Nascimento Oliveira

Resumo: O Objetivo deste trabalho teve como foco avaliar as principais alterações provocadas no sistema sanguíneo em pacientes com Covid-19. O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura acerca das alterações de coagulação presentes em pacientes diagnosticados com Covid-19. A Covid-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global. O coronavírus é um vírus envelopado com um RNA de fita simples em seu genoma. Ele pertence à família Coronaviridae, que tem esse nome por sua semelhança com uma coroa, e são facilmente encontrados nas mais diversas espécies de mamíferos.

O Sars-Cov2 pertence ao subgênero Sarbecovírus, que surgiu em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China (MCINTOSH et al., 2020) (SPIEZIA et al., 2020), e provocou uma pandemia que degradou os sistemas de saúde do mundo inteiro. A Covid-19 é caracterizada por ser uma infecção, podendo variar de um quadro totalmente assintomático, a condições clínicas graves e com sintomas sistêmicos em múltiplos órgãos. Observou-se que o Covid-19 é uma condição que pode afetar os pulmões, o trato respiratório e outros sistemas.

Diversas são as alterações no tecido hematopoiético, que é responsável pela produção de células sanguíneas e da linfa, e nos processos de renovação, proliferação, diferenciação e maturação das células, tendo destaque os distúrbios na cascata de coagulação, que ocorre quando o organismo é incapaz de produzir quantidades necessárias para ajudar o sangue a coagular. Como incidência de eventos tromboembólicos, quando ocorre algum desequilíbrio no mecanismo da coagulação, elevação no tempo de protrombina em casos de deficiência de fibrinogênio qualquer um dos fatores em pacientes que fazem uso de anticoagulantes, doenças hepáticas ou possuem deficiência de vitamina K e o tempo de tromboplastina parcial ativada, seguido por uma contagem diminuída de

plaquetas, aumento exacerbado de D-dímero, além da baixa atividade de coagulação de fibrinogênio. Dentre os artigos científicos selecionados, foram identificadas metodologias variadas, não obstante, todos envolveram estudos experimentais realizados no Brasil e no exterior. Esta revisão sistemática envolve publicações em base de dados da Pubmed entre janeiro de 2020 e fevereiro de 2021.

A infecção pelo vírus Sars-cov2 se mostrou extremamente complexa diante dos pesquisadores, por isso necessita-se o desenvolvimento de mais estudos e evidências científicas para a doença ser tratada com dinamismo e para que haja a diminuição significativa no número de óbitos e de vítimas da doença.

Até o presente momento, as principais manifestações observadas em relação à coagulação foram aqui descritas e, não houve diferença significativa em relação as diferentes variantes sars-cov2, certamente, um número maior de evidências científicas ainda serão alcançadas, de forma que possamos entender melhor os mecanismos que estão envolvidos nessa patologia tão heterogênea e letal.

Palavras-chave: Coronavírus; SARS-CoV-2; D-dímero; Alterações Hematológicas; Coagulação.

D-DIMER CHANGES IN PATIENTS INFECTED BY SARS-CoV-2.

Ana Paula Silva da Penha

Ione de Lima

Vinícius Lins de Luna

Teacher-advisor: Pedro Arthur do Nascimento Oliveira

Abstract: The objective of this work was to evaluate the main changes caused in the blood system in patients with Covid-19. The present study is a systematic review of the literature about the coagulation alterations present in patients diagnosed with Covid-19. Covid-19 is an acute respiratory infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, potentially serious, highly transmissible and globally distributed. The coronavirus is an enveloped virus with a single-stranded RNA in its genome. It belongs to the Coronaviridae family, which is named for its resemblance to a crown, and is easily found in the most diverse species of mammals. Sars-Cov2 belongs to the Sarbecovirus subgenus, which emerged in December 2019 in the city of Wuhan, China (MCINTOSH et al, 2020) (SPIEZIA et al., 2020), and caused a pandemic that degraded health systems worldwide. Covid-19 is characterized by being an infection, which can range from a completely asymptomatic condition to severe clinical conditions with systemic symptoms in multiple organs. It has been noted that Covid-19 is a condition that can affect the lungs, respiratory tract and other systems.

There are several alterations in the hematopoietic tissue, which is responsible for the production of blood and lymph cells, and in the processes of cell renewal, proliferation, differentiation and maturation, with emphasis on disturbances in the coagulation cascade, which occur when the body is unable to produce the amounts needed to help the blood clot. As the incidence of thromboembolic events, when there is an imbalance in the coagulation mechanism, elevation in the prothrombin time in cases of fibrinogen deficiency, any of the factors in patients who use anticoagulants, liver diseases or have vitamin K deficiency and the duration of activated partial thromboplastin, followed by a decreased platelet count, exacerbated increase in D-dimer, in addition to low fibrinogen clotting activity.

Among the selected scientific articles, different methodologies were identified, however, all involved experimental studies carried out in Brazil and abroad. This systematic review involves publications in the Pubmed database between January 2020 and February 2021.

Infection with the Sars-cov2 virus proved to be extremely complex for researchers, which is why more studies and scientific evidence are needed for the disease to be dynamically treated and for there to be a significant decrease in the number of deaths and victims of the disease. illness.

So far, the main manifestations observed in relation to coagulation have been described here and, there was no significant difference in relation to the different sars-cov2 variants, certainly, a greater number of scientific evidence will still be achieved, so that we can better understand the mechanisms that are involved in such a heterogeneous and lethal pathology.

Keywords: Coronavirus; SARS-CoV-2; D-dimer; Hematological Changes; Coagulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Coronavírus Sars-CoV-2.....	15
Figura 2: Processo de Infecção do Vírus SARS-CoV-2.....	16
Figura 3: Microscopia Eletrônica do Coronavírus.....	18
Figura 4: Processo de Infecção do Vírus	19
Figura 5: Coagulação Intravascular Disseminada.....	22
Figura 6: Conforme se observa no exame laboratorial de um paciente acometido por Covid-19.....	24
Figura 7: Concentração do D-dímero em pacientes acometidos pela Covid-19.....	27

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos Específicos	12
3 REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1 Sars-CoV-2	13
<i>3.1.1 Características Virais do Sars-CoV-2</i>	14
3.2 Como o Vírus Sars-cov2 invade a célula	15
<i>3.2.1 Processo infeccioso do Vírus Sars-CoV-2</i>	19
<i>3.2.2 Alterações dos Parâmetros da Coagulação na Covid-19</i>	21
3.3 Alterações Hematológicas em Pacientes Acometidos pela Covid-19	22
<i>3.3.1 O Papel do Laboratório Clínico no manejo dos Pacientes Infectados pelo Sars-CoV-2</i>	24
<i>3.3.2 Alteração no D-Dímero em Pacientes Acometidos pelo Sars-CoV-2</i>	25
<i>3.3.3 Coagulopatia em Pacientes Infectados por Sars-CoV-2</i>	27
<i>3.3.4 Importância Clínica da Pesquisa diante as Alterações na Coagulação e o uso da Heparina a pacientes com Covid-19</i>	29
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	31
5 RESULTADOS	32
6 DISCUSSÃO	35
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

O coronavírus é um vírus envelopado com um RNA de fita simples em seu genoma. Ele pertence à família Coronaviridae, que tem esse nome por sua semelhança com uma coroa, e são facilmente encontrados nas mais diversas espécies de mamíferos. Em dezembro de 2019, foram relatados os primeiros casos de Covid-19, em Wuhan, província na China.

A Covid-19 é uma doença respiratória com sintomas inespecíficos; entre eles destacam-se a febre, a tosse, dores no corpo, mal-estar e falta de ar, que podem ser manifestados em graus diferentes, de forma leve, moderada e grave, e provocou uma pandemia que degradou os sistemas de saúde do mundo inteiro. (Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al.).

Embora a doença se manifeste majoritariamente no sistema respiratório, foram relatadas manifestações em outros sistemas do corpo. No exame laboratorial, observou-se linfopenia, alta contagem de neutrófilos em pacientes que apresentam os sintomas mais graves da doença, níveis exacerbados de ureia, creatinina e D-dímeros também bastante elevados (GIANNIS, D. ZIOGAS, IA. GIANNI, 2020).

O D-dímero é um biomarcador que está relacionado com a degradação da fibrina, por ação da plasmina no momento da fibrinólise. As moléculas de fibrinogênio interagem com as plaquetas estimuladas promovendo a sua agregação. Na infecção pelo Sars-Cov-2, o D-dímero eleva-se devido à fibrinólise sistêmica de coágulo formados na microvasculatura pulmonar e eventuais trombos venosos. (GIANNIS; ZIOGAS; GIANNI, 2020). A Covid-19 é caracterizada por uma forma mais grave de uma coagulopatia, ou seja, por uma coagulação intravascular disseminada predominante pró- trombótica.

O nível normal de D-dímero plasmático é comumente inferior a 500 microgramas por litro, e um nível alto desse biomarcador pode se associar a uma trombose venosa profunda ou a embolia pulmonar.

Os níveis elevados de D-dímero foram observados em indivíduos que necessitam de hospitalização, devido à síndrome aguda respiratória grave, ocasionada pela infecção do Covid-19. Diante dos inúmeros casos em grau moderado e grave, faz-se necessária a utilização de marcadores laboratoriais na tentativa de medidas imediatas para diminuir os agravos e a taxa de mortalidade de indivíduos acometidos, portanto tem sido utilizado como um preditor eficaz. (Bonifácio et al. / Braz. J. Surg. Clin. Res) V.35 n.2pp.33-38 (Jun -Ago 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Aprofundar os estudos sobre as principais alterações da coagulação em pacientes acometidos pela Covid-19, elencar a importância clínica da pesquisa diante dos distúrbios da coagulação em pacientes gravemente infectados, por meio de pesquisas realizadas por outros autores.

2.2 Objetivos Específicos

- Evidenciar as formas entre o estado da coagulação dos indivíduos e suas alterações após o diagnóstico da doença;
- Realizar um levantamento da literatura relacionada e atualizada sobre a alteração do D-dímero, diante desses pacientes infectados pelo SARS-CoV-2;
- Especificar as alterações dos parâmetros da coagulação que podem se apresentar em pacientes com SARS-CoV-2, avaliando possíveis alterações decorrentes da infecção do SARS-CoV-2 e com ênfase nos distúrbios de coagulações por ela desencadeada.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 SARS-CoV-2

A epidemia de Sars-CoV-2 começou em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, mas rapidamente se espalhou para o mundo, de tal modo que atualmente é considerada pandemia, com aproximadamente 3 milhões de casos no mundo até fim de abril. No final de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a situação como uma emergência em saúde pública de interesse internacional. (KUMAR, 2020; ANDERSEN, 2020).

No Brasil, em 3 de fevereiro de 2020, declarou emergência em saúde pública de importância nacional com a finalidade de que medidas administrativas para o enfrentamento do vírus fossem tomadas com mais urgência. O primeiro caso de infecção pelo Sars-CoV-2, no território brasileiro, foi notificado pelo Ministério da Saúde no dia 26 de fevereiro de 2020. Os esforços para conter o vírus no mundo todo não foram suficientes, e os casos continuaram a subir, de maneira que, em 11 de março, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a Covid-19 como uma pandemia. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), no dia 12 de novembro, os últimos dados de indivíduos confirmados foram 51.547.733 casos e o número de óbitos foram 1.275.979 no mundo. (KUMAR, 2020; ANDERSEN, 2020).

O Sars-CoV-2 pertence ao grupo β , família de vírus transmitidos por contato, e foi encontrado primeiramente em morcegos, e transmitido pelos humanos a partir da liberação de partículas expelidas do trato respiratório contaminado. Observou-se que o Covid-19 é uma condição que pode afetar os pulmões, o trato respiratório e outros sistemas. Dados filogenéticos sugerem uma origem zoonótica e tem sido visto que a transmissão do vírus se dá de pessoa para pessoa, detectado em escarro, saliva e secreção nasofaríngea. (KUMAR, 2020; ANDERSEN, 2020).

O Sars-CoV-2 é liberado nas gotículas de secreções respiratórias, além de aerossóis. Dessa forma, quando um indivíduo infectado tosse, espirra ou fala, pode liberar e disseminar partículas virais que podem infectar outros indivíduos que estejam próximos. Logo, a transmissão ocorre de pessoa para pessoa por meio de autoinoculação do vírus em membranas mucosas (nariz, olhos e boca). Outra forma de transmissão possível de ocorrer é quando um indivíduo entra em

contato com superfícies infectadas e, após isso, tocar os olhos, nariz ou boca. Além disso, devem ser levadas em conta as evidências de transmissão por indivíduos assintomáticos, o que dificulta ainda mais o controle desse vírus, uma vez que o indivíduo, por não ter o conhecimento de que está infectado, acaba transmitindo para mais pessoas. Portanto, as diferentes formas de contágio contribuem para a alta transmissibilidade do Sars-CoV-2, fato que está associado ao seu rápido alastramento e a dificuldade de distanciamento social dos infectados. (KUMAR, 2020; ANDERSEN, 2020).

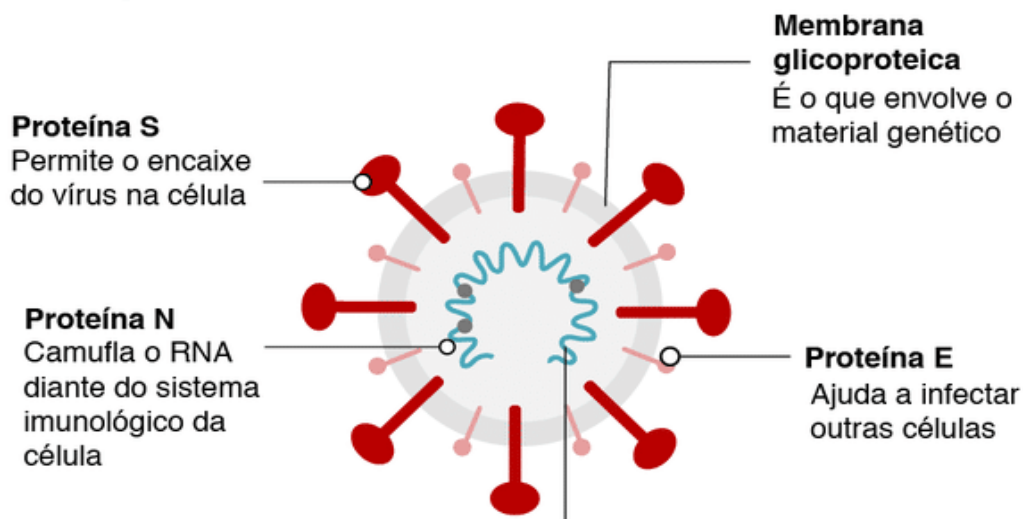
3.1.1 CARACTERÍSTICAS VIRAIS DO SARS-CoV-2

O Sars-CoV-2 é um vírus envelopado de 80 a 160 nm de diâmetro, com o genoma de RNA, que vai de 26 a 32 KB. Seu genoma de RNA fita simples não segmentado e polaridade positiva SSRNA possui duas regiões não traduzidas UTRS e uma única fase aberta de leitura ORF e codifica 4 proteínas estruturais principais: a espícula S, envelope E, proteína de membrana M e nucleocapsídeo N, que são necessárias para a formação da partícula viral; e 2 poliproteínas precursoras pp1a e pp1ab que são processadas em 16 proteínas não estruturais nsP1-16 que desempenham um importante papel na replicação e transcrição do RNA viral, E entre elas se encontram a nsP3 protease do tipo papaína, nsP5 quimiotripsina, nsP12 RNA polimerase dependente de RNA e a nsP13 helicase (KUMAR, 2020; ANDERSEN, e tal, 2020).

O Sars-CoV-2, pertencente ao gênero betacoronavírus, é o sétimo vírus da família dos coronavírus já relatados como causadores de infecções em humanos. A grande característica dessa família são as espículas em forma de coroa, que é a causa do nome corona. Essas espículas proteicas são necessárias para que a infecção celular ocorra e há sinais evolutivos presentes nos genomas demonstrando que cada vírus se utilizou de modos diferentes para formá-las. Nas análises genéticas do Sars-CoV-2, foi possível identificar mutações adaptativas, principalmente na subunidade S1 do gene da proteína S, que lhe deu a capacidade de se ligar com alta afinidade à enzima conversora de angiotensina 2 ECA2 humana, o que pode ter favorecido sua transmissão e infecção (KUMAR, 2020; ANDERSEN, e tal, 2020).

Figura 01: Coronavírus Sars-CoV-2

Como é o novo coronavírus e como ele se reproduz



Fonte: BBC News – The Lancet, 2020

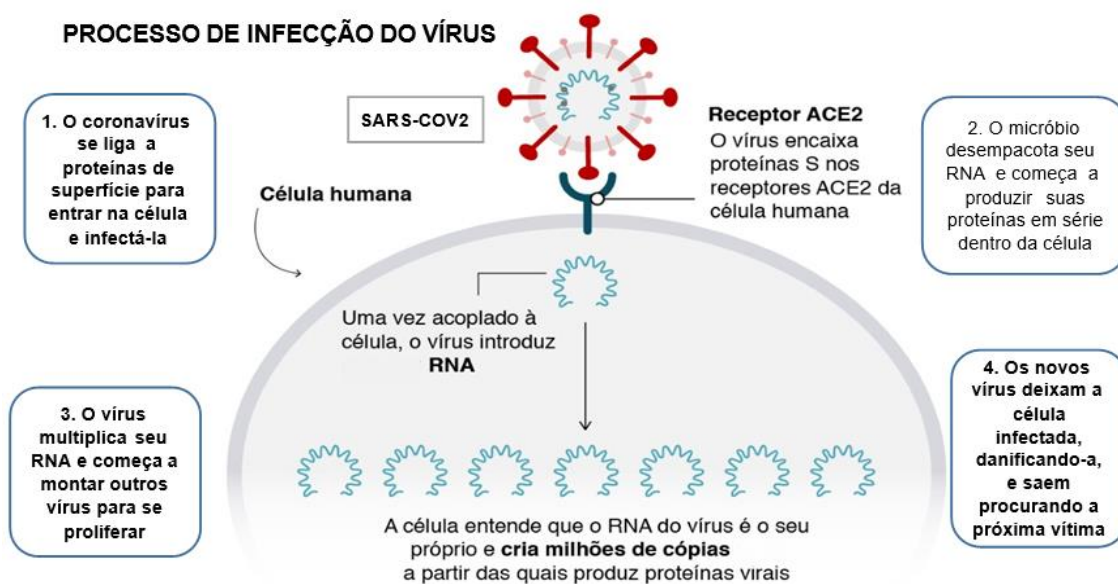
3.2 COMO O VÍRUS SARS-CoV-2 INVADE A CÉLULA

Estudos descobriram que, a exemplo de outros membros da família Coronaviridae, como o Sars-CoV-1 e o Mers-cov, protagonistas de outros surtos de infecção no passado, o Sars-CoV-2 possui um domínio de ligação ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 ECA2 e que essa proteína é usada na invasão celular, apresentando uma afinidade de ligação cerca de 10 a 20 vezes maior que seus antecessores. Logo, podemos deduzir que se os primeiros pacientes tinham sintomas respiratórios e uma pneumonia grave, o trato respiratório tem que apresentar ECA2. (BORGES, MATEUS. BARROS, GABRIEL. NEVES, ROBERPAULO).

Agora, pensando em como ocorre essa interação, devemos saber que o Sars-CoV-2 tem proteínas de pico, as chamadas proteínas spike ou proteínas S. São essas estruturas que dão aspecto de “coroa” do coronavírus. Essa proteína S é formada por dois domínios, o S1 e o S2. O domínio S1 possui, segundo a literatura científica, o domínio de ligação à ECA2, e o domínio S2 é responsável pela fusão do vírus com a membrana celular do hospedeiro. (BORGES, MATEUS. BARROS, GABRIEL. NEVES, ROBERPAULO).

O Sars-CoV-2, após alcançar o interior do corpo do ser humano, irá interagir com tecidos que expressam receptores de ECA2 por meio do domínio S1 da proteína S, em uma região denominada domínio de ligação ao receptor; ao efetuar esse mecanismo, o domínio S2 irá promover a fusão celular; durante esse processo, há a ativação de proteínas transmembranas, como a serina protéase transmembrana II TMPRSS2, que irá auxiliar no processo de invasão celular. Nesse contexto, considerando o conhecimento que se tem até hoje, para a infecção de uma célula, o tecido alvo do SARS-CoV-2 deve expressar o receptor da ECA2 e TMPRSS2 para que seja promovido todo processo de invasão. Diante disso, cabe ressaltar que todos os tecidos que apresentem mecanismos de invasão que possam ser usados pelo SARS-CoV-2 podem ser pontos de acesso do vírus ao interior de células humanas. Células alveolares de tipo II são ricas em ECA2, mas já estão sendo relatadas inúmeras manifestações extrapulmonares. Tecidos cardíacos, renais, gastrointestinais, hepáticos, endocrinológicos, neurológicos e oftálmicos vêm sendo relatados pela literatura como potenciais pontos de invasão do Sars-CoV-2. (ANDERSEN, e tal, 2020).

Figura 2: Processo de infecção do vírus



Fonte: BBC News – The Lancet, 2020.

O coronavírus induz as células infectadas a emitirem prolongamentos de membrana, chamados de filo pódios, que podem ser usados para ampliar a infecção de três diferentes formas. “Como o filo pódio de uma célula toca na outra, a partícula viral que está aderida ao filo pódio é levada até a célula vizinha,

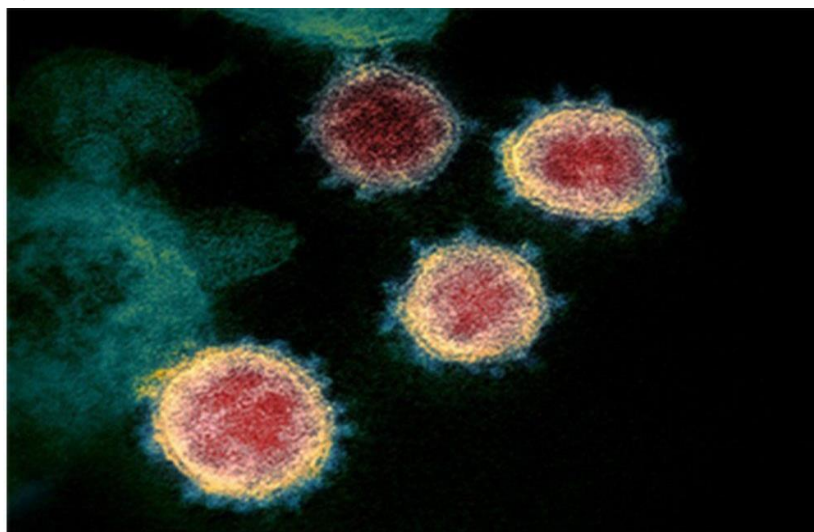
criando um tipo de sistema de entrega de vírus”, ao se conectar ao filo pódio, o coronavírus induz um movimento de deslocamento rápido em direção ao corpo da célula, conhecido como ‘surfe viral’. “É como se ele ativasse um trilho, acelerando a sua chegada ao corpo da célula. Outros vírus, como Sars, Ebola e Marburg, também usam o mesmo mecanismo”, por fim, existe a possibilidade de o filo pódio retrair, puxando o coronavírus para dentro da célula. (BORGES, MATEUS. BARROS, GABRIEL. NEVES, ROBERPAULO).

O processo de infecção por Sars-CoV-2 ocorre a partir da ligação da proteína S com um receptor enzimático à enzima conversora de angiotensina II, ECA-2. O vírus se une à membrana e libera seu RNA viral no interior da célula da hospedeira célula humana. Após a ligação ao receptor ECA-2 o vírus utiliza o mecanismo de endocitose do hospedeiro para se fundir com a membrana plasmática e se internaliza. O vírus já endocitado é transportado para o endossoma inicial, a seguir, para o endossoma tardio e, eventualmente, para o lisossoma onde é ativado e adquire a capacidade de iniciar a replicação e infecção. (ANDERSEN; RAMBAUT; LIPKIN et al, 2020; CORMAN; MUTH; NIEMEYER; DROSTEN, 2018).

Entretanto, ainda não é possível afirmar a origem do vírus, o que sabemos até o momento é que qualquer cenário baseado em manipulação laboratorial do mesmo não é plausível, uma vez que o processo de seleção natural no hospedeiro humano ou animal provavelmente é o que contribuiu para sua permanência e transmissão no homem (ANDERSEN, e tal, 2020).

Pacientes infectados com Sars-CoV-2 podem apresentar uma resposta exacerbada do sistema imune, que causa uma vasta liberação de citocinas em resposta à infecção viral ou infecções secundárias podendo resultar em sepse que são a causa da morte em 28% dos casos fatais de Covid-19.

Figura 3: Microscopia eletrônica mostrando o coronavírus



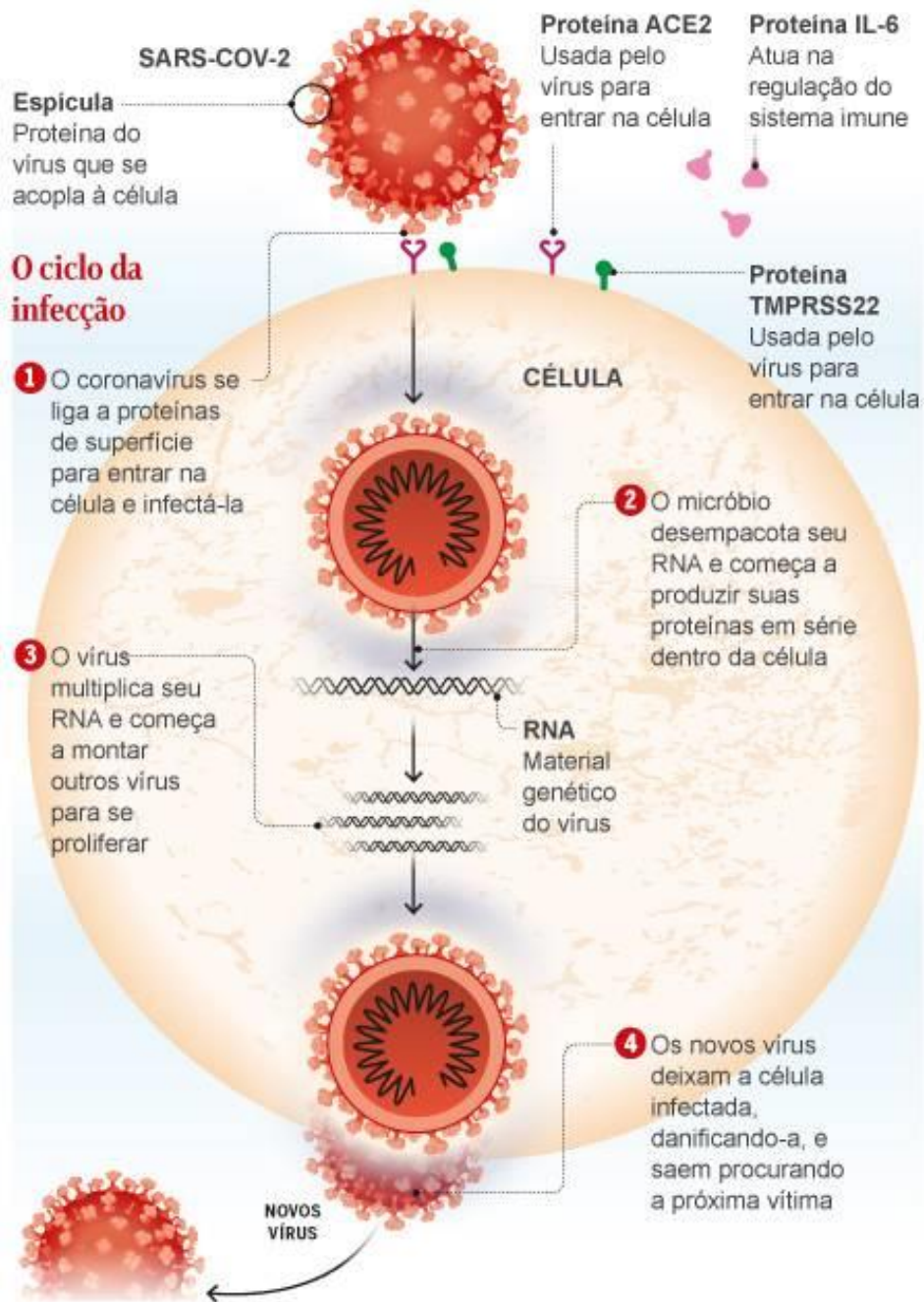
Fonte: Licença – CC BY 2.0: Créditos: NIAID-RML (NIAID's Rocky Mountain Laboratories (RML) in Hamilton, Montana 2020).

O vírus possui uma membrana de lipídios bicamada lipídica, que é um tipo de gordura, denominado envelope. O envelope delimita a partícula viral que contém as proteínas, dentro do vírus está o genoma, que no coronavírus é o RNA, ao qual se associam proteínas específicas. Ao entrar no corpo, o vírus encontra as células do sistema respiratório. A proteína spike do vírus, aquela proteína que se projeta em sua superfície, se liga a uma proteína específica da membrana das células. Em seguida, a partícula viral injeta o seu RNA no citoplasma. Também pode entrar por um processo celular chamado endocitose. A partir daí, a célula passa a sintetizar tudo que o vírus precisa para se reproduzir. Depois de um tempo, a célula libera novos vírus e, enfim, acaba morrendo. (KUMAR, 2020; ANDERSEN, e tal, 2020).

Figura 4: Processo de Infecção do Vírus

Frente de batalha

Como é o processo de infecção do vírus



Fonte: Sander et al / JAMA (doi: 10.1001 / jama 2020 6019)

3.2.1 PROCESSO INFECCIOSO DO VÍRUS SARS-CoV-2

O coronavírus se dissemina de pessoa para pessoa. Um indivíduo contaminado pode transmitir o vírus através das gotículas de saliva, espirro, tosse e toque. Além disso, o vírus pode ser transmitido através do contato com

as superfícies que estão contaminadas. Ao entrar em contato com algum objeto que está contaminado e, em seguida, levar as mãos aos olhos, à boca e ao nariz, o sujeito também pode estar se contaminando. Desse modo, saber quando pessoas infectadas pode disseminarem o Sars-CoV-2 é tão importante quanto a forma pela qual o vírus se dissemina (MARCH, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou recentemente um resumo científico descrevendo o que se sabe sobre quando uma pessoa é capaz de disseminar o vírus, com base na gravidade de sua doença. As evidências sugerem que o RNA do Sars-CoV-2 pode ser detectado em pessoas um a três dias antes do início dos sintomas, sendo que as cargas virais mais altas, medidas pelo RT-PCR, são observadas em torno do dia do início dos sintomas, seguido por uma queda gradual com o tempo. A duração da positividade no RT-PCR parece ser, de modo geral, uma a duas semanas para os indivíduos assintomáticos, chegando a 3 semanas ou mais para pacientes com doença leve a moderada. Em pacientes com doença grave causada pelo vírus que causa a Covid-19, a duração pode ser bem maior.

A detecção de RNA viral não significa, necessariamente, que a pessoa está infectada e pode transmitir o vírus a outras pessoas. Há poucos estudos em que foi feita a cultura viral de amostras de pacientes para avaliar a presença de Sars-CoV-2 infeccioso. Resumidamente, o vírus viável foi isolado em um caso assintomático, em pacientes com doença leve a moderada de oito a nove dias após o início dos sintomas, e por períodos mais longos em pacientes com doença grave.

A extensão da infecção verdadeiramente assintomática na comunidade ainda é desconhecida. A proporção de pessoas com infecção assintomática provavelmente varia com a idade devido ao aumento da prevalência de doenças de base em pessoas mais velhas e, portanto, com um risco maior de desenvolver doença grave com o aumento da idade (MARCH, 2020).

No entanto, todos os estudos incluídos nessa revisão sistemática têm limitações relevantes. Por exemplo, alguns estudos não descreveram de forma clara como eles seguiram as pessoas que eram assintomáticas no momento do teste para garantir que não iriam desenvolver sintomas, e outros definiram “assintomático” de forma muito restrita, como pessoas que nunca tiveram febre ou sintomas respiratórios, ao invés de pessoas que não desenvolveram nenhum sintoma. Um estudo recente realizado na China, que definiu de forma clara e

apropriada o que seriam infecções assintomáticas, sugere que a proporção de pessoas infectadas que nunca desenvolveram sintomas foi de 23 (MARCH, Rep.2020).

3.2.2 ALTERAÇÕES DOS PARÂMETROS DA COAGULAÇÃO NA COVID-19

Pacientes com Covid-19 podem apresentar alterações da coagulação, trombose, trombose arterial, tromboembolismo venoso e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

As complicações trombóticas parecem representar um problema importante em pacientes infectados pela Covid-19. Relatos preliminares sobre os resultados clínicos e laboratoriais nesses pacientes incluem trombocitopenia, D-dímeros elevados, tempo de protrombina prolongado e coagulação intravascular disseminada. Como a pandemia está se difundindo e o quadro geral ainda é desconhecido, destacamos a importância dos distúrbios da coagulação em pacientes infectados por Covid-19. (GIANES; ZIOGAS et al; GIANNI, 2020; VIOLI et al., 2020).

Pacientes com casos graves da doença Covid-19 podem apresentar comprometimento de um único órgão, porém, alguns deles progridem para outras disfunções sistêmicas ou falência de múltiplos órgãos. Um dos mais importantes marcadores de mau prognóstico em tais pacientes é o desenvolvimento de coagulopatia. Esses pacientes críticos podem ter parâmetros de coagulação anormais, o que, por sua vez, podem levar a uma Hiper coagulabilidade e aumentar o risco de eventos tromboembólicos. Igualmente, pacientes com Covid-19 grave têm sido associados com a ocorrência de coagulação intravascular disseminada (CIVD) e maior risco de óbito.

A ativação exacerbada da coagulação, com o aumento da geração de trombina, formação de trombos na micro e macro vasculatura, tem sido associada à síndrome respiratória aguda que surge entre o sétimo e décimo dia do início dos sintomas nos pacientes (GIANES; ZIOGAS; et al, GIANNI, 2020; VIOLI et al., 2020).

Figura 4: Coagulação Intravascular Disseminada



Fonte: Elaborado pela acadêmica Tusilé Soares Pinto, 2020.

Esta sepsis viral é capaz de afetar diversos órgãos, tais como os rins, o fígado e os pulmões, gerando uma disfunção de múltiplos órgãos. A Sepsis viral é desencadeada pelo processo inflamatório gerado pela tempestade de citocinas, que estimulam um processo pró-coagulante a partir da inibição da trombomodulina. Várias evidências estão mostrando que na Covid-19, o primeiro passo para a desestabilização do sistema de coagulação é a lesão do endotélio vascular que leva à iniciação e propagação dos efeitos desta enfermidade. (GIANES; ZIOGAS; GIANNI, 2020; VIOLI et al., 2020).

3.3 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19

As alterações em parâmetros da coagulação têm sido observadas nos pacientes internados com Covid-19, marcadamente naqueles que evoluíram com gravidade e óbito. A elevação dos produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio correlaciona-se com os níveis de IL-6 e o prolongamento do Tempo de Protrombina TP, que são descritos em diferentes fases da doença, particularmente nos pacientes críticos. Notadamente, a contagem de plaquetas tem se mostrado mais elevada quando se compara a pacientes não infectados

pelo SARS-CoV-2 (GUAN et al., 2020; HUAN et al., 2020; MARIETTA et al., 2020; RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020; YIN et al., 2020).

O hemograma pode apresentar linfopenia ou neutrófilia, e a presença de ferritina e PCR elevadas. O laboratório de hematologia fornece à equipe clínica uma série de biomarcadores prognósticos úteis no diagnóstico e no prognóstico dos pacientes. Dentre os biomarcadores hematológicos de importância na infecção por Covid-19, destacam-se a linfopenia, leucocitose, neutrófilia e trombocitopenia (Frater et al., 2020).

As complicações trombóticas parecem surgir como uma questão importante nos pacientes com Covid-19. Os resultados mostraram que os pacientes infectados, comumente desenvolvem trombocitopenia 36,2% e podem ter D-dímero elevado 46,4%, embora essas taxas sejam ainda maiores em pacientes graves (Giannis et al., 2020).

A coagulopatia foi descrita em estudos que documentam alterações clínicas e laboratoriais em pacientes com Covid-19 em até 50% daqueles com manifestações graves. O aumento no D-dímero foi a alteração mais significativa nos parâmetros de coagulação em pacientes com Covid-19 e ocorreu com mais frequência do que outros parâmetros de coagulação, como o TP ou TTPA. Além disso, os parâmetros de coagulação indicam uma tendência acentuada à trombose, uma vez que as alterações de outros parâmetros que indicam uma tendência ao sangramento, como plaquetas criticamente baixas ou níveis de fibrinogênio, estavam ausentes.

A contagem total de leucócitos varia entre os pacientes, o que pode refletir a predominância de linfopenia ou neutrófilia. As diminuições dos linfócitos acompanhadas de trombocitopenia leve estão entre os achados anormais mais comuns que chamam a atenção no hemograma completo de pacientes com Covid-19. Também foi relatado que alguns pacientes com Covid-19 aumentaram o TP juntamente com o tempo prolongado de TTPA. (Miesback & Makris, 2020).

Figura 6: Conforme se observa no exame laboratorial de um paciente acometido por Covid-19.

	D-DÍMEROS	CONTAGEM DE PLAQUETAS	FIBRINO GênIO
Material	Plasma	Sangue total	Plasma
Método	Imunoturbidimetria	Automação/ microscopia ótica	Turbidimetria
Valores de referência	até 500 ng/ml	150.000 a 450.000/ μ L	185 mg/dl a 400 mg/dl
Resultado	4049,01 ng/ml	138.000/ μ L	90 mg/dl

Fonte: Artigo científico | distúrbios de coagulação em pacientes infectados por sars-cov-2.

Publicado por Luciene Almeida, em 27 de janeiro de 2021.

3.3.1 O PAPEL DO LABORATÓRIO CLÍNICO NO MANEJO DOS PACIENTES INFECTADOS PELO SARS-CoV-2

O laboratório clínico exerce uma função muito relevante nos cuidados oferecidos aos indivíduos que são acometidos pela Covid-19, pois apresenta resultados para as atividades de vigilância epidemiológica nas pesquisas de anticorpos, no diagnóstico com a pesquisa do material genético, prognóstico e de monitoramento terapêutico dos indivíduos internados, mediante diversos testes solicitados pela equipe médica.

Os achados laboratoriais são, portanto, de suma importância para o monitoramento e confirmação na evolução dos quadros clínicos dos indivíduos, como, por exemplo, acompanhar e medir as alterações nos valores do d-dímero. Os indivíduos em estágios graves e hospitalizados costumam apresentar exames laboratoriais mesmo que inespecíficos com valores alterados, como o D-dímero (BONIFÁCIO et al. ,2021).

3.3.2 ALTERAÇÃO NO D-DÍMERO EM PACIENTES ACOMETIDOS PELO SARS-CoV-2

Os eventos tromboembólicos causam a elevação no valor de D-dímero. Quando há uma quantidade maior que o normal de formação de coágulos, ocorre o aumento da fibrinólise, que é o processo da quebra da fibrina, conseqüentemente aumentando os níveis do D-dímero. É importante ressaltar que a dosagem desse marcador é inespecífica e pode aumentar em outras situações, como idade avançada, câncer, infecção, doença hepática e gestação. Na infecção pelo SARS-CoV-2, o D-dímero eleva-se devido à fibrinólise sistêmica de coágulos formados na microvasculatura pulmonar e eventuais trombos venosos de fonte intravascular, além da degradação da fibrina que é depositada no espaço aéreo alveolar em pessoas com estado grave de fonte intravascular (BONIFÁCIO et al. ,2021).

Quando acontece uma lesão endotelial, conseqüentemente ocorre a exposição do colágeno e da matriz endotelial. O colágeno, assim como a trombina e o ADP, é um forte estimulador plaquetário, as plaquetas, ao serem estimuladas, sofrem uma alteração conformacional, emitindo pseudópodes, fazendo com que migrem para a região da lesão endotelial. As plaquetas ativadas interagem com o fator de Von Willebrand, que é exposto pela matriz endotelial e com as fibrinas de colágenos, promovendo a sua adesão. Na sequência, as moléculas de fibrinogênio interagem com as plaquetas estimuladas promovendo a sua agregação. Nesse ponto, essas plaquetas começam a secretar uma série de moléculas como adenosina difosfato ADP, serotonina e o fator de crescimento derivado de plaquetas, que vão promover diversas funções fisiológicas, como a quimiotaxia, a vasoconstrição e a estimulação do reparo tecidual. Além disso, essas plaquetas ativadas, aliadas à exposição do fator tecidual, vão gerar uma atividade pró-coagulante, estimulando a ativação do sistema da coagulação. Esse sistema é composto por mecanismos que funcionam pelo processo de hemostasia, contemplando uma série de reações nas quais proenzimas são convertidas em enzimas ativadas com o objetivo final de gerar polímero de fibrina. Todos os mecanismos do sistema de coagulação devem ser estritamente regulados por meio de diversos mecanismos anti trombóticos; um desses mecanismos é a remoção do coágulo de fibrina pela fibrinólise. Nela, o ativador de plasminogênio tecidual leva à clivagem do plasminogênio em plasmina, que

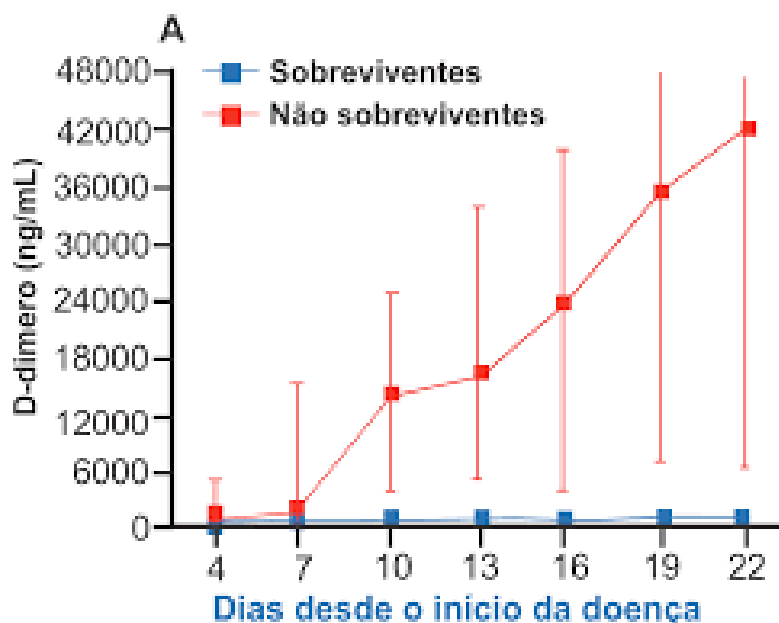
age removendo o coágulo de fibrina, o que leva à formação de produtos de degradação dela.

Deve-se levar em conta que os indivíduos, ao serem admitidos, podem apresentar comorbidades ou outras situações já citadas que contribuem para a elevação do d-dímero. Pode-se apontar alguns efeitos como resultantes desse aumento na Covid-19, como a ativação do sistema de coagulação por vias distintas, múltiplos estímulos de origens diferentes, ativação plaquetária, inibição das proteínas anticoagulantes endógenas, proteína S e inibição do sistema fibrinolítico. O d-dímero é usado para auxiliar no diagnóstico de indivíduos com sintomas de doenças que causam formação aguda e/ou crônica de coágulos no sangue (BONIFÁCIO et al. ,2021).

Existem evidências na literatura que apontam que os níveis do D-dímero nos indivíduos sobreviventes e não sobreviventes apresentam diferença significativa. As mudanças ao longo dos dias nos níveis de concentração do D-dímero, eles estavam elevados nos indivíduos não sobreviventes em comparação aos sobreviventes, e as diferenças foram significativas para todos os pontos de dias, com exceção para o dia 4, após o início da doença. Portanto, níveis de d-dímero elevados associados a outros fatores na admissão podem prever uma maior chance de morte. Dessa forma, o d-dímero tem demonstrado ser um importante marcador sorológico, que pode ser utilizado como possível preditor de complicações e mortalidade nas pessoas infectadas pelo Sars-CoV-2 e que também apresentam elevações sequenciais na dosagem dele. Levando em conta o ponto do dia 22 e comparando os valores de concentração nos sobreviventes (0,5) e não sobreviventes (42,2), é possível observar um aumento na concentração do d-dímero de 84,4 vezes maior para esse ponto do gráfico, que é o ponto com maior diferença apontado pelo estudo (BONIFÁCIO et al. ,2021).

Foi observado que os níveis de D-dímero na admissão eram maiores nos indivíduos que necessitavam de cuidados intensivos em comparação aos que não necessitavam, como mostra o gráfico:

Figura 7: Concentração do D-dímero em pacientes acometidos pela Covid-19.



Fonte: Adaptado de Zhou F, Yu T, Du R. et al. 2020.

3.3.3 COAGULOPATIA EM PACIENTES INFECTADOS POR SARS-CoV-2

A identificação de pacientes com coagulopatia é de grande importância para definir quanto ao início ou à não terapia anticoagulante. No entanto, a eficácia da anticoagulação para CIVD associada à sepse ainda é controversa, ou seja, existem objeções que ainda são discutidas.

O vírus entra na célula pulmonar, no alvéolo, e provoca uma reação linfocitária, fazendo uma liberação de monócitos, os quais, por sua vez, causam uma tempestade de citocina, que é a grande responsável por essa resposta inflamatória exacerbada, ativando essa carga de coagulação que fica sobrecarregada, estimulando uma geração de trombina em excesso, ocasionando a formação de trombose (MARIETTA et al., 2020; RODRIGUES-MORALES et al., 2020; YIN et al., 2020).

A grande questão do risco trombóticos nesse momento pela grande tempestade de citosinas, com essa resposta inflamatória exacerbada de infecção pelo Covid-19.

O mecanismo trombótico ainda é incerto existe estudos em andamentos, por ser uma doença nova. Inflamação do endotélio, hipoxemia grave nos capilares pulmonares levando um vaso construção e diminuição do fluxo sanguíneo e oclusão vascular. Por sua vez vai fazer uma obstrução, gerando esse evento trombótico. Existem vários fatores de riscos que estão tentando associar ao quadro mais grave da Covid-19, obesidade, hipertensão, diabetes, pacientes suprimidos, são pacientes de maior risco, devido a idade (JACKSON et al.,2019).

Temos visto ultimamente nas emergências pacientes sobrepeso, obeso jovem que não tem nenhum outro fatores de riscos, que, estão tendo uma insuficiência respiratória muito rápido.

Alguns estudos já mostram que as alterações hemostáticas mais consistentes vistas nesses pacientes é uma trombocitopenia leve dificilmente vamos ver abaixo de 100.000 mil, raramente quando está abaixo de 100.000 mil já é um paciente com prognostico mais reservado. Aumento do D-dímero, aumento TAP, TTP tempo de trombina. Lembrando que o D-dímero e a diminuição das plaquetas elas estão relacionadas com maior risco, pra essa necessidade de ventilação mecânica na ida do paciente para CTI e ir à óbito (JACKSON et al., 2019).

Normalmente esses pacientes que chegam na emergência com o D-dímero maior que 2000 a 3000 mil e diminuição das plaquetas já são pacientes que tem o pior prognóstico, normalmente são aqueles que vão precisar de CTI. Não sabemos se esses efeitos que acontecem nos exames laboratoriais são efeitos direto do vírus ou isso tudo é uma consequência da tempestade de citocinas, então precisa de mais estudos para saber o que está causando realmente essa alteração (MARIETTA et al., 2020; RODRIGUES-MORALES et al., 2020; YIN et al., 2020).

3.3.4 IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA PESQUISA DIANTE AS ALTERAÇÕES NA COAGULAÇÃO E O USO DA HEPARINA A PACIENTES COM COVID-19

Distúrbios da coagulação e o Covid-19 em pacientes apresentam alterações dos parâmetros da coagulação trombose, trombose arterial Tromboembolismo, venosa coagulação disseminada CIVD, parâmetros laboratoriais (TAG et.al, 2020) Tempo de Protrombina TP, Tempo de Trombina Parcial Ativada TTPA, Fibrinogênio, D-Dímero e Produto de Degradação de Fibrina. Um vaso sanguíneo lesado inicia um processo denominado hemostasia. A coagulação envolve uma sequência de reações interligadas, a cascata de coagulação, dividido na via extrínseca em resposta ao contato do sangue com os tecidos intravasculares e na via intrínseca pelo contato do sangue com uma superfície diferente do endotélio normal e das células sanguíneas. O tempo de protrombina TP é o tempo necessário para que ocorra a coagulação, nos fatores envolvidos no sistema extrínseco. O tempo tromboplastina parcial ativado TTPA é empregado para verificação do mecanismo intrínseco da coagulação (Garcia-Navarro, 2005).

Ativação do processo de coagulação de forma sistêmica desequilíbrio do balanço hemostático, o melhor entendimento fisiopatológico da Covid-19 e a caracterização de CIVD trombótica associada, têm tornado a terapia anticoagulantes uma intervenção importante no contexto da doença, especialmente em pacientes internados (HUANG et al., 2020).

Heparina e ação anticoagulante, o tratamento de heparina em pacientes com Covid-19 em casos mais graves da doença, foi feito um estudo (TAG et. 2020) com 99 pacientes, constatou menor mortalidade nos pacientes tratados com heparina = 69 pacientes, e os pacientes não tratados com heparina foi observado: Aumento do tempo de protrombina, aumento de D-dímero e diminuição das plaquetas.

Já em outra pesquisa (F.A. Klok, et al. 2020) foi feito o tratamento de nadroparina, heparina de baixo peso molecular, feito um estudo com 139 pacientes: 31% dos pacientes tiveram complicações trombóticas, nenhum paciente desenvolveu CIVD, Coagulação disseminada, constatou que a heparina tinha efeito anti-inflamatórios (Maisavi et al, 2015).

A trombopprofilaxia farmacológica deve ser considerada em todo paciente admitido por Covid-19 19, preferencialmente com heparina de baixo peso molecular (LODIGIANI et al., 2020; PORFIDIA; POLA, 2020)

Estudos recentes sugerem a necessidade de doses de heparina acima da profilática habitual em situações específicas, como em obesos, portadores de comorbidades múltiplas e indivíduos que evoluem com piora respiratória. As heparinas são glicosami-noglicanos com efeito anti-inflamatório, além da sua clássica atividade anti trombótica (JACKSON et al., 2019).

Em publicação recente (Tang et al) avaliaram retrospectivamente o perfil de coagulação em 183 pacientes com pneumonia pelo novo coronavírus tanto sobreviventes quanto não sobreviventes. Quando da admissão, os não sobreviventes tinham níveis mais elevados de D-dímero, produtos da degradação de fibrina e tempo de protrombina do que os pacientes sobreviventes. Mais ainda, os autores identificaram que 71,4% dos não sobreviventes tinham critérios para diagnóstico de CIVD. Adicionalmente, os não sobreviventes tinham níveis mais baixos de fibrinogênio e antitrombina AT, durante o período final de sua hospitalização (JACKSON et al., 2019).

Para saber se o paciente está CIVD pelos critérios da sociedade Internacional e Hemostasia, avalia o número de plaquetas, o D-dímero está aumentado ou não, teste o Fibrinogênio. Eles orientam se o paciente estiver SCORE menor a 5, não está a critério ainda para coagulação disseminada, mais nesse momento tem que ser avaliado a cada 2 dias nesse critério. Se estiver 5 ou maior a 5, tem o SCORE para CIVD disseminada mesmo assim tem que fazer avaliação todos os dias, para vê a evolução desses pacientes.

Os casos mais graves da Covid-19, apresentam coagulação vascular disseminada CIVD, Tromboembolismo venoso. O uso de anticoagulantes pode promover melhor prognóstico nesses quadros, heparina de baixo peso molecular. Para aqueles pacientes internados, para se saber se vai fazer uma profilaxia trombótica ou heparina plena, na verdade pacientes que interna qualquer que seja a internação, tem o risco aumentado trombolismo venoso que é indicada a profilaxia. Internou, dependente o estado ou Covid-19 ou qualquer outra causa vai se fazer a profilaxia padrão.

Profilaxia diária com heparina de baixo peso molecular 1x / ao dia ou heparina não fracionada 2x/ ao dia, e aqueles que tem complicações, contraindicação: profilaxia mecânica (CPI) que apresentam sangramento ativo ou plaquetas menores que 25.000; TAP e TTP alterados não contraindica.

Sangramento não é comum na infecção por Covid-19, quando ocorre está associada a CIVD, plaqueta menor a 50.000, plasma -TAP ou TTP alargado (JACKSON et al., 2019).

4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Para a produção deste trabalho foi feita uma revisão bibliográfica sobre os distúrbios de coagulação e infecções causadas pela Covid-19. Os artigos foram analisados, com base nos seus títulos, nas suas referências e se havia discordância entre eles. Neles foram incluídos artigos publicados em português e inglês, com bastante relevância científica nos períodos de 2019, 2020 e 2021 (FLICK, 2009).

As consultas foram feitas por meio de artigos científicos e estudos de casos, selecionados mediante busca nos seguintes bancos de dados: Scielo, Pubmed, Medline, Organização Mundial da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde e Ministério da Saúde. Para a escolha dos artigos e estudos foram utilizados como critérios as bases de dados pesquisadas e a relevância dos estudos. Utilizando-se para a busca palavras-chave como: Covid-19, D-dímero, sistema de atuação fisiológico do Sars-CoV-2 (FLICK, 2009).

5. RESULTADOS

Nas pesquisas realizadas para a construção do presente material foram encontrados 18 trabalhos entre livros, monografias e artigos. E buscando atingir o objetivo central, de discutir sobre as implicações do tema escolhido, foram selecionados para serem utilizados na discussão 9 trabalhos, na tabela apresentamos uma breve descrição, do material que foi usado para a nossa discussão:

Autor/ Ano	Título	Objetivos	Resultados
RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT , V10, N.17, E 1171011724135, 2021.	Alterações Hematológicas em Pacientes Acometidos pela Covid-19.	Principais alterações provocadas no sistema sanguíneo.	Conhecer melhor as características e sintomas das implicações causadas pela Covid-19.
JUNQUEIRA, P.L.; GÓIS, A.C.F.; GONÇALVES, M. DE S.; LYRA, I. M. 2020	Alterações da Coagulação na Covid-19.	Descrever o impacto do diagnóstico e alterações na hemostasia sanguínea.	O artigo traz a compreensão de quais implicações o diagnóstico com desencadeamento de Coagulopatias.
MATHEUS ARAÚJO BORGES1 GABRIEL ELIAS LIMA BARROS 1 ROBERPAULO ANACLETO NEVES 2 2020	Estado de coagulação em pacientes infecta dos pelo SARS-CoV-2.	Descrever o processo das alterações presentes nos pacientes diagnosticados com Covid-19.	O artigo levanta a importância de ser feito o diagnóstico e importância da heparina e uma compreensão mais ampla dos mecanismos fisiopatológicos que influenciam um estado pró-trombótico nos pacientes.

<p>PAULO HENRIQUE DA SILVA YOSHIO HASHIMOTO,20 06</p>	<p>Coagulação</p>	<p>Visão Laboratorial da Hemostasia Primária e Segundária.</p>	<p>O livro nos traz um material de referência com o propósito de entender sobre hemostasia primária e secundária e apresentações de casos e situações laboratoriais.</p>
<p>OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. 2020</p>	<p>Transmissão do SARS-CoV-2: implicações para as precauções de prevenção de infecção.</p>	<p>Descrever os modos de transmissão do vírus que causa a Covid-19. Precaução e prevenção e controle de infecções pelo SARS-CoV-2</p>	<p>O artigo levanta a importância de ser feito o diagnóstico, precaução, prevenção para que, a partir disso, prevenindo a doença e a mortalidade associada.</p>
<p>TUSILÉ SOARES PINTO; JARBAS RODRIGUES DE OLIVEIRA. 2021</p>	<p>Distúrbios de Coagulação em Pacientes Infectados por SARS-CoV-2.</p>	<p>Trouxe como ênfase os distúrbios hematológicos e de coagulações desencadeadas pela infecção severa provocadas pelo Sars-CoV-2</p>	<p>Este artigo nos mostra como que desenvolve uma sepse viral com consequente aumento dos fatores de coagulação</p>

<p>FELÍCIO SAVIOLI; LEONARDO LIMA ROCHA. 2020</p>	<p>Perfil de coagulação em pacientes com Covid-19 grave: o que sabemos até aqui?</p>	<p>Analisar o contexto da revelação do diagnóstico dos pacientes graves com Covid-19.</p>	<p>O impacto da revelação do diagnóstico de pacientes com Covid-19. características da revelação do diagnóstico: os sintomas, o tempo e a relação entre o profissional e o paciente; alteração nos parâmetros de coagulação anormais do paciente.</p>
<p>SIMONE MARTINS NASCIMENTO PIUBELLO, 2021</p>	<p>Perfil Clínico e Fatores Associados ao Óbito de pacientes Covid-19 nos Primeiros Meses da Pandemia.</p>	<p>Compreender a realidade vivida em hospitais públicos.</p>	<p>O artigo relata as características individuais, clínicas e os fatores associados a mortalidade de pacientes com Covid-19.</p>
<p>MÁRCIO MELO; CRISTINA MAGALHÃES DA SILVEIRA, 2020.</p>	<p>Laboratório de Hematologia (teorias, técnicas e atlas).</p>	<p>Oferecer uma abordagem técnica com relação aos procedimentos manuais e automatizados em hematologia.</p>	<p>O livro mostra estruturação das células, importância com relação as alterações das serie vermelha, branca e plaquetária.</p>

6. DISCUSSÃO

De acordo com os resultados encontrados, a literatura apresenta evidências de que o patógeno causador dessa doença afeta diversos sistemas e tecidos do organismo humano (Langer et al., 2020; Boccia et al., 2020; Zhang et al., 2020; Giannis et al., 2020; Miesback & Makris, 2020).

No entanto, uma característica da Covid-19 é que uma proporção de paciente manifesta complicações graves em um pequeno espaço de tempo após a infecção, como síndrome respiratória aguda grave SDRA ou coagulação intravascular disseminada CIVD, sepse seguida por falência de órgãos e morte (Miesback & Makris, 2020; Huang et al., 2020; Yang et al., 2020).

Em soma, diversos estudos demonstram, evidentemente, a relação da Covid-19 com outros parâmetros hematológicos e distúrbios da coagulação, sendo o resultado destes importantes para o prognóstico e melhor decisão acerca de qual medida terapêutica ou profilática o paciente possa ser submetido.

Estes resultados estão diretamente relacionados a um estado de Hipercoagulabilidade, sendo sinais da coagulação intravascular disseminada CIVD, aumentado, dessa forma a propensão para o desenvolvimento de outros distúrbios da coagulação como que podem ser fatais, como EP e trombose venosa profunda (Panigada et al., 2020; Liao et al., 2020; li et al., 2020b; Pourbagheri-Sigarood, 2020; Yuan et al., 2020; Grobler et al., 2020).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, o presente trabalho teve como foco principal avaliar as possíveis alterações decorrentes da infecção pelo novo coronavírus sobre o sistema hematopoiético. Trouxe como ênfase as alterações hematológicas e de coagulopatia desencadeadas pela infecção severa provocada pelo SARS-CoV-2. Que desenvolve uma sepse viral com consequente aumento dos fatores de coagulação, D-dímeros, diminuição de plaquetas e fibrinogênio. Provocando uma Hiper coagulabilidade que evolui para a coagulopatia intravascular disseminada.

Assim, foi possível observar que as diversas alterações no tecido sanguíneo, principalmente na forma grave da covid-19, podem estar intimamente relacionadas ao mau prognóstico e, até mesmo, ser a causa da morte de muitos pacientes.

Também durante esta revisão bibliográfica, foi abordada a eficácia do uso de anticoagulantes, enfatizando a heparina, e suas divergências sobre sua utilização como tratamento anticoagulante em pacientes críticos da covid-19 já que seu uso ainda precisa ser pesquisado mais criteriosamente para que não haja riscos fatais ao ser administrado no paciente, como todos os outros medicamentos que já foram indicados para tratamento desta doença que acometeu tantas vítimas no mundo em tão pouco tempo.

Observa-se que a covid-19 é uma doença desafiadora para todos os profissionais de saúde, que de forma colegiada e incessante vêm trabalhando para responder a diversos questionamentos sobre a infecção e aprimorar a assistência oferecida.

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 se mostrou extremamente complexa diante dos pesquisadores, por isso necessita-se o desenvolvimento de mais estudos e evidências científicas para a doença ser tratada com dinamismo e para que haja a diminuição significativa no número de óbitos e de vítimas da doença.

Até o presente momento, as principais manifestações observadas em relação à coagulação foram aqui descritas e, não houve diferença significativa em relação as diferentes variantes SARS-CoV-2, certamente, um número maior de evidências científicas ainda serão alcançadas, de forma que possamos entender melhor os mecanismos que estão envolvidos nessa patologia tão heterogênea e letal.

8. REFERÊNCIAS

ANDERSEN, K.G., RAMBAUT, A., LIPKIN, W.I. et al. Título: The proximal origin of SARSCoV-2. Nat Med (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9> Ann Intern Med. 2020 Mar 10. doi: 10.7326/M20-0504

BORGES, M., BARROS, G. e NEVES, R. Título: Estado de coagulação em pacientes infectados pelo SarsCoV-2: uma revisão sistemática, 2020.

BRASIL, ministério da saúde. 2020. Título: Coronavírus Brasil-Brasil-2020. Acesso em 11/05/2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.

CARLOS, M M. e FREITAS, P D F S. Título: Estudo de cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. Mossoró-RN, 2007.

GIANNIS, D., ZIOGAS, IA. e GIANNI, P. Título: Distúrbios de coagulação em pacientes infectados por coronavírus: COVID-19, SARS-COV-1, MERS-COV e lições do passado. Goiana, 2020.

GIANNIS, D., ZIOGAS, I. A. e GIANNI, P. Título: Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-COV -1, MERS-COV and lessons from the past. journal of clinical virology, Amsterdam, v 127, n. 104362, p. 1-4, 2020

GUO, YR, Cao, QD, Hong, ZS, Tan YY, Chen SD e Jin, HJ, et al. Título: The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status Mil Med Res. 2020; 7(1):11.

JOHNS, H. Título: Coronavírus Resource center. 2020 Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> A cessado em 23 de abril, 2020.

JUNQUEIRA, P. L., FRANCO, A. C. G., GONÇALVES, M. S. e LYRA, I M. Título: Alterações da coagulação na COVID-19. Bahia BA, 2020.

LEVI M. Título: Covid-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. Blood advances, v. 4; n. 12, p. 2850-2850,2020.

OLIVEIRA, J. R. e PINTO, T. S. Título: Distúrbios de coagulação em pacientes infectados por SARS-COD-2. 2021.

PONTES, L. ET AL. Título: Perfil clínico e fatores associados ao óbito de pacientes COVID-19 nos primeiros meses da pandemia. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem, Curitiba PR, 2021.

ROCHA, L. L. e SAVIOLI, F. Título: Perfil de coagulação em pacientes com COVID-19 grave: o que sabemos até aqui? São Paulo SP, 2021.

SANTOS-SÁNCHEZ, N. F., e SALAS-CORONADO, R. (2020). Título: Origin, structural characteristics, prevention measures, diagnosis and potential drugs to prevent and COVID-19. Medwave, 20(8).

SILVA, P. H. e HASHIMOTO, Y. Título: COAGULAÇÃO: Visão laboratorial da Hemostasia primária e secundária. Rio de Janeiro RJ, REVINTER, 2006.