



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA - UFDPAr**  
**COORDENAÇÃO DE BIOMEDICINA**  
**BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

**LARA EMILY LEAL TELES**

**A HIPERCOAGULABILIDADE EM PACIENTES COM COVID-19: MECANISMOS E  
INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL**

**PARNAÍBA - PI**  
**2025**

**LARA EMILY LEAL TELES**

**A HIPERCOAGULABILIDADE EM PACIENTES COM COVID-19: MECANISMOS E  
INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação de Biomedicina, da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Giovanny Rebouças Pinto

**PARNAÍBA - PI**

**2025**

FICHA CATALOGRÁFICA  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

N269h Teles, Lara Emily Leal

A hipercoagulabilidade em pacientes com COVID-19: mecanismos e investigação laboratorial [recurso eletrônico] / Lara Emily Leal Teles. – 2025.

31 f.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2025.

Orientação: Prof. Dr. Giovanny Rebouças Pinto.

1. Biomarcadores. 2. COVID-19. 3. Hipercoagulabilidade. 4. Trombose. I. Título.

CDD: 616.4

**LARA EMILY LEAL TELES**


**A HIPERCOAGULABILIDADE EM PACIENTES COM COVID-19: MECANISMOS E  
INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação de Biomedicina, da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Giovanny Rebouças Pinto


Aprovado em 07 de julho de 2025.

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
 **GIOVANNY REBOUCAS PINTO**  
Data: 23/07/2025 18:30:27-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


---

**Prof. Dr. Giovanny Rebouças Pinto (Presidente)**

Documento assinado digitalmente  
 **FRANCE KEIKO NASCIMENTO YOSHIOKA**  
Data: 23/07/2025 18:35:24-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. France Keiko Nascimento Yoshioka (Membro)**

Documento assinado digitalmente  
 **HIANNY FERREIRA FERNANDES**  
Data: 23/07/2025 22:16:24-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Ms. Hianny Ferreira Fernandes (Membro)**

**PARNAÍBA - PI**

**2025**

Às vidas que foram ceifadas, vítimas não só de um vírus, mas de negligência à ciência. Que sua ausência nos lembre da importância do compromisso com a verdade científica.

## **AGRADECIMENTOS**

Minha caminhada até esse momento não foi solitária, pelo contrário, muitas pessoas queridas fizeram de alguma forma parte da minha trajetória acadêmica. E por isso, sou profundamente grata.

Agradeço primeiramente e principalmente aos meus pais, Antonia e José, que me ensinaram o que é o amor e com ele dedicaram-se a cuidar de mim e do meu futuro. Gratidão por me incentivarem a traçar minha vida fundada nos estudos, me fazendo desfrutar dos benefícios do privilégio que não os foi concedido. Agradeço também aos meus outros familiares que sempre me apoiaram, em especial meus irmãos, minha “dinda” Assunção, minha prima e irmã Luciana, minha vovó Lourdes e vovó Magnólia (mesmo que você já não se recorde mais de mim, vózinha, eu me recordo de todo o incentivo que recebi durante minha vida). Vocês são minha base.

Agradeço ao meu namorado, Wendell Moreira, por me acompanhar desde o terceiro período, oferecendo amor, paciência, cuidado e encorajamento em todos os momentos. Sua companhia foi essencial nessa jornada, obrigada por ser meu porto seguro dos momentos calmos aos turbulentos.

Ao meu grupinho das noites estudando e dos dias de risadas e brincadeiras, Benedito Alves, Bianca Dourado e Karoliny Chaves, obrigada por compartilharem essa caminhada comigo, dividindo desafios e também muita parceria vocês fizeram essa jornada mais leve. Às amigas que estão comigo desde a infância e adolescência, Alana Lira, Ailin Braz, Beatrice Durval e Neyara Carvalho, mesmo que distantes em alguns momentos, obrigada por acreditarem em mim sempre. Ao grupo de amigos que também conheci na faculdade, mas que de alguma forma seguiram caminhos diferentes, Artur Brito, Gabriela Marta, Lara Albuquerque e Soraia Ximenes, meus sinceros agradecimentos pela amizade, sinto saudade de vocês! Aos meus amigos das noites de jogos e conversas, obrigada por também deixarem esse caminho mais leve. Um agradecimento especial ao meu amigo Pedro Felipe que além de ser companheiro nos jogos me ouviu treinar para provas e apresentações como se fosse meu aluno, mesmo não sendo da mesma área.

Aos meus professores e supervisores queridos, obrigada por contribuírem para minha formação e serem fonte de inspiração e conhecimento. Em especial, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Giovanny Pinto, por me guiar no desenvolvimento deste trabalho

com paciência e dedicação, sua orientação foi essencial para a finalização dessa grande etapa da minha vida.

*"As ideias são muito mais selvagens do  
que as memórias, que desejam e procuram  
maneiras de criar raízes."*

(V.E. Schwab)



## RESUMO

A COVID-19, causada pela infecção pelo vírus SARS-CoV-2, ficou amplamente conhecida por causar manifestações respiratórias. Entretanto, evidências científicas apresentam a doença com um perfil de infecção sistêmica, em que expressões tromboembólicas, ocasionadas pelo fenômeno de hipercoagulabilidade, podem se desenvolver em casos mais graves da infecção. Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que teve como objetivo principal analisar os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipercoagulabilidade associada na COVID-19 e apresentar sobre a investigação laboratorial associada. O estudo foi elaborado através de uma busca por publicações indexadas na base de dados PubMed, entre o período de 2020 a 2025, aplicando descritores correspondentes e operadores booleanos. Após a triagem dos 257 trabalhos resultantes, 31 foram selecionados conforme critérios de elegibilidade. Os resultados evidenciaram que a COVID-19 induz disfunção endotelial, ativação plaquetária, aumento de citocinas pró-inflamatórias e desregulação da hemostasia, refletindo em elevação de biomarcadores como dímero-D, fibrinogênio, proteína C reativa, fator de von Willebrand e interleucina-6. Os achados reforçam que a Coagulopatia Associada à COVID-19 é uma apresentação distinta de hipercoagulabilidade, que exige um monitoramento laboratorial específico e constante. Dessa forma, compreender os mecanismos da fisiopatologia da hipercoagulabilidade e sua investigação laboratorial é fundamental para a prevenção de complicações tromboembólicas e melhoria dos desfechos clínicos de pacientes com COVID-19.

**Palavras-chave:** hipercoagulabilidade, COVID-19, biomarcadores, trombose.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Fases da patogênese da COVID-19 ..... 11

Figura 2 – Fluxograma da seleção de estudos ..... 14

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>CAC</b>	Coagulopatia Associada à COVID-19
<b>CEs</b>	Células endoteliais
<b>CID</b>	Coagulação Intravascular Disseminada
<b>ECA-2</b>	Enzima Conversora de Angiotensina 2
<b>FvW</b>	Fator de von Willebrand
<b>IL-6</b>	Interleucina-6
<b>ISTH</b>	Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia
<b>PAI-1</b>	Inibidor do Ativador de Plasminogênio-1
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>SARS-CoV-2</b>	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
<b>SDRA</b>	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
<b>TP</b>	Tempo de Protrombina
<b>t-PA</b>	Ativador do Plasminogênio Tecidual
<b>TTPa</b>	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1.1 Objetivo geral .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.1 Objetivos específicos.....</b>	<b>9</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>10</b>
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>14</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>21</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A doença COVID-19, que em seu primórdio foi reconhecida como “novo coronavírus”, é uma infecção respiratória causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), sendo inicialmente reconhecida no final de 2019, na China. A principal característica da infecção por SARS-CoV-2 é o acometimento pulmonar grave, causando uma disfunção, que, dependendo da sua gravidade, pode progredir para uma Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). A doença tem como patogênese a invasão desse vírus às células epiteliais do trato inferior do sistema respiratório e a própria reação imunológica do hospedeiro em resposta ao patógeno (Orsi et al., 2020).

Apesar da COVID-19 ser majoritariamente uma manifestação de infecção do trato respiratório, evidências demonstram que a doença é sistêmica, podendo envolver também os sistemas cardiovascular, hematopoiético, neurológico, imunológico e outros (De Azevedo, 2022). Dessa forma, a COVID-19 é frequentemente associada aos distúrbios de hemostasia, constantemente denominados de coagulopatia, apesar de a maioria, se não todos os aspectos de hemostasia estarem afetados na infecção. Esses distúrbios aumentam o risco de complicações tromboembólicas. Por isso, a COVID-19 é observada não só como uma síndrome respiratória que acomete apenas suas vias, mas também como doença sistêmica com tendência trombótica (Hardy et al., 2020).

O comportamento inflamatório exacerbado, decorrente da fisiopatologia da infecção, em conjunto com a resposta das vias de coagulação, provocam uma reação ímpar, denominada tromboinflamação. Nesse sentido, o vírus não possui efeitos pró-trombóticos inatos, os distúrbios hemostáticos são uma consequência da profunda resposta hiperinflamatória, endoteliopatia e os produtos desses fenômenos. Com isso, os biomarcadores de inflamação e coagulação observados reproduzem o estado de hipercoagulabilidade e os eventos tromboembólicos associados em doenças infecciosas como o COVID-19 (Bahraini; Dorgalaleh, 2022).

Apesar de essa coagulopatia se apresentar de forma semelhante à observada na Coagulação Intravascular Disseminada (CID), que ocorre em infecções graves, os casos de COVID-19 não podem ser todos classificados como CID de acordo com o score da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), uma vez que existem

distinções nas características laboratoriais observadas na COVID-19, como dímero-D alto e trombocitopenia leve. Essa diferença pode ser particularmente notável em fases iniciais da doença, e apresentações mais características da CID podem ser observadas em estágios posteriores (Franchini *et al.*, 2020). Contagens plaquetárias diminuídas, prolongamento menor do Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) e níveis séricos elevados de dímero-D e fibrinogênio caracterizam a coagulopatia associada à COVID-19 (Mohseni Afshar *et al.*, 2023).

Diante da visão da infecção por SARS-CoV-2 apresentar um risco não apenas como doença respiratória, mas também como doença sistêmica, compreender os mecanismos que envolvem à Coagulopatia Associada à COVID-19 (CAC) torna-se essencial não apenas para o entendimento da fisiopatologia da doença, mas também para o melhor manejo clínico de pacientes. Dessa forma, esta revisão integrativa da literatura propõe-se a agrupar, analisar e discutir os principais achados científicos acerca da CAC, com foco em seus mecanismos e investigação laboratorial.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 Objetivo geral**

Esse trabalho tem como objetivo geral analisar e descrever, por meio de uma revisão integrativa de literatura, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipercoagulabilidade associada à infecção por SARS-CoV-2, com ênfase no comportamento pró-trombótico na COVID-19 e nos métodos laboratoriais utilizados para sua investigação.

### **1.2.1 Objetivos específicos**

- Identificar os principais mecanismos fisiopatológicos relacionados à resposta inflamatória e às alterações na coagulação induzidas pelo SARS-CoV-2;
- Descrever os achados laboratoriais característicos da Coagulopatia Associada à COVID-19.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

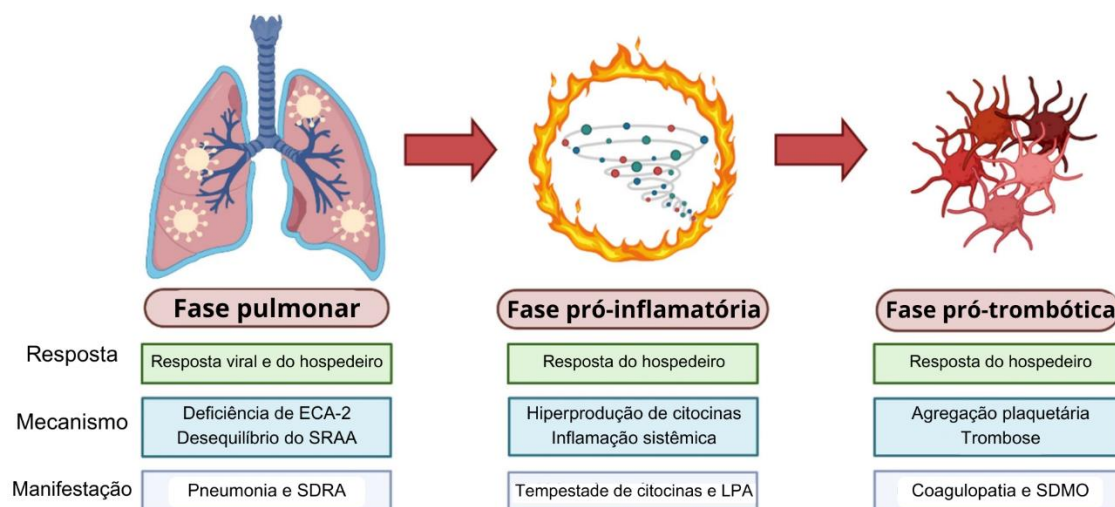
A COVID-19 apresentando um amplo espectro de apresentações clínicas, variando desde casos assintomáticos até quadros graves, como SDRA e falência de múltiplos órgãos. No entanto, tornou-se cada vez mais evidente que, além do comprometimento respiratório, pacientes com formas graves da doença frequentemente apresentavam anormalidades na coagulação, caracterizadas por eventos trombóticos e alterações nos parâmetros tradicionais de hemostasia (Obeagu; Obeagu, 2024).

Inicialmente o SARS-CoV-2 infecta as nossas células por meio de receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), dos alvéolos pulmonares (Araújo & Moraes, 2020). Essa infecção utiliza de mecanismos como a disfunção endotelial, descrita na tríade de Virchow, como fator que desencadeia o quadro de hipercoagulabilidade reconhecido na doença COVID-19. A afinidade do SARS-CoV-2 pela ECA-2 desencadeia uma cascata de eventos, incitando lesão endotelial e perturbando a homeostase vascular. Essa lesão provoca aumento da liberação do fator de von Willebrand (FvW), ativação de vias pró-trombóticas e prejudica o processo de fibrinólise; isso transparece em uma resposta inflamatória exacerbada e o estado de hipercoagulabilidade (Obeagu; Tukur; Akaba, 2024).

Essa interação leva à deficiência de ECA-2, pois o receptor é internalizado e degradado ou reciclado de volta à membrana plasmática. Esta deficiência causa um desequilíbrio no sistema renina-angiotensina, aumentando a disponibilidade de angiotensina II, que hiperativa o receptor AT1R3, o que pode levar a vasoconstrição, inflamação, fibrose e trombose. A ativação do sistema imune inato ocorre por meio do reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos e padrões moleculares associados a danos; com isso as células-alvo infectadas e linfócitos respondem à infecção por SARS-CoV-2 com superprodução de citocinas pró-inflamatórias. No estágio final da COVID-19, ocorre agregação plaquetária generalizada e trombose, resultando em coagulopatia e falência de múltiplos órgãos. Esses processos podem ser descritos como fases da infecção, apresentando manifestações clínicas como pneumonia, SDRA, lesão pulmonar aguda e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (Figura 1) (Lee; Choi, 2021).



**Figura 1 – Fases da patogênese da COVID-19**



Modelo de patogênese da COVID-19 descrevendo as três fases da patogênese da COVID-19: pulmonar, pró-inflamatória e pró-trombótica. Fonte: Adaptado de Lee; Choi, 2021.

Estas citocinas, liberadas em decorrência da resposta antigênica, são estimuladas pela síntese de Interleucina-6 (IL-6), gerando, sequencialmente, aumento dos níveis séricos de Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (Vale *et al.*, 2021). Outros fatores causais da hipercoagulabilidade ainda podem ser identificados, como o aumento da produção de moléculas de adesão capazes de induzir inflamação vascular e ativação endotelial, estimulação das vias do complemento, produção excessiva de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) e aumento da ativação plaquetária (Allegra *et al.*, 2020).

Visto que a infecção por SARS-CoV-2 causa um espectro de anormalidades, principalmente nos níveis séricos de proteínas associadas a cascata da coagulação, alterações em diversos marcadores podem ser observadas. Além dos testes convencionais de coagulação, diversos biomarcadores possuem potencial para avaliar o risco de trombose. Dentre os principais testes observados, níveis de dímero-D estão constantemente aumentados em pacientes hospitalizados, altos valores de Proteína C Reativa (PCR), IL-6, fibrinogênio, FvW e outros biomarcadores e alterações podem ser encontrados em pacientes com a infecção (Gorog *et al.*, 2022).

A disfunção endotelial observada, somada com a cascata da coagulação desregulada e fatores externos, sendo o caso da imobilização dos pacientes em estado grave,

contribuem para a incidência aumentada de manifestações como o tromboembolismo venoso. Embora os pacientes admitidos em tratamento intensivo tenham uma série de fatores de risco adquiridos, incluindo ventilação mecânica, períodos prolongados de imobilidade e inserção de cateter venoso, a adição de infecção por COVID-19 excede o risco trombótico que é visto em outras doenças virais respiratórias. Por isso, pacientes com fatores que predispõem o tromboembolismo venoso, como pacientes com idade avançada, PCR, dímeros D e fibrinogênio aumentados na admissão devem ser monitorados rigorosamente, visto que a junção dos fatores citados aumenta o risco de prognósticos ruins (Shaw et al., 2021).

Com a gravidade das consequências do estado de hipercoagulabilidade das infecções mais graves por SARS-CoV-2, estratégias utilizando anticoagulantes começaram a ser exploradas, a fim de diminuir os riscos de complicações trombóticas. Dado o alto risco de trombose em pacientes com COVID-19, a orientação provisória da ISTH recomendou a profilaxia de trombose com terapia com heparina em todos os pacientes hospitalizados com COVID-19 que não tinham contraindicações para terapia antitrombótica (Gu et al., 2021). Algumas abordagens de anticoagulação personalizadas surgiram como componentes cruciais no tratamento de coagulopatias associadas à COVID-19: a anticoagulação profilática com heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada é recomendada particularmente aqueles com risco aumentado de eventos tromboembólicos. O uso de terapia anticoagulante oral direta também é feito, uma vez que esse tipo de terapêutica necessita de monitoramento mínimo, bom planejamento de alta e tratamento ambulatorial (Karim et al., 2021; Shaw et al., 2021).

### 3. METODOLOGIA

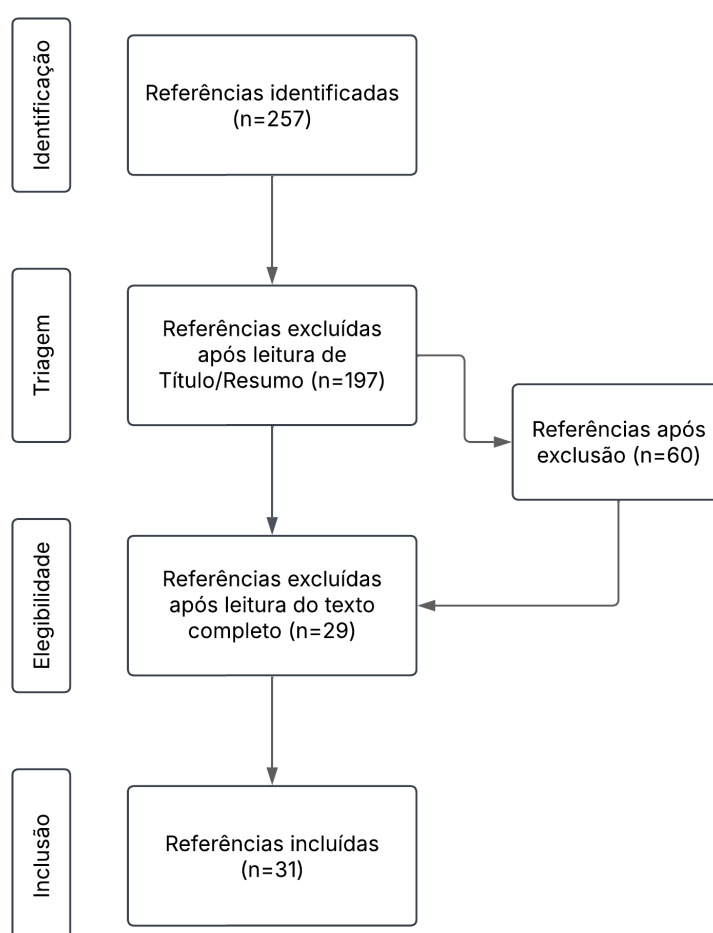
Para o presente estudo, utilizando o método de revisão integrativa proposto por Whitemore e Knafl (2005), foi realizada uma busca bibliográfica na base de dados PubMed. Foram utilizados termos de pesquisa específicos desmembrados da pergunta norteadora “Quais são os mecanismos subjacentes à hipercoagulabilidade em pacientes com COVID-19 e como é dada a investigação laboratorial?”. Para uma busca mais refinada, os descritores utilizados foram em inglês, sendo estes: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “2019 nCoV”, “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2”, “Blood Coagulation Disorders”, “Hypercoagulability”, “Thrombophilia”, “Biomarkers”, “Biological Markers” e “Clinical Markers”. Operadores booleanos foram usados entre os descritores, aqueles que conferem o mesmo termo principal, como COVID-19, hipercoagulabilidade e biomarcadores, tiveram o termo “OR” utilizado entre eles, e entre esses blocos de descritores foi utilizado o operador “AND”.

A combinação dos descritores e filtros resultou em 257 publicações, sem duplicatas. Como critérios de restrição, os filtros de linguagem e ano de publicação foram utilizados na própria base, sendo incluídos estudos nas línguas português e inglês publicados nos últimos 5 anos (2020-2025). Inicialmente, o título e resumo dos textos foram analisados com o objetivo de identificar os potencialmente relevantes para a análise detalhada. Quando elegíveis, os textos completos foram captados para a revisão. Foram incluídos estudos primários que contemplaram a temática norteadora, nas línguas mencionadas e seguindo o intervalo de tempo definido. Foram excluídos estudos secundários: revisões, meta-análises e editoriais; além de estudos que tangenciam o tema proposto e em que os resultados são potencialmente imprecisos ou que os resultados não representem valor preditivo.

#### 4. RESULTADOS

Das 257 referências resultantes da busca na base de dados, após a triagem resultaram 60 estudos que passaram por critérios de elegibilidade na leitura do texto completo, resultando em 31 artigos incluídos na presente revisão (Figura 2). Na discussão, foram reunidos os principais achados a caracterização da hipercoagulabilidade associada à COVID-19, com enfoque nos mecanismos fisiopatológicos que a envolvem e como é a análise laboratorial acerca desse tópico. Os resultados dos estudos foram analisados e comparados para realizar o objetivo desse trabalho, ou seja, apontar os mecanismos que envolvem o fenômeno de hipercoagulabilidade na infecção por SARS-CoV-2 e relacioná-los com a investigação laboratorial em pacientes com COVID-19.

**Figura 2 – Fluxograma da seleção de estudos**



Fonte: Elaboração própria, 2025.

## 5. DISCUSSÃO

A COVID-19, infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2, emergiu como uma preocupação séria de saúde pública, sendo frequentemente associada a SDRA (Milić *et al.*, 2023). Entretanto, além do envolvimento do sistema respiratório, essa infecção induz alterações de forma sistêmica, apresentando-as significativamente na coagulação sanguínea, favorecendo seu desequilíbrio e apresentando o fenômeno da hipercoagulabilidade. Como resultado da forte reação inflamatória sistêmica, esse fenômeno predispõe eventos tromboembólicos (Petito *et al.*, 2021).

A hipercoagulabilidade e as complicações tromboembólicas são características patológicas importantes da infecção por SARS-CoV-2 sendo observadas como perturbações da coagulação particularmente mais altas na forma mais grave da doença (Hottz *et al.*, 2022). Isso ocorre como resultado da ativação da cascata da coagulação devido ao dano endotelial provocado pela interação viral. Quando essa inflamação ocorre, mais coagulação consequentemente é induzida, exacerbando o problema, uma vez que trombose e inflamação interferem entre si, gerando um processo denominado imunotrombose ou tromboinflamação (Enochs *et al.*, 2024). Como exemplo da ativação aumentada dos produtos da cascata de coagulação, o aumento dos níveis de Fator VIII é pronunciado em pacientes com COVID, principalmente nos gravemente enfermos, sendo identificado como um fator de risco para eventos trombóticos (Marchetti *et al.*, 2022).

A disfunção e dano endotelial desempenham um papel crucial na coagulopatia associada à COVID-19. O vírus SARS-CoV-2 utiliza da ECA-2 como principal receptor para a entrada viral nas células do hospedeiro (Mariappan *et al.*, 2022). A endoteliopatia é mediada tanto pela infecção direta às células endoteliais (CEs) por intermédio da ECA-2, quanto por meio da ativação das CEs por citocinas. Esse dano endotelial mediado pelas citocinas e pelo tropismo do SARS-CoV-2 com as CEs via ECA-2 é resultado de uma resposta inflamatória sustentada ao vírus, o que caracteriza a “tempestade de citocinas”. Citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-1 $\beta$  desempenham papel central nesse processo, induzindo a expressão de fator tecidual, tanto nas CEs como nos monócitos (Cugno *et al.*, 2021).

Dessa forma, as CEs ativadas liberam diversos biomarcadores. As selectinas são uma família de glicoproteínas (P-selectina, E-selectina e L-selectina) que atuam como

receptores de adesão, permitindo o início do recrutamento de leucócitos para os locais de inflamação e lesão tecidual. Estudos evidenciam que os níveis dessa família são encontrados significativamente elevados em pacientes com COVID-19 grave, correlacionando-se ao estado de hipercoagulabilidade (Cugno *et al.*, 2021; Manne *et al.*, 2020; Petito *et al.*, 2021; Pius-Sadowska *et al.*, 2023; Watany *et al.*, 2022). Segundo Watany *et al.* (2022), ao ser comparado o valor de predição desses marcadores, a E-selectina demonstrou desempenho clínico superior como biomarcador de imunotrombose em relação à P-selectina, mais comumente estudada.

O FvW é amplamente considerado um marcador de dano endotelial e adesão plaquetária. O estudo realizado por Cugno *et al.* (2021), com 148 pacientes, demonstrou níveis plasmáticos de FvW significativamente mais altos, principalmente em apresentações moderadas e graves da COVID-19. Outro autor mostrou que os níveis de FvW foram substancialmente elevados tanto em pacientes não-UTI quanto em UTI em relação aos controles, o associando a menores taxas de sobrevivência e eventos trombóticos frequentes (Cabrera-Garcia *et al.*, 2022). Um trabalho prospectivo observou que os níveis de FvW eram associados à necessidade de oxigênio em pacientes com COVID-19 na admissão (Rauch *et al.*, 2020). Outras publicações reportaram um desequilíbrio em pacientes com COVID-19 grave entre o FvW e uma protease que o cliva, ADAMTS13, impedindo que se acumule na corrente sanguínea. Esse desequilíbrio ocorre por conta de níveis acentuadamente aumentados de antígeno de FvW e atividade de ADAMTS13 normal ou levemente diminuída, atribuída ao consumo dessa devido ao excesso de liberação de FvW (Joly *et al.*, 2021; Marco; Marco, 2021).

Outros marcadores de lesão/ativação endotelial podem também ser encontrados acentuadamente aumentados. No estudo de Pius-Sadowska *et al.* (2023) foi descrito que a concentração plasmática mais alta do Receptor de Fator de Crescimento Endotelial Vascular pode ser um potencial preditor de admissão na UTI e uma baixa concentração plasmática de Dipeptidil Peptidase-4, enzima relacionada à regulação imunológica, pode predizer doença grave. Um gradiente plasmático de Receptor Solúvel do Ativador de Plasminogênio tipo Uroquinase foi associado ao proteoma plasmático patogênico e ao transcriptoma imune, e estratificou os resultados em pacientes com COVID-19 grave. Esse receptor tem como uma das principais fontes os neutrófilos. Níveis elevados deste podem ser um preditor precoce de insuficiência respiratória (Sarif *et al.*, 2021).

Em outra pesquisa, pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes com características de síndrome gripal em isolamento domiciliar e pacientes com manifestações de infecção respiratória aguda moderada a grave, que necessitaram de internação. Os marcadores escolhidos para análise foram o Fator de Crescimento Endotelial Vascular, IL-6, Angiopietina-2, Molécula de Adesão Intercelular, Molécula de Adesão de Células Vasculares, Trombomodulina, Galectina-3 e Receptor 1 do Fator de Necrose Tumoral. Os principais achados foram que Molécula de Adesão Intercelular e Galectina-3 estão foram encontrados elevados em todos os pacientes COVID-19 positivos, enquanto Molécula de Adesão de Células Vasculares, Angiopietina-2, Trombomodulina e Receptor 1 do Fator de Necrose Tumoral mostram níveis elevados especificamente no segundo grupo. O aumento dos marcadores em ambos os grupos sugere que mesmo em infecções leves, os indivíduos experimentam algum grau de ativação endotelial (Raj *et al.*, 2025).

Em relação a proteínas fibrinolíticas, um estudo destacou que os níveis plasmáticos de Ativador do Plasminogênio Tecidual (t-PA) e seu inibidor, Inibidor do Ativador de Plasminogênio-1 (PAI-1), foram significativamente aumentados em pacientes com COVID-19, sem diferenças significativas entre pacientes em UTI e não-UTI. Além de observar uma correlação significativa entre os dois, foi observado que altos níveis basais de PAI-1 e t-PA foram preditores independentes de trombose durante o acompanhamento dos pacientes. A combinação de PAI-1 ou t-PA com o índice de neutrófilos/linfócitos também foi identificada como fator de risco independente para trombose (Marchetti *et al.*, 2022). Esses achados foram congruentes com outros estudos anteriormente citados que também relataram níveis elevados desses marcadores (Cabrera-Garcia *et al.*, 2022; Cugno *et al.*, 2021; Pius-Sadowska *et al.*, 2023).

As plaquetas também desempenham um papel significativo na apresentação da hipercoagulabilidade. Pacientes com a doença frequentemente exibem plaquetas hiper-reativas, o que contribui para o estado hipercoagulável e o aumento das complicações tromboembólicas. A proteína *spike* do SARS-CoV-2 pode induzir diretamente a ativação e agregação plaquetária de forma dose-dependente (Li *et al.*, 2022). Um estudo apontou que razões entre plaquetas e outros marcadores inflamatórios como plaquetas/neutrófilos, plaquetas/PCR, plaquetas/creatinina e plaquetas/ureia foram identificadas como potenciais preditores de desfechos clínicos, sendo reduzidas em pacientes de UTI e naqueles que foram a óbito (Alberca *et al.*, 2021).

Os neutrófilos, por sua vez, também estão relacionados ao fenômeno de coagulopatia. Quando ativados, liberam as NETs, estruturas tridimensionais compostas por DNA, histonas citrulinadas, enzimas derivadas de grânulos e proteínas citoplasmáticas. Sua função é armadilhar e matar os patógenos fora da célula, mas quando sua depuração é desregulada, podem influir em inflamação e trombose. A partir da avaliação de biomarcadores de NETs, complexos MPO-DNA e Histona H3 Citrulinada, foi observado que esses estão significativamente elevados no plasma de pacientes com COVID-19 e correlacionam-se com a gravidade da doença (Enochs *et al.*, 2024; Petito *et al.*, 2021).

O sistema complemento é essencial para a resposta do sistema imune inato, entretanto sua ação desregulada pode contribuir para a hiperinflamação e o restado pró-trombótico. Esse sistema pode ser ativado a partir de três vias principais: clássica, lectina e alternativa; todas essas vias convergem na clivagem de C3 e C5 para formar as anafilatoxinas C3a e C5a, que corroboram com a trombose. A ativação do complemento também facilita a opsonização e formação do complexo de ataque à membrana (MAC/C5b-9). Um estudo demonstrou que os níveis plasmáticos de sC5b-9 são significativamente mais elevados em pacientes com COVID-19 do que em pacientes com gripe ou com insuficiência respiratória aguda não-COVID-19, o que sugere que a ativação do complemento é uma característica distinta da COVID-19 grave (Ma *et al.*, 2021). Outro ponto observado é que a ativação, especialmente através da via da lectina iniciada pela Proteína de Ligação a Manose, pode contribuir para o estado pró-trombótico, uma vez que níveis elevados da proteína e atividade de sua via foram observados em pacientes com COVID-19 (Eriksson *et al.*, 2020).

Estudos iniciais sugeriram que a coagulopatia da COVID-19 poderia ser uma forma de CID. Entretanto, observações em pacientes em UTI demonstraram que nem sempre os resultados são consistentes com a CID, uma vez que a contagem de plaquetas e fibrinogênio podem ser normais ou elevados, e o TP e TTPa podem estar próximos do normal, sugerindo um padrão de hipercoagulabilidade distinto da CID clássica, podendo ser descrito como Coagulopatia Associada à COVID-19 (Martín-Rojas *et al.*, 2020; Panigada *et al.*, 2020; Ranucci *et al.*, 2020).



O dímero-D, produto da degradação da fibrina, foi amplamente discutido como um marcador crucial no contexto da COVID-19. Esse produto foi frequentemente observado aumentado em diversos estudos. Pacientes com COVID-19 apresentaram níveis aumentados de dímero-D conforme a gravidade da doença, um aumento gradual durante a doença foi associado a um pior desfecho, sendo maior risco de SDRA e óbito, com valores significativamente mais altos em pacientes que necessitaram de UTI (Urbano; Costa; Geraldles, 2022). Esses níveis correlacionaram-se com PCR e IL-6, principalmente, mas também se correlaciona com a contagem de neutrófilos e a Lactato Desidrogenase (Gázquez-Aguilera *et al.*, 2025; Liu *et al.*, 2020; Yessenbayeva *et al.*, 2023). Um aumento nos níveis de dímero-D também foi associado ao aumento da Lipoproteína A, que contribui para o estado pró-trombótico e tem propriedades antifibrinolíticas (Nurmohamed *et al.*, 2022).

Um estudo destacou que a observação de que dímero-D >2000 µg/L não foi associado à piora clínica, sendo o fibrinogênio quem demonstrou maior poder discriminatório de prognóstico. O autor destaca que apesar disso o aumento de dímero-D é um marcador reconhecido como importante na estratificação de risco segundo a ISTH (Billoir *et al.*, 2021). A utilidade do dímero-D como biomarcador é maior quando seus valores são interpretados em conjunto com outros marcadores e testes globais de hemostasia, uma vez que sozinho não é muito específico para o estado de hipercoagulabilidade, pois seus níveis podem estar elevados por diversas razões, embora seja altamente sensível (López-Jaime *et al.*, 2022; Milić *et al.*, 2023). A combinação de outros marcadores entre si, como PCR, Lactato Desidrogenase e fibrinogênio foi proposta em um score para prever doença crítica na admissão. Nesse sentido, foi apresentado que uma combinação de biomarcadores padrão de resposta inflamatória aguda, morte celular e hipercoagulabilidade reflita a gravidade da COVID-19 por si, independentemente de comorbidades, idade e sexo (Georgakopoulou *et al.*, 2022).

As publicações revisadas, portanto, caracterizam a CAC como um estado distinto de hipercoagulabilidade, fortemente ligado à disfunção endotelial e hiperinflamação. A investigação laboratorial utilizando testes de coagulação convencionais e marcadores específicos é de extrema importância para identificar e estratificar riscos, prever resultados e guiar as estratégias terapêuticas utilizadas para o tratamento antitrombótico.

## 6. CONCLUSÃO

Essa revisão integrativa da literatura teve como principal objetivo agrupar e analisar evidências científicas sobre os mecanismos que envolvem a hipercoagulabilidade na infecção por SARS-CoV-2 e a investigação laboratorial associada. Os estudos selecionados discorrem em consenso sobre como a COVID-19 se configura como uma doença sistêmica em que a hipercoagulabilidade está relacionada com a gravidade da doença e como é impulsionada principalmente pela disfunção endotelial e a consequente ativação exacerbada da resposta imune.

A invasão do vírus SARS-CoV-2 pelas células endoteliais, mediada pelos receptores ECA-2, favorece a lesão endotelial que desencadeia uma série de processos, como a propagação de citocinas e a ativação da cascata de coagulação. Decorrente disso, o fenômeno de imunotrombose acontece, caracterizado pela liberação das citocinas inflamatórias, pela ativação plaquetária, do sistema complemento e de neutrófilos. Esse fenômeno contribui diretamente para o estado pró-trombótico observados em pacientes graves com COVID-19.

Biomarcadores como dímero-D, PCR, fibrinogênio e outros são encontrados aumentados na CAC. A investigação laboratorial demonstrou papel essencial tanto na identificação precoce dos pacientes com risco aumentado de eventos trombóticos quanto na estratificação prognóstica. Com isso, os achados desta revisão reforçam que a hipercoagulabilidade na COVID-19 representa um desafio clínico pendente e que há a necessidade do monitoramento contínuo dos biomarcadores relacionados à hemostasia e à resposta inflamatória em pacientes com a infecção, contribuindo para a prevenção e intervenção das possíveis complicações tromboembólicas da COVID-19.

## REFERÊNCIAS

- ALBERCA, R W *et al.* Platelet-Based Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19 Patients. **Life (Basel, Switzerland)**, Switzerland, v. 11, n. 10, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34685377/>.
- ALLEGRA, Alessandro *et al.* Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. [s. l.], Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04182-4>.
- ARAÚJO, Igor Gomes de; MORAIS, Arlandia Cristina Lima Nobre de. Fenômeno da hipercoagulabilidade em pacientes com COVID-19. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, [s. l.], v. 3, p. 1–9, 2020.
- BAHRAINI, Mehran; DORGALALEH, Akbar. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Blood Coagulation and Fibrinolytic Pathways: A Review of Prothrombotic Changes Caused by COVID-19. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, [s. l.], v. 48, n. 01, p. 019–030, 2022.
- BILLOIR, P *et al.* Investigation of Coagulation Biomarkers to Assess Clinical Deterioration in SARS-CoV-2 Infection. **Frontiers in medicine**, Switzerland, v. 8, p. 670694, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34150806/>.
- CABRERA-GARCIA, D *et al.* Plasma biomarkers associated with survival and thrombosis in hospitalized COVID-19 patients. **International journal of hematology**, Japan, v. 116, n. 6, p. 937–946, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35994163/>.
- CUGNO, M *et al.* Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. **Journal of autoimmunity**, England, v. 116, p. 102560, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139116/>.

DE AZEVEDO, Julie Anne Campos. Uma visão geral sobre as complicações cardiovasculares associadas à COVID-19: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 5, n. 5, p. 19856–19872, 2022.

ENOCHS, C *et al.* The Contribution of Neutrophil Extracellular Traps to Coagulopathy in Patients with COVID-19-Related Thrombosis. **Viruses**, Switzerland, v. 16, n. 11, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39599792/>.

ERIKSSON, O *et al.* Mannose-Binding Lectin is Associated with Thrombosis and Coagulopathy in Critically Ill COVID-19 Patients. **Thrombosis and haemostasis**, Germany, v. 120, n. 12, p. 1720–1724, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871607/>.

FRANCHINI, Massimo *et al.* **COVID-19-associated coagulopathy**. [S. l.]: Walter de Gruyter GmbH, 2020.

GÁZQUEZ-AGUILERA, E M *et al.* Hematological Markers in Thromboembolic Events: A Comparative Study of COVID-19 and Non-COVID-19 Hospitalized Patients. **Journal of clinical medicine**, Switzerland, v. 14, n. 9, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40364223/>.

GEORGAKOPOULOU, V E *et al.* A Simple Prognostic Score for Critical COVID-19 Derived from Patients without Comorbidities Performs Well in Unselected Patients. **Journal of clinical medicine**, Switzerland, v. 11, n. 7, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35407418/>.

GOROG, Diana A. *et al.* Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. **Nature Reviews Cardiology**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. 475–495, 2022.

GU, Sean X. *et al.* Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. **Nature Reviews Cardiology**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 194–209, 2021.

HARDY, M. *et al.* **Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: Guidance for the hemostasis laboratory.** [S. l.]: BioMed Central Ltd, 2020.

HOTTZ, E D *et al.* Platelet-monocyte interaction amplifies thromboinflammation through tissue factor signaling in COVID-19. **Blood advances**, United States, v. 6, n. 17, p. 5085–5099, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35420680/>.

JOLY, B S *et al.* Imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis is rather a biomarker of strong inflammation and endothelial damage than a cause of thrombotic process in critically ill COVID-19 patients. **Journal of thrombosis and haemostasis : JTH**, England, v. 19, n. 9, p. 2193–2198, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34219357/>.

KARIM, Sabina *et al.* The COVID-19 Pandemic: Disproportionate Thrombotic Tendency and Management Recommendations. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 26, 2021.

LEE, Choongho; CHOI, Won Jun. **Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective.** [S. l.]: Pharmaceutical Society of Korea, 2021.

LI, T *et al.* Platelets mediate inflammatory monocyte activation by SARS-CoV-2 spike protein. **The Journal of clinical investigation**, United States, v. 132, n. 4, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964720/>.

LIU, Y *et al.* Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patients with COVID-19. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, Netherlands, v. 50, n. 4, p. 825–832, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761495/>.

LÓPEZ-JAIME, F J *et al.* Clot Stiffness Measured By Seer Sonorheometry As a Marker Of Poor Prognosis In Hospitalized COVID-19 Patients. **Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, United States, v. 28, p.

10760296221112084, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35903939/>.

MA, L *et al.* Increased complement activation is a distinctive feature of severe SARS-CoV-2 infection. **Science immunology**, United States, v. 6, n. 59, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34446527/>.

MANNE, B K *et al.* Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. **Blood**, United States, v. 136, n. 11, p. 1317–1329, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573711/>.

MARCHETTI, M *et al.* Fibrinolytic Proteins and Factor XIII as Predictors of Thrombotic and Hemorrhagic Complications in Hospitalized COVID-19 Patients. **Frontiers in cardiovascular medicine**, Switzerland, v. 9, p. 896362, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35757331/>.

MARCO, A; MARCO, P. Von Willebrand factor and ADAMTS13 activity as clinical severity markers in patients with COVID-19. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, Netherlands, v. 52, n. 2, p. 497–503, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33866481/>.

MARIAPPAN, V *et al.* Early shedding of membrane-bounded ACE2 could be an indicator for disease severity in SARS-CoV-2. **Biochimie**, France, v. 201, p. 139–147, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35724946/>.

MARTÍN-ROJAS, R M *et al.* COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system. **European journal of haematology**, England, v. 105, n. 6, p. 741–750, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32749010/>.

MILIĆ, D *et al.* Monitoring the Coagulation Profile of COVID-19 Patients Using Standard and ClotPro(®) Hemostasis Tests. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, Switzerland, v. 59, n. 7, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37512014/>.

MOHSENI AFSHAR, Zeinab *et al.* Anticoagulant therapy in <scp>COVID</scp> -19: A narrative review. **Clinical and Translational Science**, [s. l.], v. 16, n. 9, p. 1510–1525, 2023.

NURMOHAMED, N S *et al.* Lipoprotein(a), venous thromboembolism and COVID-19: A pilot study. **Atherosclerosis**, Ireland, v. 341, p. 43–49, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34995986/>.

OBEAGU, Emmanuel Ifeanyi; OBEAGU, Getrude Uzoma. **Thromboinflammation in COVID-19: Unraveling the interplay of coagulation and inflammation**. [S. l.]: Lippincott Williams and Wilkins, 2024.

OBEAGU, Emmanuel Ifeanyi; TUKUR, Muhammad; AKABA, Kingsley. Impacts of COVID-19 on hemostasis: coagulation abnormalities and management perspectives. **Annals of Medicine & Surgery**, [s. l.], 2024.

ORSI, Fernanda Andrade *et al.* Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 300–308, 2020.

PANIGADA, M *et al.* Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. **Journal of thrombosis and haemostasis : JTH**, England, v. 18, n. 7, p. 1738–1742, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302438/>.

PETITO, E *et al.* Association of Neutrophil Activation, More Than Platelet Activation, With Thrombotic Complications in Coronavirus Disease 2019. **The Journal of infectious diseases**, United States, v. 223, n. 6, p. 933–944, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33280009/>.

PIUS-SADOWSKA, E *et al.* VEGFR and DPP-IV as Markers of Severe COVID-19 and Predictors of ICU Admission. **International journal of molecular sciences**,

Switzerland, v. 24, n. 23, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38069327/>.

RAJ, R *et al.* An analysis of novel endothelial biomarkers to ascertain their role as prognostic indicators in severe COVID-19 illness. **The Indian journal of medical research**, India, v. 161, n. 3, p. 298–305, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40347504/>.

RANUCCI, M *et al.* The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. **Journal of thrombosis and haemostasis : JTH**, England, v. 18, n. 7, p. 1747–1751, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302448/>.

RAUCH, A *et al.* Coagulation biomarkers are independent predictors of increased oxygen requirements in COVID-19. **Journal of thrombosis and haemostasis : JTH**, England, v. 18, n. 11, p. 2942–2953, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881304/>.

SARIF, J *et al.* Plasma Gradient of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Is Linked to Pathogenic Plasma Proteome and Immune Transcriptome and Stratifies Outcomes in Severe COVID-19. **Frontiers in immunology**, Switzerland, v. 12, p. 738093, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34777349/>.

SHAW, Rebecca J. *et al.* COVID-19 and immunothrombosis: emerging understanding and clinical management. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 194, n. 3, p. 518–529, 2021.

URBANO, M; COSTA, E; GERALDES, C. Hematological changes in SARS-COV-2 positive patients. **Hematology, transfusion and cell therapy**, Brazil, v. 44, n. 2, p. 218–224, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35098036/>.

VALE, Vitor Augusto Lima do *et al.* Probabilidade de eventos Tromboembólicos em pacientes com COVID-19: patogênese e profilaxia. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. e8433, 2021.



WATANY, M M *et al.* Evaluation of admission levels of P, E and L selectins as predictors for thrombosis in hospitalized COVID-19 patients. **Clinical and experimental medicine**, Italy, v. 22, n. 4, p. 567–575, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35061142/>.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. **The integrative review: Updated methodology**. [S. l.: s. n.], 2005.

YESSENBAYEVA, A *et al.* Biomarkers of immunothrombosis and polymorphisms of IL2, IL6, and IL10 genes as predictors of the severity of COVID-19 in a Kazakh population. **PloS one**, United States, v. 18, n. 6, p. e0288139, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37390087/>.