

CAPÍTULO 13

AValiação do Dímero-D em Pacientes Pós-COVID-19 e Ocorrência de Eventos Tromboembólicos

ANA GABRIELA ALBINO MARINHO¹
SANDRA KOTOVICZ¹
ALISSON LUIZ SILVA²
RAFAEL SARAIVA DE ANDRADE RODRIGUES³

1. Biomédica com Habilitação em Análises Clínicas pelo Centro Universitário Unifacear.
2. Docente – Especialista em Hematologia e Banco de Sangue pela Universidade Positivo.
3. Docente – Doutorado em Ciências da Saúde pela PUC-PR.

Palavras-chave:

Covid-19; SARS-CoV-2; Dímero-D.

INTRODUÇÃO

A Covid-19 (*Coronavirus Disease-19*) é uma doença infectocontagiosa, causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*), um vírus de ácido ribonucléico (RNA) que surgiu no final de 2019, na China, desencadeando uma pandemia, a qual acometeu milhões de pessoas pelo mundo todo. A dinâmica de transmissão mudou ao longo desse período devido ao surgimento de novas variantes e à vacinação. Embora inicialmente a pandemia tenha sido caracterizada por infecções em indivíduos totalmente suscetíveis, as infecções por SARS-CoV-2 entre indivíduos vacinados e as reinfecções entre aqueles previamente infectados se tornaram frequentes (TAN *et al.*, 2023).

Esse vírus apresenta alta infectividade, o que é observado pelas diferentes classificações das variantes existentes, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de interesse (*Variant of Interest*) e preocupação (*Variant of Concern*) (OPAS, 2023), e transmissibilidade. Se tratando de uma doença respiratória, é inicialmente transmitida através de secreções respiratórias e contato direto; todavia, estudos constataram a transmissão do vírus por outras formas (RODRIGUES & NUNES, 2021). Até setembro de 2023, foram registrados 770.085.173 casos e 6.956.173 óbitos mundialmente, sendo 37.717.062 casos e 704.659 óbitos no Brasil (OMS, 2023).

Quanto à fisiopatologia da doença, a entrada do SARS-CoV-2 no organismo depende da proteína *spike* (S), presente no vírus, que se liga principalmente ao receptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) das células, que é amplamente expresso por uma variedade de células humanas, como o principal receptor do vírus (CHEN *et al.*, 2023). Há evidências de que essa ligação pode ser potencializada pela

clivagem da proteína S, realizada pela plasmina, permitindo a fusão da membrana celular e o envelope viral com maior afinidade, facilitando a penetração nas células (XAVIER *et al.*, 2021).

Na fase inicial da doença, com sintomas leves, o indivíduo começa a apresentar alteração nos exames laboratoriais, por exemplo, nos componentes do hemograma. Os linfócitos tendem a apresentar uma diminuição, caracterizando uma linfopenia, em decorrência da menor resposta ao vírus, ao contrário do que encontramos na maioria dos processos virais, pois os linfócitos apresentam em sua membrana plasmática receptores expressos ACE2 para o coronavírus, tornando-se um provável alvo da infecção. Também observa-se leucopenia e alterações nos níveis de ureia, creatinina e citocinas inflamatórias (RODRIGUES & NUNES, 2021). Já em pacientes submetidos a intubação, o vírus infecta as células epiteliais situadas no pulmão, além de ser apto a penetrar no interior de macrófagos e de células dendríticas, ao ponto de manifestar uma condição crítica, caracterizada por diversas alterações (COLARES *et al.*, 2021).

A presença de múltiplos problemas crônicos de saúde tem relação com a patogênese da Covid-19, fato também observado em epidemias prévias por outras espécies de coronavírus ao longo da história. Apesar da evolução clínica não ser clara, estudos têm demonstrado relação direta e importante da faixa etária do paciente e a sua carga de comorbidades, tais como hipertensos, diabéticos, gestantes, com o aumento do risco para a incidência de desfechos clínicos desfavoráveis. Para esses indivíduos, diversos exames são solicitados para acompanhamento da evolução clínica da doença, pois já é de conhecimento que o SARS-CoV-2 pode causar alterações nos

mais diversos parâmetros (NUNES *et al.*, 2021).

Um destes marcadores é o dímero-D, uma molécula formada pela degradação da fibrina reticulada, uma proteína que participa do processo de coagulação, durante o processo de fibrinólise, servindo como um marcador de ativação da coagulação e fibrinólise em vários cenários clínicos, incluindo pacientes pós-Covid-19 (ASAKURA & OGAWA, 2021). Assim, os eventos tromboembólicos causam a elevação nos níveis de dímero-D, pois, quando há uma quantidade exacerbada de coágulos, ocorre a fibrinólise, que é a degradação da fibrina, e a partir desta são geradas as moléculas desse marcador, consequentemente aumentando seus níveis na circulação (BONIFACIO *et al.*, 2021).

Sua detecção e quantificação utilizam o sangue total, plasma ou soro, usando anticorpos monoclonais, que reconhecem um epítipo específico em moléculas de dímero-D reticuladas (JOHNSON *et al.*, 2021). Pacientes gravemente acometidos pela Covid-19 podem apresentar um aumento de dímero-D que pode atingir níveis até 20 vezes maiores que os valores de referência, apresentando, assim, um quadro severo de coagulação intravascular disseminada (SOARES & OLIVEIRA, 2021). Levando em consideração este fator, as medições de dímero-D servem como marcador global de ativação da coagulação e sistemas fibrinolíticos e funcionam como um marcador de forma indireta para a atividade trombótica e posterior trombolítica (JOHNSON *et al.*, 2021).

Várias evidências estão mostrando que, na Covid-19, o primeiro passo para a desestabilização do sistema de coagulação é a lesão do endotélio vascular. Isto porque as células endoteliais contribuem para a preservação da homeostase, por manter a parede do vaso íntegra e o balanço da coagulação e fibrinólise,

através da expressão de inibidores da coagulação e da síntese de enzimas que fazem a degradação dos coágulos formados. O SARS-CoV-2 ativa o processo inflamatório e trombótico e a infecção por ele causada está relacionada ao aumento de citocinas inflamatórias e distúrbios da coagulação, predispondo a formação de trombos. As células mononucleares interagem com as plaquetas ativadas e a cascata da coagulação, ativando as células inflamatórias por meio da ligação da trombina e do fator tecidual com receptores específicos, que são ativados por protease e pela ligação da fibrina ao receptor *Toll-like 4*. A ativação das células inflamatórias resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, que causam o comprometimento das vias normais da coagulação e a interrupção da fibrinólise (SOARES & OLIVEIRA, 2021).

O uso de anticoagulantes tem sido recomendado para reduzir a trombose venosa profunda (TVP) e a carga de microtrombos. Estão sendo administrados principalmente heparina não fracionada (HNF) e heparina de baixo peso molecular (HBPM). Estes dois tipos são muito utilizados no manejo de pacientes com Covid-19 por possuírem, além das propriedades anticoagulantes e antitrombóticas, efeitos anti-inflamatórios, citoprotetivos e antivirais (SOARES & OLIVEIRA, 2021). No entanto, pacientes criticamente doentes com Covid-19 apresentam alto risco de trombose, mesmo tendo recebido trombopprofilaxia farmacológica em dose padrão (GOLIGHER *et al.*, 2022).

O objetivo deste estudo foi verificar o aumento de dímero-D em pacientes pós-Covid-19, caracterizando o possível impacto da elevação dos níveis desse teste.

Monitorar o dímero-D pode ser uma forma de prever o agravamento do quadro clínico e a evolução dos pacientes diagnosticados para

patologias relacionadas à coagulação. Levando em consideração os sinais e sintomas desencadeados pelo SARS-CoV-2, há urgente necessidade de compreender a taxa de manifestações trombóticas associada à coagulopatias, bem como a utilidade clínica do teste de coagulação anormal para prever riscos: (i) sangramento; (ii) trombose; (iii) gravidade da doença.

MÉTODO

Trata-se de uma análise retrospectiva, observacional e longitudinal, utilizando o método de pesquisa descritiva e de caráter quantitativo, através da análise de laudos laboratoriais.

Levantamento bibliográfico

A fundamentação teórica foi realizada em com base em artigos e documentos recuperados online em: (i) *Scientific Electronic Library Online* (SciELO); (ii) *PubMed*; (iii) Organização Mundial da Saúde (OMS); (iv) Ministério da Saúde (MS); (v) Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e (vi) LILACS; publicados entre os anos 2017 a 2023, de autores pertinentes à área.

Dentre os critérios de inclusão estão artigos: (i) publicados na linha temporal estabelecida; (ii) nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola; e (iii) palavras-chave: (a) Covid-19; (b) SARS-CoV-2; (c) dímero-D; (d) eventos tromboembólicos. Já os critérios de exclusão: (i) fora da linha temporal; (ii) em outras línguas estrangeiras; e (iii) incompletos ou resumos.

Local de estudos e coleta de dados

As amostras do presente estudo foram coletadas em um laboratório privado de análises clínicas, localizado no município de Araucária, no estado do Paraná. A coleta de dados foi realizada a partir da análise dos laudos de pacientes que atenderam os critérios de inclusão deste trabalho, sendo incluídos aqueles pacientes que: (i) realizaram exame de dímero-D entre os anos de 2019 e 2021; (ii) que apresentaram a doença de Covid-19; e (iii) em uso ou não de anticoagulante oral profilaticamente. Após a coleta, foi realizada a tabulação dos dados, a análise estatística e a apresentação dos resultados.

Comitê de Ética e Pesquisa

O estudo foi submetido e aprovado pelo CEP, com o parecer 57992422.6.0000.5620.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo, foi realizado o levantamento de 113 prontuários de pacientes que apresentavam dosagem de dímero-D no período selecionado. No **Gráfico 13.1**, são representadas as indicações clínicas dos exames laboratoriais. Para essa pesquisa, foram selecionados somente indivíduos cujo cadastro apresentava a observação “pós-Covid-19”, resultando em 88 prontuários (77,9% do total), já que foram descartados 25 prontuários visto que não atendiam ao objetivo proposto.

Gráfico 13.1 Indicações clínicas dos exames laboratoriais

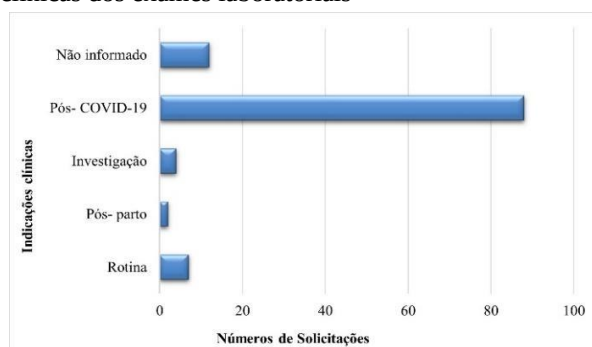
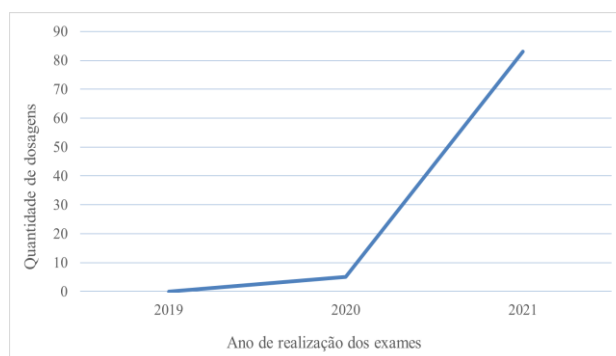


Gráfico 13.2 Prevalência da dosagem de dímero-D entre os anos de 2019 a 2021



A caracterização da amostra populacional pode ser observada na **Tabela 13.1**.

Tabela 13.1 Caracterização da amostra populacional

Características da amostra	Pacientes, n (%)
Idade (Média $\pm$ D.P.)	44.0 $\pm$ 17,04
Sexo	
Masculino	43 (48,9)
Feminino	45 (51,1)
Uso de medicamentos anticoagulantes	
Sim	9 (10,22)
Não	79 (89,77)

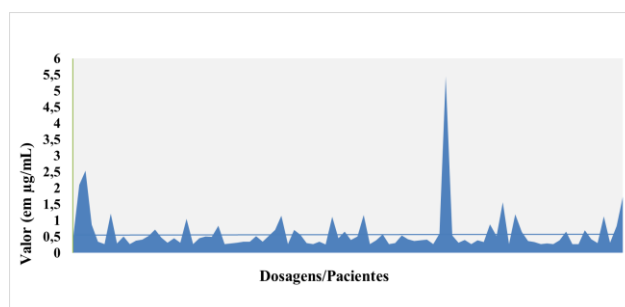
Legenda: D.P. – Desvio Padrão.

Quanto ao dímero-D, nos três últimos anos houve um aumento no número de solicitações do exame deste marcador, como demonstrado no **Gráfico 13.2**. Para melhor caracterizar, nos anos de: (i) 2019, foram realizadas somente duas dosagens de dímero-D no laboratório, nenhuma delas envolvendo pacientes com Covid-19; (ii) 2020, foram 13 dosagens, sendo cinco de pacientes pós-Covid-19; já em (iii) 2021, o laboratório registrou 98 exames de dímero-D, dos quais 83 envolveram pacientes que tiveram a doença. Esses dados corroboram nossa hipótese de que, a partir do momento em

que se tornou conhecida a importância da dosagem do dímero-D como um marcador preditivo de gravidade em pacientes pós-Covid-19, o exame passou a ser amplamente solicitado.

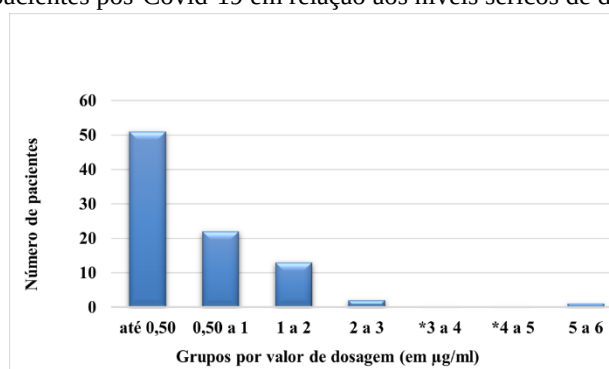
Dos 88 pacientes selecionados na presente pesquisa, 33 tiveram níveis alterados de dímero-D, representando 37,5%, sendo o valor de referência utilizado pelo laboratório de até 0,50 $\mu\text{g/mL}$. Os valores das dosagens de cada paciente estão representados no **Gráfico 13.3**. No **Gráfico 13.4**, os dados estão dispostos conforme grupos de valores de dosagem.

Gráfico 13.3 Nível de dímero-D em pacientes pós-Covid-19



Legenda: Os valores que ultrapassam a linha se encontram acima do valor de referência de dímero-D, que é representado por até 0,50 µg/mL.

Gráfico 13.4 Distribuição dos pacientes pós-Covid-19 em relação aos níveis séricos de dímero-D



Legenda: * Nos pacientes deste estudo, não foram observados esses valores de dosagens.

Apesar das manifestações clínicas e alterações causadas pelo SARS-CoV2 variarem de um indivíduo para outro, alguns exames passaram a ser amplamente solicitados em pacientes que foram acometidos pela doença, a fim de avaliar parâmetros renais, hepáticos ou

até mesmo hematológicos. Foi realizado o levantamento dos exames complementares de todos os pacientes pós-Covid-19 e as principais alterações observadas constam no **Quadro 13.1**.

Quadro 13.1 Alterações em parâmetros bioquímicos e hematológicos

Parâmetros	Alterações patológicas (%)
Creatinina sérica	30% apresentaram resultado superior ao VR
Gama-glutamilttransferase/gama GT	40% apresentaram resultado superior ao VR
Proteína-C-reativa (PCR)	15% apresentaram resultado superior ao VR
Hidroxivitamina D/ 25(OH)D	30% apresentaram resultado inferior ao VR
Lactato desidrogenase (LDH)	25% apresentaram resultado superior ao VR
Transaminase oxalacética/ TGO/ AST	25% apresentaram resultado superior ao VR
Transaminase pirúvica/ TGP/ ALT	42% apresentaram resultado superior ao VR
Leucocitose	7% dos pacientes
Tempo de atividade da protrombina (TAP) e Tempo de tromboplastina parcial ativada (KPTT)	Apenas 20% dos pacientes realizaram os exames referentes ao coagulograma. Destes, todos apresentaram resultados dentro dos valores de referência, portanto, não houve alterações significativas envolvendo estes parâmetros.

Fibrinogênio	40% apresentaram resultado superior ao VR
--------------	---

Legenda: V.R. – Valores de Referência.

Em relação ao uso de medicamentos, nove pacientes relataram fazer uso de anticoagulantes, que são fármacos que inibem ou antagonizam a formação de coágulos, e são utilizados para recuperar a homeostasia na coagulação

(BATISTA & ROCHA, 2021). Foi observada, em nosso estudo, a administração de três princípios ativos anticoagulantes, que são caracterizados no **Quadro 13.2**.

Quadro 13.2 Anticoagulantes administrados

Anticoagulante	Características
Heparina	A terapia anticoagulante com heparina de baixo peso molecular (HBPM) é a mais recomendada, considerando suas propriedades anti-inflamatórias, sendo benéfica nas infecções pelo SARS-CoV-2, onde as citocinas pró-inflamatórias estão significativamente elevadas, além de uma evolução com <u>melhor prognóstico e diminuição da mortalidade mediante seu uso.</u>
Rivaroxabana	De uso oral, é indicada para prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes adultos, agindo como inibidor direto do fator Xa da coagulação.
Varfarina sódica	De uso oral, é o principal fármaco da classe dos anticoagulantes, sendo indicada para o tratamento da trombose venosa profunda. Age na inibição dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, tendo como um ponto positivo a possibilidade de ajuste de dose por meio de variações do fator VII. Em contrapartida, é inviabilizada a sua utilização durante a Covid-19, visto que, após a administração oral, seu início de ação somente se verifica de 24 a 72 horas após a ingestão.

Fonte: Adaptado de UNIÃO QUÍMICA, 2017; BATSCHAUHER & JOVITA, 2021; BATISTA & ROCHA, 2021.

Dentre as diversas descobertas científicas que ocorreram durante a pandemia de Covid-19, ficou evidenciada a importância da aplicação de ferramentas analíticas que propiciam uma conduta mais ágil e adequada, frente às múltiplas facetas clínicas que a doença pode apresentar em seu percurso. O aumento acentuado nas solicitações de dímero-D revela o impacto provocado pelo período pandêmico, expresso por 98% das dosagens desse marcador sendo realizadas durante o período de pandemia de Covid-19 e apenas 2% anteriormente ao surgimento da doença. O dímero-D passou, então, a ser uma ferramenta extremamente útil para o acompanhamento dos pacientes, principalmente dentro do ambiente hospitalar, possibilitando, assim, uma rápida intervenção pelo corpo clínico.

Comparando os resultados obtidos em nossa pesquisa com achados da literatura, podemos

encontrar diversos autores, com destaque para Gabbai-Armelin *et al.* (2021), que evidenciam que pacientes gravemente acometidos por Covid-19 tendem a apresentar níveis séricos pronunciadamente mais elevados de dímero-D em comparação com pacientes menos graves acometidos pela mesma doença. Há estudos que apontam que os níveis do dímero-D nos indivíduos sobreviventes e não sobreviventes apresentam diferença significativa. Dentre eles, a pesquisa conduzida por Zhou *et al.* (2020) observa as mudanças ao longo dos dias de internação durante a Covid-19, relacionando-as aos níveis de concentração do dímero-D. Este encontra-se mais elevado em indivíduos não sobreviventes em comparação aos sobreviventes, e as diferenças foram significativas para todos os dias observados após o início da doença. Portanto, elevados níveis de dímero-D, associados a outros fatores na admissão, podem

predizer uma maior chance de mortalidade. Dessa forma, o dímero-D tem demonstrado ser um importante marcador sorológico (ZHOU *et al.*, 2020).

Os resultados obtidos em nossa pesquisa indicam um número significativo de pacientes que apresentavam níveis de dímero-D superiores aos valores de referência (37,5%). Por não se tratar de um local que realize rotineiramente atendimentos de urgência/emergência, foi observado que a solicitação de dímero-D se tornou padrão até para pacientes não críticos, o que demonstra sua importância enquanto marcador de acompanhamento, visando até mesmo os pacientes assintomáticos. Além disso, há inúmeros relatos da síndrome pós-Covid ou Covid-longa, termo usado para representar aqueles pacientes que se recuperaram da Covid-19, que ainda denotam efeitos duradouros da infecção, ou manifestam os sintomas usuais durante mais tempo que o esperado (FIGUEIREDO *et al.*, 2021).

O maior número de solicitações ficou entre os pacientes do sexo feminino, com um total de: (i) 45 dosagens (51,14%); seguido por (ii) 43 solicitações para o sexo masculino (48,86%). O estudo de Chen *et al.* (2020) demonstrou que, embora homens e mulheres tenham semelhante suscetibilidade para contrair o vírus, os homens parecem ter maior propensão a desenvolver formas graves da doença e apresentam taxa de mortalidade superior à das mulheres acometidas pela Covid-19. Além do dímero-D, vários outros marcadores foram amplamente empregados para monitorar e avaliar a progressão clínica dos pacientes acometidos pela doença, bem como a possibilidade do desenvolvimento de protocolos terapêuticos, sendo eles de cunho: (i) hematológicos; (ii) bioquímicos, como: (a) marcadores renais; (b)

hepáticos; e (c) níveis séricos vitamínicos; e (d) marcadores da coagulação. Achados científicos evidenciam que, em muitos pacientes com Covid-19, uma tempestade de citocinas é desencadeada, ocasionando uma reação imune exacerbada, que caracteriza essas alterações (GRIFONI *et al.*, 2021). Quanto aos marcadores bioquímicos para Covid-19, constam alterações notórias na dosagem de: (i) proteína C reativa; (ii) aspartato transaminase (AST); (iii) alanina aminotransferase (ALT); (iv) lactato desidrogenase e (v) vitamina D, tanto em nosso estudo, como citado na literatura (BAIRWA *et al.*, 2021).

Sobre os indicadores da coagulação, nossos resultados corroboram os artigos científicos, que apontam uma tendência associativa nos altos níveis de dímero-D e fibrinogênio observados em pacientes pós-Covid-19 (SALEH *et al.*, 2021), nos quais ambos marcadores possuíram aumentos significativos. Podemos observar, principalmente naqueles mais críticos, alterações nos níveis de dímero-D, pois a codificação de algumas proteínas que não são estruturais pelo RNA+ do vírus podem danificar a estrutura eritrocitária, o que, consequentemente, estimula a coagulação intravascular disseminada (CIVD). Além do mais, a infecção pelo SARS-CoV-2 causa uma disfunção endotelial, ocasionando a produção excessiva da geração de trombina, com decorrente redução da fibrinólise, propiciando uma hipercoagulabilidade, cujo extravio da ligação do ferro, explica, relativamente, o início da queda da saturação de oxigênio (OLIVEIRA JUNIOR & LOURENÇO, 2020). Apresenta-se associado ao prognóstico e à mortalidade dos pacientes, sendo que níveis mais altos podem prever a gravidade da doença (SALEH *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

De início abrupto, a pandemia de Covid-19 marcará para sempre a história e, dentre os capítulos que poderão ser contados, certamente o desenvolvimento de exames de diagnóstico e vacinas terá destaque. Sem sombra de dúvidas, o acompanhamento laboratorial foi responsável por minimizar os números de óbitos e complicações relacionadas ao vírus SARS-CoV-2.

O conhecimento contínuo sobre a fisiopatologia da doença possibilitou o emprego de diversos testes, dentre eles o de dímero-D, os quais demonstraram ser ferramenta de extrema importância para o monitoramento dos pacientes, não só no ambiente hospitalar, mas também no acompanhamento de pacientes assintomáticos.

Muito se tem discutido sobre a importância de compreender os mecanismos causadores de doenças infecciosas, crônico-degenerativas e genéticas, bem como as abordagens diagnósticas e terapêuticas em doenças humanas, além da investigação de biomarcadores para elas. Todas essas práticas delimitam a atuação do biomédico, que atua como agente transformador da realidade em benefício da coletividade.

A partir dos resultados desta pesquisa, em comparação com autores do meio científico, conclui-se que o dímero-D é um teste altamente sensível e específico, ou seja, as pequenas ampliações do seu valor de referência são indicativos de alterações coagulativas. Quanto à sua especificidade, durante a pandemia de Covid-19, período em que os médicos reconheceram a importância desse marcador, se tornando um exame amplamente solicitado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASAKURA, H. & OGAWA, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Hematology*, v. 113, p. 45, 2021. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y.
- BAIRWA, M. *et al.* Hematological profile and biochemical markers of COVID19 non-survivors: a retrospective analysis. *Clinical Epidemiology and Global Health*, v. 11, 2021. doi: 10.1016/j.cegh.2021.100770.
- BATISTA, L.A. & ROCHA, H. COVID-19, thrombotic complications and anticoagulant drugs: an overview and pharmacological perspectives. *Holos*, v. 37, p. 33, 2021. doi: 10.15628/holos.2021.11808.
- BATSCHAUHER, A.P.B. & JOVITA, H.W. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 52, p. 138, 2021. doi: 10.21877/2448-3877.20200008.
- BONIFACIO, V.F. *et al.* Dímero-D: um marcador da gravidade do COVID-19. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 35, p. 33, 2021.
- CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, v. 395, e10223, p. 507, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- CHEN, Y. *et al.* Broadly neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Nature Reviews IMMunology*, v. 23, p. 189, 2023. doi: 10.1038/s41577-022-00784-3.
- COLARES, B.C. *et al.* Desordem dos eventos trombóticos ocasionados pela resposta imune na COVID-19. In: KERR, H.K.A. *et al.*, organizadores. *Diversidade científica na biomedicina*. Belo Horizonte: Poisson, 2021. doi: 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP-1.
- FIGUEIREDO, B.Q. *et al.* Mapeamento da COVID longa em pacientes assistidos pela USF Itamarati e previamente infectados por SARS-CoV-2. *Research, Society and Development*, v. 10, 2021. doi: 10.33448/rsd-v10i15.23536
- GABBAI-ARMELIN, P.R. *et al.* COVID-19 (SARS-CoV-2) infection and thrombotic conditions: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 51, 2021. doi: 10.1111/eci.13559.
- GOLIGHER, E.C. *et al.* Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, v. 385, p. 777, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2103417.
- GRIFONI, E. *et al.* Interleukin-6 added to CALL score better predicts the prognosis of COVID-19 patients. *Internal Medicine Journal*, v. 51, p. 146, 2021. doi: 10.1111/imj.14974.
- JOHNSON, E.D. *et al.* The D-dimer assay. *American Journal of Hematology*, v. 94, p. 833, 2021. doi: 10.1002/ajh.25482.
- NUNES, B.P. *et al.* Multimorbidity and population at risk for severe COVID-19 in the Brazilian Longitudinal Study of Aging. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, 2021. doi: 10.1590/0102-311X00129620.
- OLIVEIRA JUNIOR, R.B. & LOURENÇO, P.M. Alterações laboratoriais e a COVID-19. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 52, p. 198, 2020. doi: 10.21877/2448-3877.20200013.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. Painel sobre o Coronavírus. OMS, 2023. Disponível em: covid19.who.int. Acesso em: 2 out. 2023.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE - OPAS. Triagem e identificação de VOC ou VOI. OPAS, 2023. Disponível em: paho.org. Acesso em: 2 out. 2023.
- RODRIGUES, B.A. & NUNES, C. COVID-19 e tromboembolismo pulmonar. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis*, v. 5, p. 62, 2021.
- SALEH, M. *et al.* Changes in hematological, clinical and laboratory parameters for children with COVID-19: single-center experience. *Journal of Blood Medicine*, v. 12, p. 819, 2021. doi: 10.2147/JBM.S321372.
- SOARES, T. & OLIVEIRA, J.R. Distúrbios de coagulação em pacientes infectados por SARS-CoV-2. *Revista News Lab*, n. 163, p. 18, 2021.
- TAN, S. *et al.* Infectiousness of SARS-CoV-2 breakthrough infections and reinfections during the Omicron wave. *Nature Medicine*, v. 29, p. 358, 2023. doi: 10.1038/s41591-022-02138-x.
- UNIÃO QUÍMICA. Bula do anticoagulante varfarina sódica. 2017.
- XAVIER, J.A.D. *et al.* Epidemiologia, fisiopatologia e complicações da COVID-19: uma revisão da literatura. *Journal of Infection Control*, v. 9, p. 181, 2021.
- ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, v. 395, e1022, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.