

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

WALLISON FELIPE DA SILVA SOUZA

**ALTERAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES ACOMETIDOS POR
COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Juazeiro do Norte – CE
2022

WALLISON FELIPE DA SILVA SOUZA

**ALTERAÇÕES TROMBOEMBOLICAS EM PACIENTES ACOMETIDOS POR
COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. José Walber Gonçalves Castro

Juazeiro do Norte – CE
2022

WALLISON FELIPE DA SILVA SOUZA

**ALTERAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES ACOMETIDOS POR
COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. José Walber Gonçalves Castro

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof(a): _____
Me. José Walber Gonçalves Castro

Prof(a): _____
Ma. Ana Ruth Sampaio Grangeiro

Prof(a): _____
Me. Plínio Bezerra Palácio

Dedico esse trabalho a minha família em especial a minha mãe (a mulher da minha vida), que me deu forças para estar aqui, sendo quem eu sou e conquistando nossos sonhos juntos.

AGRADECIMENTOS

Eu poderia começar agradecendo a qualquer pessoa que esteve comigo nessa caminhada, mas, preciso primeiramente agradecer a Deus por ter me abençoado durante esses 4 anos e feito com que minha fé não se abalasse diante de todas as aprovações e reprovações que vieram neste período, gostaria também de começar agradecendo a mim mesmo, por nunca ter desistido do processo longo e intenso que foram esses anos.

Hoje não mais que todos os dias eu preciso ressaltar o exemplo de dedicação, força e resistência que tenho dentro de casa e a chamo de mãe, ou melhor, da mulher da minha vida, sem ela nada disso teria acontecido como aconteceu, meu muito obrigado a Maria Ferreira da Silva, por nunca me deixar cair quando eu estava desanimado, por sempre mostrar o lado que eu não enxergava de tantas coisa, sem a senhora eu nada seria nessa vida, a senhora me fez esse homem e agora profissional que sou, eu te amo mais que tudo na minha vida.

Agradecer a meu companheiro que está comigo desde os primeiros semestres dessa caminhada e também nunca me deixou fraquejar e desanimar, sei que posso contar com você pra muita coisa da minha vida, sem dúvidas você foi uma das pessoas que mais acompanhou essa caminhada lado a lado comigo, obrigado Gerson Ferreira.

A minha família que nunca soltou minha mão, a meu avô (Damião Ferreira), a minha avó (Cícera Maria), minhas tias (Jessica Ferreira e Janaina Ferreira), assim como a meus afilhados que sempre tiveram o dom de renovar as minhas energias quando eu ia ao encontro deles aos finais de semana (Arthur Ferreira e Maitê Ferreira) todos vocês são parte muito importante desse processo, a minha cachorra que hoje não está mais entre nós, mas que todos os finais de semana me esperava com alegria e me arrancava os melhores sorrisos.

Rostander Macêdo e Rian Sancho eu não sei como começar agradecendo a vocês por tudo que fizeram na minha vida até hoje, nossa amizade sempre se renova a cada dia que passa tenho mais certeza que posso contar com vocês e na faculdade não foi diferente, é muito bom ter pessoas assim ao seu lado, vocês são incríveis, **MUITO OBRIGADO!**

Quando entrei na faculdade nunca imaginei que teria amigos de verdade, hoje eu sei que esse pensamento ficou no primeiro semestre mesmo, Sayonara dos Santos, José Victor e Bruna Magalhães, encontrei em vocês um escudo para me defender dos dias ruins e isso foi uma das dadas incríveis que a vida proporcionou nesse período, eu estou extremamente orgulhoso do caminho que a gente trilhou até aqui, meu muito obrigado por me levantarem e fazerem meus dias tão felizes e engraçados, por mais que muitas vezes eles estivessem conturbados, vocês não tem noção do quando eu sou grato por cada segundo que vivemos.

Agradeço aos meus amigos de estágio, se eu fosse citar todos aqui ficaria extenso, mas vocês sabem que estou falando de vocês, sabem o quanto eu amei está nessa reta final ao lado de cada um de vocês, que Deus ilumine demais os dias profissionais de todos nós e que a gente ainda se encontre muito nessa caminhada da vida.

Obrigado a cada professor que passou durante essa jornada ao nosso lado, sem vocês a gente não teria tanta confiança no profissional que hoje nos tornamos.

Obrigado ao meu orientador, José Walber Gonçalves de Castro por todos os ensinamentos, não só no tcc ou no setor de hematologia, mas pra vida, obrigado pela paciência e por ter finalizado essa jornada sendo uma pessoa importante para o meu engrandecimento pessoal e profissional, admiro o profissional incrível que você é.

ALTERAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES ACOMETIDOS POR COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Wallison Felipe da Silva Souza¹; José Walber Gonçalves de Castro².

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo descrever as alterações tromboembólicas em pacientes acometidos por COVID-19, fazendo uma abordagem sobre a formação de outras doenças. Como metodologia tem-se um estudo do tipo revisão de literatura integrativa através de uma coleta de dados de artigos publicados entre os anos de 2015 a 2022. Foram selecionados 30 artigos incluídos em síntese quantitativa, que descreveram sobre alterações em exames como: TAP- Tempo de Atividade da Protrombina, TTPA- Tempo da Tromboplastina Parcial Ativada e D' Dímero. As doenças relatadas foram principalmente: trombose, AVC isquêmico, infartos entre outros. Conclui-se que os estudos sobre os eventos tromboembólicos podem determinar qual o melhor manejo para o tratamento e pós internação de um paciente acometido por COVID-19, podendo ser um divisor de caminhos para as melhores profilaxias.

Palavras chave: Alterações Hematológicas. COVID-19. Hemostasia. Tempestade de citosina.

THROMBOEMBOLIC CHANGES IN PATIENTS AFFECTED BY COVID-19: A LITERATURE REVIEW.

ABSTRACT

This work aims to describe thromboembolic changes in patients affected by COVID-19, approaching the formation of other diseases. As a methodology, there is a study of the type of integrative literature review through the collection of data from articles published between the years 2015 to 2022. About 30 articles were selected, included in a quantitative synthesis, which described changes in exams such as: TAP - Prothrombin Activity Time, APTT- Activated Partial Thromboplastin Time and D'Dimer. The diseases reported were mainly: thrombosis, ischemic stroke, heart attacks, among others. It is concluded that studies on thromboembolic events can determine the best management for the treatment and post-hospitalization of a patient affected by COVID-19, and may be a path divider for the best prophylaxis.

Keyword: Hematological changes. COVID-19. Hemostasis. Cytosine storm.

1 INTRODUÇÃO

O COVID-19 é um tipo de doença que se originou a partir da Síndrome Respiratória Aguda Grave ou *Severe Acute Respiratory Syndrome- SARS-CoV-2* sendo o causador de diversas mudanças mundialmente, um vírus que possui RNA fita simples, tem rápida disseminação, através de diversos meios, um vírus pertencente ao gênero *Betacoronavírus*, estando relacionado como um grande causador de síndromes respiratórias, representando

uma séria ameaça para saúde pública, com alta taxas de mortalidade, se tornando um dos mais letais ao mundo nos últimos 2 anos e meio, podendo comprometer o sistema imunológico, hematológico desses pacientes (CREECH et al., 2021).

Diariamente, milhares de variantes do SARS-CoV-2 surgiram no mundo, evidenciando o desafio de reforçar a capacidade de detecção oportuna com ampliação e fortalecimento da vigilância epidemiológica, vigilância laboratorial e comunicação rápida, com desenvolvimento de pesquisas em saúde que possam apoiar as medidas de prevenção e controle da pandemia (BURKI, 2021).

COVID-19 é uma doença respiratória que atinge mundialmente a população, tendo pacientes que são acometidos de forma mais graves e outros não. Inicialmente não se tinha profilaxias específicas, apenas as recomendações que poderiam ser tomadas em relação ao vírus, como uso de máscara, álcool 70% e isolamento social. Hoje com o avanço e eficácia científica já foram produzidas vacinas para que o número de infectados diminuíssem, reduzindo assim a taxa de mortalidade (ZHANG et al., 2022).

Os processos de hemostasia e coagulação na maioria dos pacientes infectados se encontram alterados. As coagulopatias e alterações na hemostasia primária e secundária, trazem variações que estão ligadas a alterações tromboembólicas e fazem com que, além da COVID-19, esses pacientes venham a desenvolver algum tipo de distúrbio da coagulação que acarretará em uma nova doença ou sequelas (CARVALHO et al., 2022).

Diversos exames são alterados significativamente, além do hemograma, exames de coagulação como TAP, TTPa, D-dímero fazem com que os profissionais fiquem atentos aos eventos tromboembólicos os quais podem ser apresentados por conta da infecção pelo vírus, induzindo que as condutas possam ser tomadas de formas diferentes, com o objetivo de minimizar as doenças como trombose, AVC e cardiopatias (BELINASSO et al., 2022). As alterações tromboembólicas podem deixar o paciente com diversos tipos de sequelas, sendo algumas delas irreversíveis (ROSSI, 2020).

A resposta inflamatória desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2 pode levar a uma série de eventos endoteliais que repercutem na hemostasia. Dessa forma, fica evidente que são necessários mais estudos que permitam conhecer com maior exatidão os mecanismos moleculares envolvidos com os eventos tromboembólicos nos pacientes graves com COVID-19 (NASCIMENTO et al., 2021).

As doenças tromboembólicas podem acarretar em muitas sequelas, como por exemplo, paralisção de uma parte do corpo; as alterações em exames nos quais são de suma importância

para os fatores de coagulação que trazem limitações para os pacientes, em períodos de internação e pós internação. Dessa forma, o presente estudo descreverá as alterações tromboembólicas em pacientes acometidos por COVID-19, destacando os distúrbios observados e os perigos que serão enfrentados nesse período, podendo assim ser tomada uma postura plausível em relação às alterações destacadas.

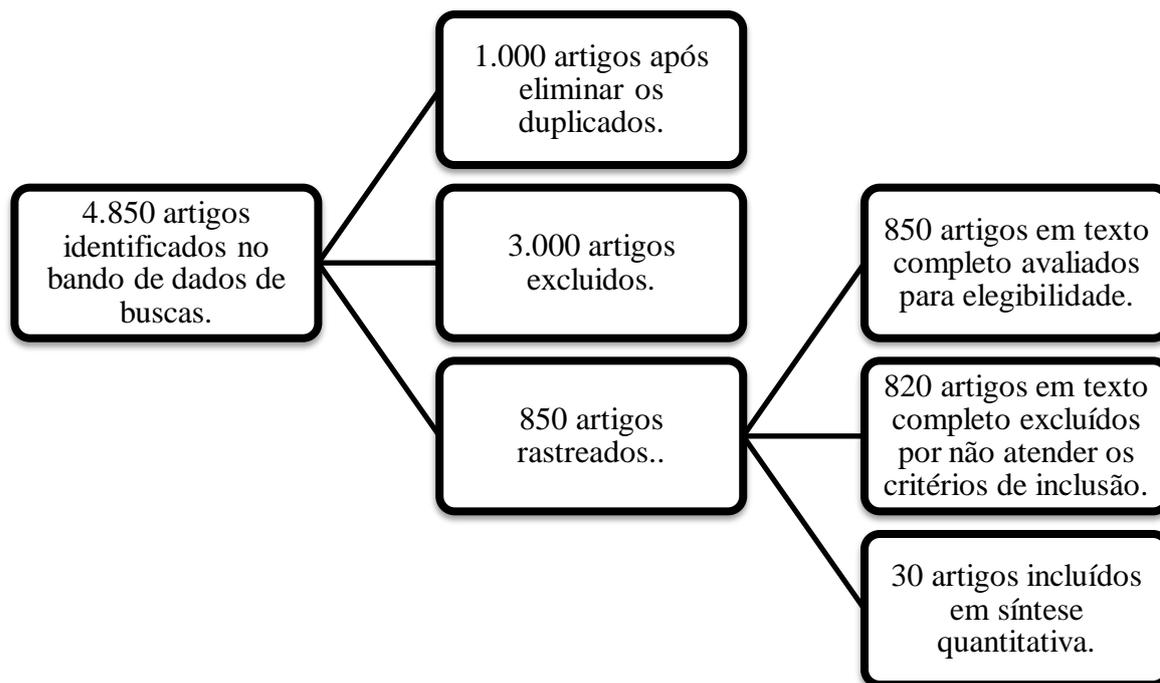
2 DESENVOLVIMENTO

Trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura integrativa com cunho descritivo com o objetivo de retratar sobre o assunto do tema de forma imparcial, mas contendo todos os seus diversos aspectos, fornecendo informações mais amplas sobre o assunto e sintetizando os resultados obtidos em pesquisas anteriores sobre o tema (MENDES et al., 2019).

O estudo foi elaborado no primeiro e segundo semestre do ano de 2022. A coleta de dados foi feita no decorrer dos meses: janeiro a novembro, através de bases de dados acessíveis via internet como o *Scielo*, *PubMed* e *Google acadêmico*, realizado no município de Juazeiro do Norte-CE, através das palavras-chave “COVID-19”, “Hemostasis”, “Hematological changes” e “Cytosine storm”.

Foi incluído no estudo artigos publicados entre os anos de 2015 a 2022 nos idiomas inglês, português e espanhol, sendo excluídos artigos duplicados e de anos anteriores ao que foi proposto, bem como aqueles que se caracterizam apenas no formato de resumo. Além disso, foi feita exclusão dos artigos que, mediante leitura do título e do resumo, evidenciarem que não aborda o tema Coronavírus.

FLUXOGRAMA 1: Coleta de artigos com critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Souza, (2022)

Tabela contendo os artigos que foram selecionados para síntese.

TÍTULO	AUTOR	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
COVID-19 e hipercoagulabilidade: uma revisão.	Kichloo et al. (2020)	Investigar a incidência de trombose durante a atual pandemia, aprofundando sobre os mecanismos propostos e modalidade de tratamento utilizadas.	A presença de hipercoagulabilidade é evidência para os desenvolvimentos de complicações trombóticas em pacientes com COVID-19.
O impacto da doença COVID-19 nas	Wool; Miller, (2021)	Revisar o estado atual de	As evidências atualmente

<p>plaquetas e coagulação.</p>		<p>conhecimento da COVID-19 e hemostasia.</p>	<p>disponíveis sugerem que a coagulopatia COVID-19 representa uma combinação de consumo localizado de plaquetas pulmonares, CIVD de baixo grau. Sendo associado ao aumento da ativação plaquetária, bem como agregação de plaquetas.</p>
<p>Coagulopatias associada ao COVID-19: uma exploração de mecanismos.</p>	<p>Colling; Kanthi, (2020)</p>	<p>Revisar os dados sobre a coagulopatia observada na COVID-19 e de estudos de epidemias virais anteriores para explorar possíveis mecanismos e terapias.</p>	<p>A presença de coagulopatia, caracterizada por elevações no D Dímero e produtos de degradação da fibrina (FDPs), está consistentemente associado a doenças mais graves e mortalidade. Os achados laboratoriais e clínicos iniciais sugerem que está coagulopatia é distinta de Coagulação Intravascular Disseminada</p>

			(CIVD) induzida por sepse e pode refletir na hemostasia desregulada.
A tempestade de citocinas e o COVID-19	Hu et al. (2021)	<p>Revisar a compreensão atual das características e tratamentos da tempestade de citocinas induzida pelo COVID-19.</p> <p>Além das características do SARS-CoV-2 e as características patológicas, mecanismos fisiopatológicos e tratamentos de citocinas induzida pelo COVID-19.</p> <p>Além disso, sugerimos que a identificação e o tratamento da tempestade de citocinas são componentes importantes para o resgate de pacientes com COVID-19 grave.</p>	<p>A tempestade de citocinas leva a manifestações clínicas deletérias ou mesmo agudas, mortalidade em pacientes críticos com COVID-19. Imunidade adquirida prejudica, respostas inflamatórias inatas descontroladas podem estar associadas ao mecanismo da tempestade de citocinas.</p>

<p>A patogênese e tratamento da tempestade de citocina no COVID-19.</p>	<p>Ye et al. (2020)</p>	<p>Revisar o mecanismo de ocorrência e as estratégias de tratamento da tempestade inflamatória induzida pelo vírus COVID-19 na tentativa de fornecer orientações valiosas sobre medicamentos para o tratamento clínico.</p>	<p>A tempestade de citocina causa Síndrome do desconforto respiratório agudo ou disfunção de múltiplos órgãos, o que leva a deterioração fisiológica e morte. Controle oportuno da tempestade de citocinas em seu estágio inicial através de meios como imunomoduladores e antagonistas de citocinas, bem como a redução da infiltração de células inflamatórias pulmonares, é a chave para melhorar a taxa de sucesso do tratamento e reduzir a taxa de mortalidade de pacientes com COVID-19.</p>
<p>Imunobiologia de células T e tempestade de</p>	<p>Luo et al. (2021)</p>	<p>Levantar dado sobre a possibilidade de que as estratégias</p>	<p>Estudos clínicos mais aprofundados neste campo em todo</p>

<p>citocinas do COVID-19.</p>		<p>imunológicas para prevenção e tratamento de infecção por SARS-CoV-2 pode de fato ser viável.</p>	<p>mundo são urgentemente necessários, tanto em termos de reconstituição da imunobiologia de células T quanto de redução da tempestade de citocinas, o que abriria o caminho para terapia de COVID-19 no futuro.</p>
<p>Tempestade de citocinas e COVID-19: uma crônica de citocinas pró-inflamatórias.</p>	<p>Fara et al. (2020)</p>	<p>Abordar as várias alterações nos componentes celulares da resposta imune corroborando com as alterações nos níveis de citocinas ao discutir fontes de citocinas e funções biológicas. Finalmente discutir brevemente terapias potenciais que tentam modular a tempestade de citocinas.</p>	<p>Foi demonstrado que o COVID-19 lança um sistema imunológico de duas fases resposta; na fase inicial (assintomática pré-incubação) a resposta imune adaptativa desempenha um papel crítico na sua tentativa de matar células epiteliais infectadas e, assim, prevenir a replicação viral, A segunda fase aponta a uma falha da imunidade</p>

			adaptativa par eliminar o vírus, consequentemente o SARS-Cov-2 se propaga.
Controlar a tempestade de citocinas é vital no COVID-19.	Tang et al. (2020)	Resumir os avanços na pesquisa de tempestades de citocinas induzidas pelo COVID-19, bem como possíveis estratégias de intervenção para controlar as tempestades de citocinas.	Abordagens terapêuticas para gerenciar tempestade de citocinas pode fornecer um novo caminho para diminuir a morbidade e mortalidade associadas ao COVID-19. Hiperativado repostas imunes inatas.
COVID-19 e eventos tromboembólicos.	Roberto et al. (2020)	Destacar as complicações relacionadas à trombose arterial e venosa, em virtude dos eventos tromboembólicos ocasionados pelo SARS-CoV-2.	Recomenda-se tromboprofilaxia de rotina de todos os pacientes hospitalizados com COVID-19, independentemente do escore de risco, sendo esta farmacológica ou mecânica. O uso de Anticoagulantes orais e novos tratamentos

			<p>hemostáticos oferecem grandes vantagens que são ainda mais óbvias em tempos de crise. A pandemia atual destaca muitos argumentos a favor desses medicamentos e espera-se que tenha um impacto significativo no seu uso a curto e longo prazo</p>
<p>D- Dímero elevado como um marcador para eventos tromboembólicos em pacientes pediátricos com COVID-19: uma revisão sistemática.</p>	<p>Casagrande et al. (2022)</p>	<p>Identificar se o nível de D-dímero aumentado na população pediátrica com COVID-19 é um marcador de risco para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos. Dessa forma, os valores de D-dímero poderiam ser utilizados para estabelecer medidas profiláticas de anticoagulação, quando necessário,</p>	<p>Podemos concluir com a análise dos artigos que o D-dímero não é um bom parâmetro para avaliar o risco de eventos tromboembólicos na faixa pediátrica. As principais limitações estão no fato do D-dímero aumentar em qualquer tipo de inflamação, não sendo, portanto, um marcador específico, e no fato de ele estar aumentado mesmo</p>

		como utilizado no protocolo em adultos.	sem a ocorrência de eventos tromboembólicos.
Quais são os mecanismos celulares relacionados aos eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19.	Nascimento et al. (2021)	Revisar os possíveis mecanismos que desencadeiam este fenômeno em pacientes portadores de COVID-19. Dessa forma tornar o entendimento fisiopatológico dos mecanismos imunológicos relacionados a doença para a compreensão do potencial de dano epitelial que a COVID-19 pode promover.	A resposta inflamatória desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2 pode levar a uma série de eventos endoteliais que repercutem na hemostasia. Dessa forma, fica evidente que são necessários mais estudos que permitam conhecer com maior exatidão os mecanismos moleculares envolvidos com os eventos tromboembólicos nos pacientes graves com COVID-19.
Incidência de eventos tromboembólicos na COVID-19.	Bernardi et al. (2021)	Avaliar o perfil dos pacientes com diagnósticos de tromboembolismo venoso, a fim de buscar fatores preditivos para o diagnóstico precoce	A prevalência de TEV em pacientes com COVID-19 é elevada, devido a hipercoagulabilidade sistêmica, mas também por alterações locais

		e discutir a necessidade e duração trombotoprofilaxia em casos de COVID-19.	pulmonares. A investigação de TEV torna-se imprescindível para o adequado tratamento precoce, considerando os indivíduos já gravemente enfermos.
Alterações da coagulação e COVID-19: Uma associação entre aspectos epidemiológicos e laboratoriais para o monitoramento da COVID-19.	Lima et al. (2021)	Investigar o perfil epidemiológico e os marcadores da hemostasia em pacientes com anomalia da coagulação na COVID-19.	A infecção por COVID-19 ocasiona o surgimento de alterações da coagulação; levando-se em consideração os resultados dos marcadores da coagulação demonstrados, nota-se que os pacientes com COVID-19 frequentemente possuem distúrbios da coagulação, especialmente aqueles que evoluem para quadros graves e críticos.
Fatores de risco para manifestações tromboembólicas em	Pereira et al., (2022)	Avaliar os fatores de risco para manifestações	O principal fator de risco para o desencadeamento do

<p>pacientes internados em unidade de terapia intensiva com COVID-19.</p>		<p>tromboembolíticas em pacientes internados em unidade de terapia intensiva com COVID-19.</p>	<p>quadro tromboembólico nesses pacientes foi elevados níveis de D-dímero; Com relação ao prognóstico os níveis elevados de D-dímero também se mostram efetivos em uma medição, bem com a presença de duas ou mais comorbidades.</p>
<p>Identificação da mudança do perfil dos marcadores renais associados a infecção por SARS-CoV-2.</p>	<p>Santos; Freitas et al. (2022)</p>	<p>Descrever as alterações de marcadores renais nos exames laboratoriais de pacientes hospitalizados com COVID-19 relatando sobre os problemas ocasionados ao organismo humano relacionado a infecção.</p>	<p>Demonstrou mudanças no perfil renal desses pacientes, bem como a importância dos biomarcadores laboratoriais no auxílio da avaliação do quadro clínico do paciente e também a atuação deles como preditores da gravidade da doença.</p>
<p>Alterações hematológicas e hemostasia na COVID-19: uma revisão de literatura.</p>	<p>Pereira et al. (2021)</p>	<p>Traçar o perfil hematológico decorrente da infecção pelo vírus SARS-Cov-2,</p>	<p>Fica evidente que a inflamação desencadeada associada a um dano oxidativo elevado</p>

		identificando as principais alterações encontradas no leucograma, eritrograma e plaquetograma.	que irá comprometer a hemostasia e fisiologia leucocitária de pacientes com COVID-19.
Quais são os mecanismos celulares relacionados aos eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19?	Nascimento et al. (2021)	Reunir o máximo de evidências científicas que pudessem ser apresentadas em uma breve comunicação sobre os possíveis mecanismos celulares envolvidos nos eventos tromboembólicos de pacientes com COVID-19.	A resposta inflamatória desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2 pode levar a uma série de eventos endoteliais que repercutem na hemostasia.
Biomarcadores na COVID-19: Uma revisão narrativa.	Caixeta Lopes et al. (2022)	Uma revisão narrativa sobre os biomarcadores utilizados na COVID-19 importantes no monitoramento da evolução da doença para casos graves. Sendo necessário avaliar parâmetros hematológicos, inflamatórios,	Analisar os dados apresentados e perceber a grande relevância que os biomarcadores laboratoriais têm junto aos pacientes com COVID-19; Através das análises do hemograma, coagulograma, D-dímero, gasometria, lactato

		coagulatórios e bioquímicos.	desidrogenase, ferritina, troponina e das enzimas hepáticas.
Desordem dos eventos trombóticos ocasionados pela resposta imune da COVID-19.	Castro et al. (2021)	Descrever a desordem dos eventos trombóticos ocasionados pela resposta imune na COVID-19, analisar biomarcadores pró-inflamatórios como IL- e TNF-a.	A COVID-19 em circunstâncias clínicas pode manifestar além do respiratório, problemas vasculares e associado a síndromes metabólicas pode ser razão de pacientes evoluírem a fases críticas, proteínas pró-inflamatórias mediadas principalmente por viral.
Tromboprofilaxia e anticoagulação na COVID-19.	Gómez-Limón et al. (2022)	Pretende resumir as evidências publicadas até agora e fornecer uma visão mais ampla dos fenômenos fisiopatológicos que ocorrem nesse estado hiperinflamatório.	A infecção por SARS-CoV-2 no seu espectro imunopatogênico é um processo inflamatório com componentes de dano vascular endotelial e protrombótico.
Coagulação e anticoagulação na COVID-19.	Hadid et al. (2021)	Revisar o efeito do COVID-19 nos	É evidente que a anticoagulação

		<p>parâmetros de coagulação individualmente, discutir suas relações com a gravidade da COVID-19, progressão da doença e mortalidade, revisar síndromes de coagulopatia.</p>	<p>desempenha um papel fundamental na gestão de infecção por COVID-19, mas um agente e dose de anticoagulação ideias permanecem incertas.</p>
<p>O impacto da doença COVID-19 nas plaquetas e coagulação.</p>	<p>Wool; Miller (2021)</p>	<p>Revisar o estado atual do conhecimento sobre COVID-19 e hemostasia.</p>	<p>As evidências atualmente disponíveis sugerem que a coagulopatia COVID-19 representa uma combinação de consumo localizado de plaquetas pulmonares, CIVD de baixo grau e variavelmente uma microangiopatia trombótica.</p>
<p>Complicações trombóticas em pacientes com COVID-19: mecanismos fisiopatológicos,</p>	<p>GĄSECKA et al. (2021)</p>	<p>Revisar as relações mecanicistas entre inflamação e trombose, discutir as complicações macrovasculares e microvasculares e</p>	<p>COVID-19 causado pelo SARS-CoV-2, nos estágios mais graves pode ser considerada como uma doença tromboinflamatória</p>

<p>diagnóstico e tratamento.</p>		<p>resumir a profilaxia, diagnóstico e tratamento do tromboembolismo em pacientes afetados por COVID-19.</p>	<p>em vez de do que uma infecção. De fato, a presença de microtrombóticos doença pulmonar levou à suspeita de que macro ou microembolismo pode desempenhar um papel na fisiopatologia e deterioração clínica dos pacientes com COVID-19.</p>
<p>COVID-19, imunotrombose e tromboembolismo venoso: mecanismos biológicos.</p>	<p>Loo et al. (2021)</p>	<p>Esta revisão de última geração explorará os mecanismos patobiológicos da imunotrombose e TEV no COVID-19, com foco em: coagulopatia associada ao COVID-19, patologia, disfunção endotelial e hemostasia, sistema imunológico e trombose, associações genéticas e</p>	<p>Uma compreensão da complexa interação entre esses processos é necessária para desenvolver e avaliar como novos tratamentos afetam o TEV e a imunotrombose no COVID-19.</p>

		trombótica adicional mecanismos.	
Tempestade de citocinas no COVID-19: imunopatogênese e terapia.	Zanza et al. (2022)	Resumir o conhecimento atual sobre a etiopatogenia das tempestades de citocinas, analisando seu papel na COVID-19 e fornecendo uma análise crítica das terapias usadas para tratá-la.	Recentemente, o desenvolvimento e a entrega em larga escala de vacinas eficazes na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 aumentam a esperança de que a pandemia possa finalmente ser controlada.
Alterações hematológicas associadas à infecção por COVID-19.	Al-Saadi (2021)	Resumir as alterações hematológicas, incluindo os índices sanguíneos, indicadores de coagulação e outros marcadores laboratoriais bioquímicos associados em diferentes estágios da infecção por COVID-19, destacando o significado diagnóstico e prognóstico.	Alterações hematológicas sutis podem aparecer no início da infecção por COVID-19; a doença progressiva associa-se a alterações hematológicas significativas que podem conduzir o plano de manejo e prever o resultado do paciente. Pesquisas em todo o mundo caracterizaram a manifestação clínica, radiológica e laboratorial

			<p>associada à pandemia; no entanto, mais estudos iraquianos são essenciais para relatar o perfil clínico e hematológico da população iraquiana nas três ondas que atingiram o país.</p>
<p>Alterações hematológicas associadas à infecção por COVID-19.</p>	<p>Gajendra (2022)</p>	<p>Relatar alterações laboratoriais e anormalidades hematológicas em pacientes com COVID-19 e sua associação com diagnóstico precoce, prognóstico e gravidade da doença tem sido repetidamente discutida na literatura.</p>	<p>Alterações hematológicas e bioquímicas em investigações laboratoriais auxiliam no reconhecimento da progressão da doença.</p>
<p>Mudanças nos parâmetros hematológicos de rotina em pacientes com COVID-19: correlação com achados de imagem, RT-PCR e desfecho.</p>	<p>Javadi et al. (2022)</p>	<p>Revisar parâmetros sanguíneos de rotina, carga viral respiratória superior e imagens do tórax em pacientes com COVID-19 recuperados e</p>	<p>Achados sugerem que uma combinação de marcadores bioquímicos de rotina e parâmetros hematológicos (incluindo hemoglobina,</p>

		<p>expirados e avaliou possíveis correlações.</p> <p>Métodos:</p>	<p>contagem de neutrófilos e plaquetas) com escore de tomografia pulmonar pode ser benéfico para o diagnóstico, avaliação da gravidade da doença e prognóstico nos casos hospitalizados</p>
<p>Enfrentando a tempestade COVID-19: Lições das síndromes hematológicas de citocinas.</p>	<p>ENGLAND et al. (2022)</p>	<p>Resumir as características clínicas, mecanismos patológicos, terapias padrão e investigacionais para CSS em três síndromes hematológicas de tempestade de citocinas bem definidas: linfocitose hemofagocítica secundária (sHLH), doença de Castleman multicêntrica idiopática (iMCD)</p>	<p>A COVID-19 tem muitas semelhanças clínicas e patológicas com outros distúrbios de tempestade de citocinas. A terapia para condições clássicas de CSS, como iMCD e HLH secundária, foi dificultada pelo baixo número de pacientes, falta de clareza diagnóstica e fisiopatologia incompletamente compreendida.</p>

De acordo com Rodrigues et al. (2021), a resposta inflamatória desencadeado pela COVID-19 pode levar a uma série de eventos endoteliais na hemostasia, como visto em estudos Araújo; Lima (2020) esses eventos endoteliais são vistos como coagulopatias, um estado chamado de hipercoagulabilidade, fazendo com os fatores do quadro de coagulação, células epiteliais e as plaquetas interajam entre si de forma falha, não acontecendo os processos de forma eficaz.

Para Kichloo et al. (2020), diversos achados são característicos, como +-a presença de hipercoagulabilidade é uma grande evidencia para engrandecimento de complicações trombóticas em pacientes com COVID-19, sendo assim a hipercoagulabilidade determinada como um tipo de predisposição para eventos trombóticos, segundo Pivetti et al. (2021) o que causa esse estado de hipercoagulabilidade são mediadores inflamatórios que se ativam devido uma resposta desregulada e progressiva que o vírus causa no paciente, potencializando assim a ocorrência de eventos trombóticos.

Conforme Wool Miller (2021) a coagulopatia COVID-19 representa uma combinação de consumo de plaquetas pulmonares, pois está associado ao aumento da ativação plaquetária, bem como agregação de plaquetas, segundo Fleury (2020) esta combinação acontece como uma forma de resposta do corpo, para que o sistema de coagulação siga normalmente.

Relacionado a isso, Colling (2020) explica que a presença dessas coagulopatias é caracterizado pela elevação de D' Dímero e FDPs, estando consistentemente associado a doenças mais graves ou mortalidade, pois segundo Belinaso et al. (2022) esses fazem com que alerta que eventos trombóticos aconteça aumente, induzindo condutas que possam ser tomadas diferentes, minimizando doenças como trombose, AVC e cardiopatias, os mesmos são marcadores importantes da coagulação e ativação da fibrinólise.

De acordo com Hu et al. (2021), a tempestade de citocinas leva a manifestações clínicas deletérias ou mesmo agudas, sendo uma resposta explosiva, hiperativada e descontrolada do sistema imune, esses mediadores, vão se tornando um dano para o corpo, segundo Ye (2020) a mesma causa síndrome do desconforto respiratório ou até mesmo disfunção de múltiplos órgãos, podendo não ser apenas fisiológicos, mas levando até a falência dos mesmos.

Luo et al. (2021) em seus estudos clínicos mais aprofundados neste campo, pode demonstrar possibilidades para que aja uma redução da tempestade de citocinas e uma reconstituição da imunobiologia de células T, como citado em estudo de Fara et al. (2020) essa tempestade desempenha papel critico na tentativa de matar células epiteliais infectadas,

prevenindo a replicação viral, existem muitas semelhanças clínicas e patológicas com o distúrbio da tempestade de citocina e outras patologias, descreve England et al. (2022)

Segundo Tang et al. (2020) abordagens terapêuticas como uso de anticoagulantes específicos, podem fornecer um novo caminho para diminuir a morbidade e mortalidade associadas à COVID-19. Em estudo de Napoleão et al. (2021), a gravidade da tempestade de citocinas podia ser evidenciada principalmente por níveis de IL-6 e IL-10 as quais sempre são vistas como presuntivos para o quadro de gravidade ou agravamento da doença podendo chegar à mortalidade.

Como visto por Roberto et al. (2020), o uso de anticoagulantes orais e novos tratamentos hemostáticos oferecem grandes vantagens que são ainda mais óbvias em tempos de crise, para que sejam evitados eventos como a coagulação intravascular disseminada (CIVD) abrangendo uma intensa ativação de processos inflamatórios, o uso de terapias anticoagulantes se faz benéfico, evitando assim eventos trombóticos pela ativação desse sistema, segundo Orsini et al. (2020).

Para Casagrande et al. (2022), o D- dímero não é um bom marcador para avaliar o risco de eventos tromboembólicos na faixa pediátrica, pois devido aos níveis de marcadores se alterarem exatamente para eventos inflamatórios, em faixa pediátrica ele pode se alterar sem que o paciente esteja em ocasião de evento trombótico.

Segundo Bernardi et al. (2021), a prevalência de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes acometidos por COVID-19 é elevada, devido à hipercoagulabilidade sistêmica, a investigação da mesma torna-se imprescindível para que o tratamento adequado possa ser realizado precocemente. Conforme Rossi (2020), as alterações tromboembólicas podem deixar o paciente com diversos tipos de sequelas, sendo algumas delas irreversíveis, devido isso à é de suma importância que exames complementares para rastreamento de eventos tromboembólicos estejam sempre presentes na rotina de pacientes acometidos pelo o vírus.

Os estudos de Lima et al. (2021), demonstram que a infecção pelo o vírus ocasiona o surgimento de alterações da coagulação, levando em considerações os resultados dos marcadores de coagulação, demonstrando que frequentemente pacientes podem desenvolver distúrbios da coagulação, que pode estar envolvidos tanto em quadros mais graves, como em quadros críticos. Segundo Pereira et al. (2022), estes prognósticos de níveis elevados de marcadores como D-dímero mostram efetividade de quadro tromboembólicos e presença de duas ou mais comorbidades, demonstrando que esses marcadores são eficazes para distúrbios da coagulação.

De acordo com Carvalho Santos et al. (2022), os marcadores de perfil renal demonstram mudanças, sendo de suma importância para auxílio e avaliação laboratorial desses pacientes e segundo Pecly et al. (2021), devido a citotoxicidade viral, a lesão renal pode estar associada ao mal prognóstico do paciente, sendo ela umas das diversas causas de morte.

De acordo com Pereira et al. (2021) há uma evidência que a inflamação desencadeada associada a um dano oxidativo elevado irá comprometer a hemostasia e fisiologia leucocitária dos paciente, segundo De Paula et al. (2021), os leucócitos sofrem diversas alterações, que serão determinantes ao curso ou gravidade que a doença se encontra, durante início da infecção a contagem de leucócitos se encontra normal ou discretamente reduzida, porém a depender da gravidade da doença pode encontrar uma leucopenia em cerca de 28,1% a 68,1% dos pacientes, entretanto a presença de leucocitose está mais associada a maior mortalidade.

Conforme Gómez-Limon et al. (2022), a infecção é um processo com componentes de dano vascular endotelial e trombótico, como de Castro Colares (2021) circunstâncias clínicas podem manifestar além de processos com dano vascular e trombótico, respiratórios, associados a síndromes metabólicas, sendo esses mais uma razão para os pacientes evoluírem para fases críticas, estes danos endoteliais e trombóticos levem a distúrbios nos processos de hemostasia primária do paciente.

De acordo com Hadid et al. (2021), a anticoagulação desempenha um papel fundamental na gestão de infecção por COVID-19, como citado por Wool; Miller (2021) a coagulopatia representa uma combinação de consumo localizado de plaquetas pulmonares, fazendo com que o uso de anticoagulação se torne importante para a incidência de CIVD seja de baixo grau.

Nos achados de Gasecka et al. (2021) em estágios mais graves podem ser considerados como doenças tromboinflamatória em vez de apenas uma infecção, como por exemplo pacientes que apresentam alterações em diversos exames específicos para hemostasia e coagulação. Pivetti et al. (2021) aponta que o vírus gera um tipo de resposta desregulada, ativando diversos tipos de mediadores inflamatórios, pode ser caracterizado como uma doença sistêmica tromboinflamatória.

Os estudos de Zanza et al. (2022) demonstram que o desenvolvimento e distribuição de vacinas, aumentaram a eficácia de prevenção do vírus, fazendo com que processos como imunotrombose ou outros tipos de distúrbios sejam evitados, devido à imunização pela vacina, fazendo com que o paciente tenha menos riscos de adquirir o risco e caso venham a acontecer a infecção o mesmo pode ter um quadro que não se ele ao ponto de ter alterações tromboembólicas como citado por Loo et al. (2021).

Conforme Al-Saadi (2021), alterações hematológicas podem aparecer no início da infecção, e a progressividade da doença pode estar sempre associado a essas alterações, a avaliação de critérios hematológicos, como leucograma, eritrograma e plaquetograma fazendo correlações com o quadro que o paciente se encontra, torna-se preventivo para que o melhor manejo seja tomado, reforça Pereira et al. (2021).

Segundo Gajendra (2022), alterações hematológicas e bioquímicas auxiliam no reconhecimento e progressão da doença, como citado por Calegari (2021) exames básicos como a Velocidade de Hemossedimentação (VHS), Ferritina sérica, Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (AST), Gama Glutamil Transferase (GGT) auxiliam para demonstrar o quadro em que o paciente se encontra, se o vírus, a tempestade de citocina já pode ter danificado órgãos que se espera não serem danificados.

Em concordância com Javadi (2022), diversos achados sugerem que a combinação de exames bioquímicos e outros exames da rotina laboratorial são benéficos para o prognóstico da doença, pois essa detecção acontecendo de forma conjunta se vê em qual estado a doença se encontra, além de determinar qual a melhor maneira que o profissional pode seguir a ajudar na melhoria do quadro do paciente.

Muguet et al. (2022) considera a trombose como um processo patológico de ativação e propagação desajustada da resposta homeostática do organismo, relatados em estudos de Campos et al. (2020) uma grande incidência de trombose é relatada em pacientes acometidos pelo vírus devida o estado de hipercoagulabilidade que é destacado nesses pacientes.

Segundo Orsini et al. (2020) A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é caracterizada e definida como uma síndrome adquirida, estando frequentemente associada a doenças infecciosas, sendo a COVID-19 uma grande intensificadora da ativação de processos inflamatórios, fazendo com que aconteça ativação do sistema trombótico, as alterações que o vírus causa nos fatores de coagulação destaca essa predisposição que os pacientes desenvolvem para eventos tromboembólicos, reforça Muguet et al. (2022).

4 CONCLUSÃO

Portanto, os exames como TAP- Tempo de Atividade da Protrombina, TTPA- Tempo da Tromboplastina Parcial Ativada, D' Dímero são exames que dentro do contexto apresentado no estudo, tem uma grande relevância para identificar quais os processos de hemostasia e coagulação. Ao se encontrarem alterados, demonstram assim os eventos tromboembólicos

como trombose, AVC isquêmico, dentre outros, ressaltando a importância de exames complementares como exames hematológicos e bioquímicos, para que a melhor chave diagnóstica seja fechada em relação aos pacientes.

Conclui-se que os estudos sobre os eventos tromboembólicos relacionados a pacientes acometidos por COVID-19, tem suma importância tanto acadêmica, como profissional, determinar quais os melhores manejos para o tratamento e pós internação de um paciente acometido por COVID-19 faz-se importante, podendo ser um divisor de caminhos para as melhores profilaxias e a diminuição de casos graves da doença, evitando assim os eventos tromboembólicos,

REFERÊNCIAS

Al-SAADY, ENASS A. K. D. et al, "Hematological changes associated with COVID-19 infection." **Journal of clinical laboratory analysis** vol. 36,1, 2021.

BELINASO, L. C. et al., Desenvolvimento de cardiopatias na COVID-19: uma revisão bibliográfica. **Semana Acadêmica do Curso de Medicina UNISC**, 2022.

BERNARDI, Julia Muniz et al. Incidência de eventos tromboembólicos na COVID-19. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 25, p. 101091, 2021.

BURKI, T. Understanding variants of SARS-CoV-2. **The Lancet (London, England)**. 2021;397(10273):462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00298-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00298-1)

CAIXETA, FABIANA RAQUEL; LOPES, ISABEL CRISTINA REZENDE. BIOMARCADORES NA COVID-19: REVISÃO NARRATIVA. 2022.

CALEGARO, N. T. Alterações hematológicas em pacientes com COVID-19. 2021. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário de Brasília Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília, 2021.

CAMPOS, G. O. et al. DESFECHOS TROMBOEMBÓLICOS NA INFECÇÃO POR SARS-COV-2: O QUE ESPERAR?. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 480, 2020.

CARVALHO, D. B. et al. Uma análise acerca das características das coagulopatias na Covid-19: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 6, p. e10074-e10074, 2022.

CASAGRANDE, Pietro Preis et al. D-dímero elevado como um marcador para eventos tromboembólicos em pacientes pediátricos com COVID-19: uma revisão sistemática. 2022.

COLLING, Meaghan E.; KANTHI, Yogendra. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. **Vascular Medicine**, v. 25, n. 5, p. 471-478, 2020.

CREECH, C. Buddy; WALKER, Shannon C.; SAMUELS, Robert J. SARS-CoV-2 vaccines. **Jama**, v. 325, n. 13, p. 1318-1320, 2021

DE ARAÚJO, I. G.; DE MORAIS, A.C.L.N. Fenômeno da hipercoagulabilidade em pacientes com COVID-19. **Inter-American Journal of Medicine and Health**, v. 3, p. 1-9, 2020.

DE CARVALHO SANTOS, Letícia Paiva; DE SOUZA FREITAS, Moises Thiago. Identificação da mudança do perfil dos marcadores renais associados á infecção por SARS-CoV-2. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e58111730541-e58111730541, 2022.

DE CASTRO COLARES, Breno; PAES, Bárbara Barroso Bulcão; RODRIGUES, Adriel Nery. Desordem dos eventos trombóticos ocasionados pela resposta imune na COVID-19. **Diversidade Científica na Biomedicina Volume**, p. 10. 2021.

DE PAULA, Henrique Innocencio et al. Alteracoes hematológicas da COVID-19. **Brasília Med**, v. 58, p. 1-6, 2021.

ENGLAND, James T et al. “Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes.” **Blood reviews** vol. 45 (2021)

FARA, Antonella et al. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. **Open biology**, v. 10, n. 9, p. 200160, 2020.

FLEURY, Marcos Kneip. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **RBAC**, v. 52, n. 2, p. 131-7, 2020.

GAJENDRA, Smeeta. “Spectrum of hematological changes in COVID-19.” **American journal of blood research** vol. 12,1 43-53, 2022

GAŞECKA, Aleksandra et al. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. **Cardiovascular drugs and therapy**, v. 35, n. 2, p. 215-229, 2021.

GÓMEZ-LIMÓN, Livier et al. Trombopprofilaxia e anticoagulação na COVID-19. **Medicina Interna do México** , v. 38, não. 2 P. 378-387, 2022.

HADID, Tarik et al., Coagulation and anticoagulation in COVID-19. **Blood Reviews**, v. 47, p. 100761, 2021.

HU, Biying; et al. The cytokine storm and COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 1, p. 250-256, 2021.

JAVADI, Abdolreza et al. “Changes of Routine Hematological Parameters in COVID-19 Patients: Correlation with Imaging Findings, RT-PCR and Outcome.” **Iranian journal of pathology** vol. 17,1 (2022)

KICHLOO, Asim et al. COVID-19 and hypercoagulability: a review. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 26, p. 1076029620962853, 2020.

- LIMA, José Matheus do Nascimento et al. Alteração da coagulação e covid-19: uma associação entre aspectos epidemiológicos e laboratoriais para o monitoramento da covid-19. 2021.
- LOO, Joan et al. “COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms.” **Thorax** vol. 76,4, 2021
- LUO, Xiao-Hua et al. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. **Scandinavian journal of immunology**, v. 93, n. 3, p. e12989, 2021.
- MUGUET, CM.et al. COVID-19: Compreendendo a “tempestade de citocinas”. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, p. e43710515150-e43710515150, 2021.
- NAPOLEÃO, Raffaella Neves Mont'Alverne et al. COVID-19: Compreendendo a “tempestade de citocinas”. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, p. e43710515150-e43710515150, 2021.
- NASCIMENTO, C.; SANTOS, J.; BRITO, S.; TENÓRIO, P. Quais são os mecanismos celulares relacionados aos eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19?. **Jornal Vascular Brasileiro**. 2021;20: e20210020.
- NASCIMENTO, Cristian Rodrigues do et al. Quais são os mecanismos celulares relacionados aos eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19?. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 20, 2021.
- ORSINI, M. A. et al. Coagulação intravascular disseminada e covid-19: mecanismos fisiopatológicos. **Revista de Saúde, [S. l.]**, v. 11, n. 1, p. 87–90, 2020.
- PECLY, Inah Maria D. et al. Uma revisão da Covid-19 e lesão renal aguda: da fisiopatologia aos resultados clínicos. **Brazilian Journal of Nephrology**, 2021.
- PEREIRA, A. et al. Alterações hematológicas e hemostasia na COVID-19: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e171101119409-e171101119409, 2021.
- PEREIRA, Ana Flávia et al. Alterações hematológicas e hemostasia na COVID-19: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e171101119409-e171101119409, 2021.
- PEREIRA, Felipe Matheus Flix; TIMÓTEO, Pedro Augusto Dias; NETO, Celio Diniz Machado. FATORES DE RISCO PARA MANIFESTAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA COM COVID-19. **Revista Contemporânea**, v. 2, n. 3, p. 720-738, 2022.
- PIVETI F., C.; MOREIRA A.; V.; SOUZA, M. C. A Trombose venosa profunda em pacientes com COVID-19: revisão integrativa da literatura. **Revista de Saúde, [S. l.]**, v. 12, n. 3, p. 20–25, 2021.
- ROBERTO, Gabriel Antônio et al. COVID-19 e eventos tromboembólicos. **Ulakes Journal Of Medicine**, v. 1, 2020.

ROSSI, F. H. Tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 2020.

TANG, Lu et al. Controlling cytokine storm is vital in COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 570993, 2020.

WOOL, Geoffrey D.; MILLER, Jonathan L. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. **Pathobiology**, v. 88, n. 1, p. 15-27, 2021.

YE, Qing et al. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. 607-613, 2020.

ZANZA, Christian et al. Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy. **Medicina**, v. 58, n. 2, p. 144, 2022.

ZHANG, Mengxi et al. Human mobility and COVID-19 transmission: A systematic review and future directions. **Annals of GIS**, p. 1-14, 2022.