



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**MAURÍCIO MATHEUS DANTAS CAMILO DE SOUZA**

**MECANISMOS RELACIONADOS À TROMBOCITOPENIA EM PACIENTES  
AFETADOS PELA COVID-19.**

**CAMPINA GRANDE  
2021**

MAURÍCIO MATHEUS DANTAS CAMILO DE SOUZA

**MECANISMOS RELACIONADOS À TROMBOCITOPENIA EM PACIENTES  
AFETADOS PELA COVID-19.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Área de concentração:** Hematologia.

**Orientadora:** Profa. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima.

**CAMPINA GRANDE  
2021**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S729m Souza, Mauricio Matheus Dantas Camilo de.  
Mecanismos relacionados à trombocitopenia em pacientes afetados pela Covid-19 [manuscrito] / Mauricio Matheus Dantas Camilo de Souza. - 2021.  
30 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2021.

"Orientação : Profa. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."

1. Trombocitopenia. 2. Hematologia. 3. Fisiopatologia. 4. Covid-19. I. Título

21. ed. CDD 616.15

MAURÍCIO MATHEUS DANTAS CAMILO DE SOUZA

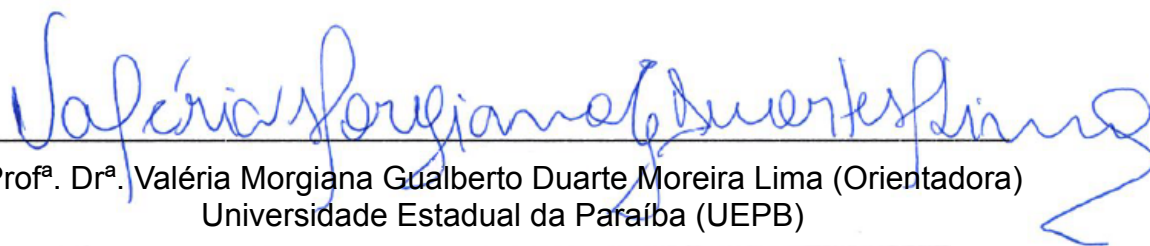
MECANISMOS RELACIONADOS À TROMBOCITOPENIA EM PACIENTES  
AFETADOS PELA COVID-19.

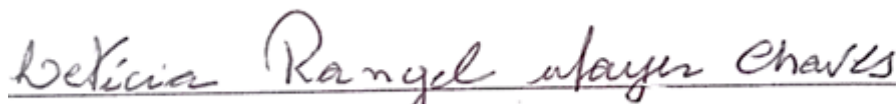
Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Departamento do Curso  
de Farmácia da Universidade Estadual da  
Paraíba, como requisito parcial à  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia.

Área de concentração: Hematologia.

Aprovada em: 07/10/2021.

**BANCA EXAMINADORA**

  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima (Orientadora)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Prof<sup>a</sup>. Esp. Letícia Rangel Mayer Chaves  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maricelma Ribeiro Moraes  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

## AGRADECIMENTOS

Durante a elaboração deste TCC, eu recebi o apoio de diversas pessoas, principalmente do meu pai, Renato Aragão Camilo de Souza, da minha mãe, Jorya Layana Dantas Camilo de Souza, assim como dos meus irmãos, Renato Americo Dantas Camilo de Souza e Antoniel Vitor Dantas Camilo de Souza. Dessa forma eu gostaria de deixar claro que não apenas esse TCC, mas toda a minha vida não teria sentido sem vocês. Muito obrigado por me fazerem ser quem eu sou e por estarem ao meu lado nos melhores e piores momentos da minha vida. Amo todos vocês.

Gostaria de agradecer também à minha noiva, Ana Vitória Freire de Almeida, por me dar o suporte físico e psicológico necessário para enfrentar dia após dia, noite após noite, madrugada após madrugada, todas as intercorrências do meu curso de graduação, me dando sempre motivos para seguir em frente e não desistir dos meus sonhos. Você é a razão da minha alegria, e o nosso futuro é o motivo do meu esforço, muito obrigado por existir.

Agradeço principalmente à minha orientadora, Professora Doutora Valéria Gualberto Morgiana Moreira Lima, que abraçou o desafio de me orientar, e que acreditou no meu potencial. Sua paciência e maestria em discutir os assuntos foram fundamentais para o pleno desenvolvimento deste trabalho. Além disso, a sua forma de ministrar aula é tão encantadora, que fez com que eu me envolvesse a fundo no mundo da hematologia clínica, e assim me inspirando a ser um profissional melhor e cada vez mais focado nessa área. Muito obrigado por me forjar.

Agradeço também à minha sogra Rita Maria Freire de Almeida e ao meu sogro Benedito Lucena de Almeida, assim como as minhas cunhadas Amanda Luiza Freire de Almeida, Carolina de Lurdes Rego, Daniela Silveira Rodrigues e a Thamara Maria Montenegro por me darem apoio durante a escrita do trabalho e me fazerem sorrir em diversos momentos da minha vida.

Agradeço a todos os meus amigos do “*Ratos Fofos*” por compartilharem momentos inesquecíveis na minha vida. vocês estarão para sempre na minha história.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1</b>	<b>Mecanismo de infecção do SARS-CoV-2 .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2</b>	<b>Sinais e sintomas apresentados por pacientes acometidos pela COVID-19.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3</b>	<b>Propostas de mecanismos promotores de trombocitopenia na infecção pelo SARS-CoV-2. ....</b>	<b>15</b>
<b>2.3.1</b>	<b><i>Tempestade de citocinas mediada pelo SARS-CoV-2 .....</i></b>	<b>16</b>
<b>2.3.2</b>	<b><i>Perda de leito capilar periférico nos pulmões.....</i></b>	<b>18</b>
<b>2.3.3</b>	<b><i>Indução de quadro de trombocitopenia de consumo.....</i></b>	<b>19</b>
<b>2.3.4</b>	<b><i>Diminuição da produção de trombopoetina hepática.....</i></b>	<b>20</b>
<b>2.3.5</b>	<b><i>Hipótese de destruição direta dos megacariócitos e das plaquetas..</i></b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>24</b>

## **MECANISMOS RELACIONADOS À TROMBOCITOPENIA EM PACIENTES AFETADOS PELA COVID-19.**

### **MECHANISMS RELATED TO THROMBOCYTOPENIA IN PATIENTS AFFECTED BY COVID-19.**

Autor (Maurício Matheus Dantas Camilo de Souza).

#### **RESUMO**

A doença COVID-19, causada pelo agente etiológico RNA vírus Coronavírus 2 causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), é uma pandemia potencialmente letal que avança a passos largos no mundo inteiro. Apesar de afetar primordialmente os pulmões, causando diminuição da saturação de oxigênio nos pacientes. A COVID-19 também é capaz de promover trombocitopenia, sendo esse achado um importante preditor da gravidade da doença. Não se sabe ao certo todos os mecanismos que levam os pacientes vítimas da COVID-19 a desenvolver o quadro de trombocitopenia. Desta maneira, o presente estudo objetivou responder a seguinte pergunta norteadora. Quais os principais mecanismos que levam a manifestação do quadro de trombocitopenia em pacientes acometidos pela COVID-19? Para isso foi realizada uma revisão narrativa da literatura científica através do levantamento bibliográfico em bancos de dados como google acadêmico, portal periódicos CAPES e pubmed entre o período de dezembro de 2019 a agosto de 2021. Onde foi possível detectar ao todo cinco principais mecanismos definidos pela comunidade científica como principais promotores da instauração da trombocitopenia nos pacientes vítimas da Covid-19, sendo eles: tempestade de citocinas, perda de leito vascular periférico nos pulmões, trombocitopenia de consumo, diminuição da produção de trombopoetina hepática, além da destruição celular direta das plaquetas e dos megacariócitos. Por se tratar de um objeto de estudo muito recente e dinâmico, diversas informações presentes neste estudo podem sofrer atualizações em um período de tempo muito curto. Dessa forma é imprescindível ressaltar que a limitação do estudo é diretamente proporcional ao curto espaço de tempo em que se teve origem a patologia. Entretanto, apesar de todas as limitações, o presente estudo contribui com o desenvolvimento de tomada de decisão da comunidade científica, uma vez que, reuniu em um único compilado, informações importantes sobre uma das principais patologias que acomete os seres

humanos no século XXI. Desta maneira, é imprescindível ressaltar que, estudos futuros serão fundamentais para que seja elucidado por completo todos os mecanismos promotores de trombocitopenia em pacientes vítimas da covid-19, a fim de que, dessa forma, estas complicações hematológicas possam ser manejadas com maior precisão, evitando óbitos e contribuindo para uma melhora no prognóstico dos pacientes.

**Palavras-chave:** Covid-19. Alteração hematológica. Trombocitopenia. Fisiopatologia.

### **ABSTRACT**

COVID-19 disease, caused by the etiologic agent RNA virus Coronavirus 2 that causes severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2), is a potentially lethal pandemic that is advancing at great strides worldwide. Despite primarily affecting the lungs, causing a decrease in oxygen saturation in patients, COVID-19 is also capable of promoting thrombocytopenia, and this finding is an important predictor of disease severity. It is not known for sure all the mechanisms that lead patients who are victims of COVID-19 to develop thrombocytopenia. Thus, this study aimed to answer the following guiding question. What are the main mechanisms that lead to the manifestation of thrombocytopenia in patients affected by COVID-19? For this, a narrative review of the scientific literature was carried out through a bibliographic survey in databases such as academic google, journal portal CAPES and pubmed. Where it was possible to detect all five criteria defined by the scientific community as the main promoters of the onset of thrombocytopenia in Covid-19 patients, namely: cytokine storm, loss of peripheral vascular bed in the lungs, consumption thrombocytopenia, decreased production of hepatic thrombopoietin, in addition to direct cell destruction of platelets and megakaryocytes. As it is a very recent and dynamic object of study, the various information present in this study can be updated in a very short period of time. Thus, it is essential to emphasize that the limitation of the study is directly proportional to the short period of time in which the pathology originated. However, despite all the limitations, this study contributes to the development of decision-making in the scientific community since it gathered in a single compilation important information about one of the main pathologies that affect human beings in the 21st century. Thus, it is essential to emphasize that future



studies are essential to fully elucidate all mechanisms that promote thrombocytopenia in patients victims of covid-19, so that, in this way, these hematological complications could be managed with greater precision, preventing deaths and contributing to an improvement in the prognosis of patients.

**Keywords:** Covid-19. hematological change. Thrombocytopenia. Pathophysiology.

## 1) INTRODUÇÃO

A doença COVID-19 que tem como agente etiológico o RNA vírus Coronavírus 2, causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), teve seu ponto de partida na cidade de Wuhan na China, no ano de 2019, onde rapidamente se espalhou e hoje é classificada pela Organização Mundial da Saúde como uma pandemia, atualmente, atingindo mais de 216 milhões de pessoas infectadas e aproximadamente cinco milhões de mortes diretamente relacionadas à referida patologia em todo o mundo (RITCHIE et al., 2021).

O novo SARS-CoV-2 que pertencente à família dos Coronaviridae (CORONAVIRIDAE, 2020), possui grande similaridade genética com os vírus SARS-CoV e MERS-CoV, sendo esses importantes agentes etiológicos das epidemias de 2002 e 2012 respectivamente (LU et al., 2020). Além disso, é importante mencionar que a propagação viral ocorre principalmente através de gotículas de saliva e aerossóis liberados pelas vias aéreas de pessoas infectadas, deste modo, o vírus consegue se propagar pelo ar (VAN et al., 2020).

É sabido que para conseguir penetrar nas células, o SARS-CoV-2 utiliza-se de sua proteína de membrana denominada de SPIKE, para se ligar, preferencialmente, à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) das células do hospedeiro. Assim, podendo introduzir o seu material genético no interior celular e promover uma rápida replicação de seu RNA, com conseqüente morte da célula hospedeira (UZUNIAN, 2020).

Em relação ao contexto clínico, a sintomatologia dos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 é bastante variada. Entretanto, estudos uni e multicêntricos vem demonstrando padrões quanto à sintomatologia (CIOTTI et al., 2020). Assim, os principais achados clínicos incluem: febre, tosse, dispnéia, pneumonia, síndrome da angústia respiratória aguda, entre outros (WANG et al., 2020a) & (CHEN et al., 2020). De modo complementar, a investigação radiológica pulmonar demonstra a aparição de achados de vidro fosco múltiplo bilateral e opacidade irregular (ZHANG et al., 2020; ZHU et al., 2020).

Além disso, é sabido que na infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre relevantes alterações dos parâmetros laboratoriais, sendo as mesmas diretamente relacionadas ao grau de comprometimento clínico do paciente (YANG, et al., 2020). Dessa maneira, diversas publicações científicas prévias, descrevem as alterações

laboratoriais de maneira ampla, com ênfase nos seguintes achados: alargamento do tempo de protrombina, elevações séricas da proteína c reativa, aumento da alanina aminotransferase e maior concentração sérica de D-dímero, (GUAN et al., 2020; LIPPI & PLEBANI, 2020), além de leucopenia, linfocitopenia, neutrofilia e trombocitopenia (CHEN et al., 2020).

Apesar de se tratar de uma doença primordialmente pulmonar, uma das maiores preocupações durante a sua evolução é o acometimento sistêmico da série plaquetária (ZONG et al., 2021). Estudos como os realizados por Zong e colaboradores no ano de 2021 e os de Manolis e colaboradores em 2021 demonstram que a trombocitopenia nos pacientes acometidos pela COVID-19 é um dos principais fatores para a piora do prognóstico durante a evolução clínica (ZONG et al., 2021; MANOLIS et al., 2021). Nesse contexto, diversos mecanismos vêm sendo propostos para elucidar adequadamente a origem da trombocitopenia descrita nos indivíduos infectados.

Portanto, o presente estudo tem por finalidade recrutar, através de revisão de literatura científica, informações suficientes para responder a seguinte pergunta norteadora: Quais os principais mecanismos que levam a manifestação do quadro de trombocitopenia em pacientes acometidos pela COVID-19?

## **2) REVISÃO DE LITERATURA**

Surgida em 2019 na cidade de Wuhan na China a doença Covid-19, que tem como agente causador o RNA vírus Coronavírus 2, causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), conseguiu se difundir de maneira muito rápida, burlando as barreiras sanitárias locais até atingir o status de pandemia, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), infectando mais de 200 milhões de pessoas e sendo responsável pela morte de mais de 4,5 milhões de seres humanos em um período de aproximadamente 2 ano (RITCHIE et al., 2021).

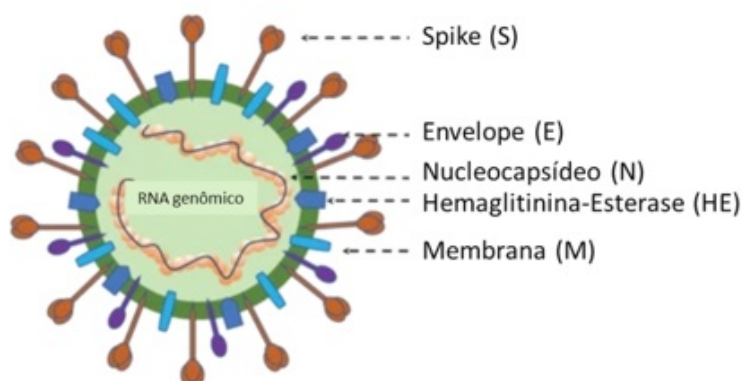
Após haver a certeza de enfrentamento a uma nova espécie de vírus, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV), através do seu grupo de trabalho *Coronaviridae Study Group*, chegou à conclusão por meio de comparação gênica que o agente etiológico causador da nova síndrome respiratória aguda grave pertence à família dos Coronaviridae (CORONAVIRIDAE., 2020), compartilhando 79% de similaridade com o vírus SARS-CoV e 50% de similaridade com o vírus

MERS-CoV, sendo esses os agentes etiológicos de importantes epidemias respiratórias nos anos de 2002 e 2012 respectivamente (LU et al., 2020).

Comparativamente aos outros Coronavírus, o SARS-CoV-2 apresenta duas principais modificações genéticas que favorecem a sua interação com a célula hospedeira. A primeira modificação consiste na mutação de seis aminoácidos presentes no domínio de ligação ao receptor (RBD) do SARS-CoV-2 na proteína de superfície SPIKE, assim, essas modificações elevam a afinidade de ligação da proteína SPIKE ao hospedeiro, ampliando a capacidade de transmissão do vírus (ANDERSEN et al., 2020).

De modo complementar, a segunda modificação genética consiste no surgimento de um local de clivagem polibásica, a hemaglutinina Esterase (HE), localizado a 10 nanômetros da proteína spike. Apesar de não se saber definitivamente a sua função, existe a hipótese de que a sua clivagem seja necessária para fortalecer a fixação do vírus na célula hospedeira (ANDERSEN et al., 2020) (Figura 1).

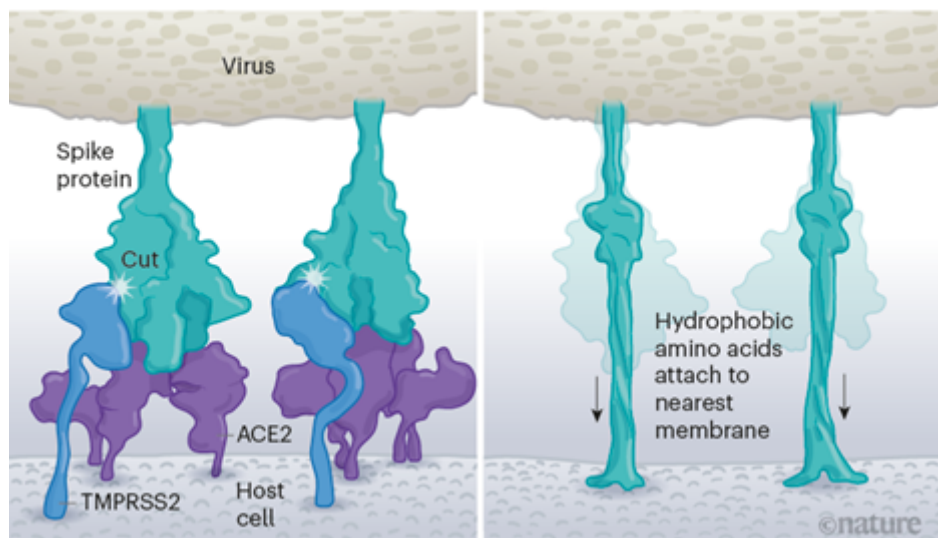
**Figura 1** - Composição molecular do SARS-CoV-2



**Fonte:** MENEZES et al., (2020, com adaptações)

A complexidade intrínseca das interações moleculares que existem entre o patógeno viral e as células eucarióticas dos hospedeiros ainda não são completamente elucidadas. Todavia, muito se tem avançado nesse aspecto, principalmente no que diz respeito às interações entre a proteína viral spike e a enzima conversora de angiotensina 2 humana (HOFFMANN et al., 2020). (Figura 2)

**Figura 2** - Ligação entre a proteína Spike e a ACE2



Fonte: SCUDELLARI et al., 2021.

### 2.1) Mecanismo de infecção do vírus SARS-CoV-2

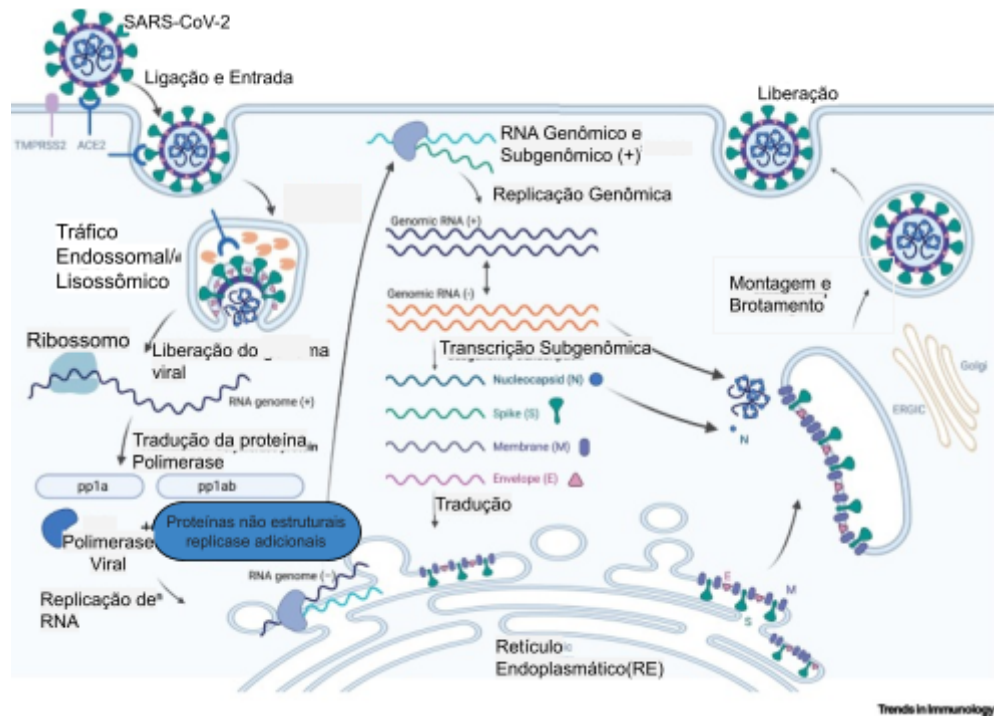
O mecanismo infeccioso do SARS-CoV-2 ainda é motivo de estudo pela comunidade científica. Em termos mais amplos, é aceitável que tal mecanismo tenha início quando a partícula viral penetra na via aérea superior do paciente, através de aerossóis presentes na atmosfera (VAN et al., 2020). Após essa etapa o SARS-COV-2 utiliza sua glicoproteína de superfície denominada de SPIKE para se ligar à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) das células do hospedeiro, sendo essa enzima amplamente expressa no tecido pulmonar, mas antes que essa ligação de fato ocorra é preciso que a enzima serina protease de superfície (TMPRSS2) clive a proteína spike, ativando-a (HOFFMANN et al., 2020).

Finalmente, após a ativação da proteína SPIKE e a formação do complexo (SPIKE ativado + ACE2), começa o processo de fusão do vírus com a bicamada fosfolipídica da membrana plasmática das células do hospedeiro. Sequencialmente, culminando com a penetração do material genético do vírus no interior da célula alvo, formando endossomos (UZUNIAN, 2020).

Após a lise da membrana viral no endossomo, o RNA viral migra para o retículo endoplasmático rugoso onde irá ocorrer a síntese das proteínas virais. Posteriormente, ao organizar as proteínas virais no complexo de Golgi, o SARS-CoV-2 migra para a superfície celular do hospedeiro. Esse processo culmina

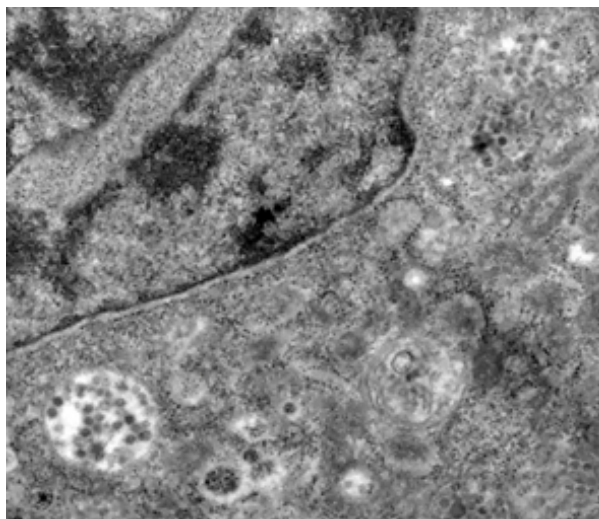
na expulsão viral da célula e deste modo o vírus fica disponível para penetrar e destruir qualquer célula que apresente na sua superfície a enzima ACE2 juntamente com a TMPRSS2 (HU et al., 2021) (Figura 3).

**Figura 3** - Ciclo de vida do SARS-CoV-2.



**FONTE:** HARRISON et al., (2020, com adaptações)

**Figura 4** - Formação de endossomo com partículas virais no interior



**FONTE:** VIEIRA et al., 2020

A inserção do RNA viral no interior celular e a rápida multiplicação intracelular, faz com que diversos mecanismos fisiológicos de defesa sejam ativados. Quando a resposta imunológica não é suficiente para debelar a infecção, instaura-se um quadro patológico onde confere ao organismo infectado sinais e sintomas típicos da patogênese viral da COVID-19 (SONG et al., 2020).

## **2.2) Sinais e sintomas apresentados por pacientes acometidos pela COVID-19**

A sintomatologia dos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 é variada. Por se tratar de uma pandemia e por afetar diversos organismos acometidos por inúmeras outras patologias associadas, a COVID-19 apresenta uma grande gama de sinais e sintomas, entretanto, através de estudos científicos foi possível datar os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes vítimas desta infecção. (CIOTTI et al., 2020).

Estudos unicêntricos demonstraram que a maioria dos pacientes acometidos pela COVID-19 apresentaram febre, tosse, dispnéia, pneumonia, síndrome da angústia respiratória aguda, mialgia, rinorreia, diarreia, náusea, vômito, fadiga, perda do olfato, faringite, faringalgia, rinite, perda do paladar, sinusite, angina, dor abdominal e arritmia, entre outros, (WANG et al., 2020a; CHEN et al., 2020).

Quanto aos achados radiográficos dos pulmões de pacientes acometidos pela COVID-19 que desenvolvem pneumonia, é possível observar a presença de múltiplas manchas, além do achado de opacidade em vidro fosco (ZHU et al., 2020). Em estudo realizado com 140 pacientes hospitalizados com COVID-19 na cidade de Wuhan na China, foi possível observar a prevalência de 89,6% dos pacientes com o achado radiológico de vidro fosco múltiplo bilateral e opacidade irregular, (Figura 5) além da presença de febre em 91,7% dos pacientes, tosse em 75,0%, fadiga em 75,0% e sintomas gastrointestinais em 39,6% dos pacientes (ZHANG et al., 2020).

**Figura 5-** Achados de imagens radiológicas de pulmões de paciente com COVID-19. (A- Opacidade irregular; B- Opacidade em vidro fosco múltiplo bilateral).



**FONTE:** ZHANG et al., 2020.

Notoriamente, os resultados de exames laboratoriais na doença COVID-19 variam de acordo com o grau de comprometimento dos órgãos afetados pela doença. Nos quadros mais leves da doença, é comum que o paciente não apresente sintomas nem alterações nos parâmetros laboratoriais, sendo classificado como assintomático (NIKOLAI et al., 2020). Entretanto, à medida em que a infecção se instaura com maior intensidade, é possível observar o surgimento de quadros típicos de inflamação com a elevação de parâmetros laboratoriais como a velocidade de sedimentação das hemácias e da proteína C reativa. Além dos achados descritos anteriormente, é possível observar a elevação de parâmetros como a bilirrubina, creatinina, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, expondo o grau de comprometimento hepático na infecção (CHEN et al., 2020).

Outros achados laboratoriais como o aumento da enzima lactato desidrogenase (LDH), procalcitonina e a diminuição dos valores da albumina, além de leucocitose às custas da neutrofilia com consequente linfopenia, podem indicar um maior grau de severidade no prognóstico da doença (GUAN et al., 2020).

Além disso, trombocitopenia, aumento do D-dímero e prolongamentos do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada, predizem um estado mais avançado da doença onde é possível observar o comprometimento da hemostasia, indicando severidade e pior prognóstico (LIPPI & PLEBANI, 2020).



De modo particular, é importante destacar que um dos principais fatores que contribuem para a progressão da doença COVID-19 é o acometimento da série plaquetária (LIPPI & PLEBANI, 2020). Uma vez que, diversas situações clínicas como a hiperativação e a trombocitopenia de consumo contribuem para quadros de tromboembolismo e pioram o prognóstico dos pacientes (ZONG et al., 2021; WOOL et al., 2020).

Em estudo realizado por Klok e colaboradores, apesar de todos os 184 pacientes terem sido admitidos na UTI já com profilaxia antitrombótica, 31% desses indivíduos desenvolveram algum tipo de trombotopia. Nesse grupo populacional específico, 81% desenvolveram embolia pulmonar, 27% apresentaram tromboembolismo venoso e 3,7% tiveram eventos tromboticos arteriais (KLOK et al., 2020).

Um estudo de coorte prospectivo, envolvendo a autópsia de 12 pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado por reação em cadeia da polimerase, detectou que 58% dos pacientes tinham trombose venosa profunda, nos quais não havia suspeita de tromboembolismo venoso antes da morte e 33% dos pacientes foram a óbito por embolia pulmonar. Em adição, outro fato importante nesse estudo foi a demonstração de elevados títulos de RNA viral do SARS-CoV-2 no fígado, rim e no coração dos pacientes investigados (WICHMANN et al., 2020).

Assim, levando-se em consideração a virulência do patógeno, principalmente no que diz respeito aos quadros de trombocitopenia, faz-se imprescindível descrever sobre os mecanismos fisiopatológicos que acompanham tal condição, para que desta forma possa se discutir aspectos como o tratamento ou mesmo a prevenção desses eventos. (ASSELAH et al., 2021)

### **2.3) Propostas de mecanismos promotores de trombocitopenia na infecção pelo SARS-CoV-2.**

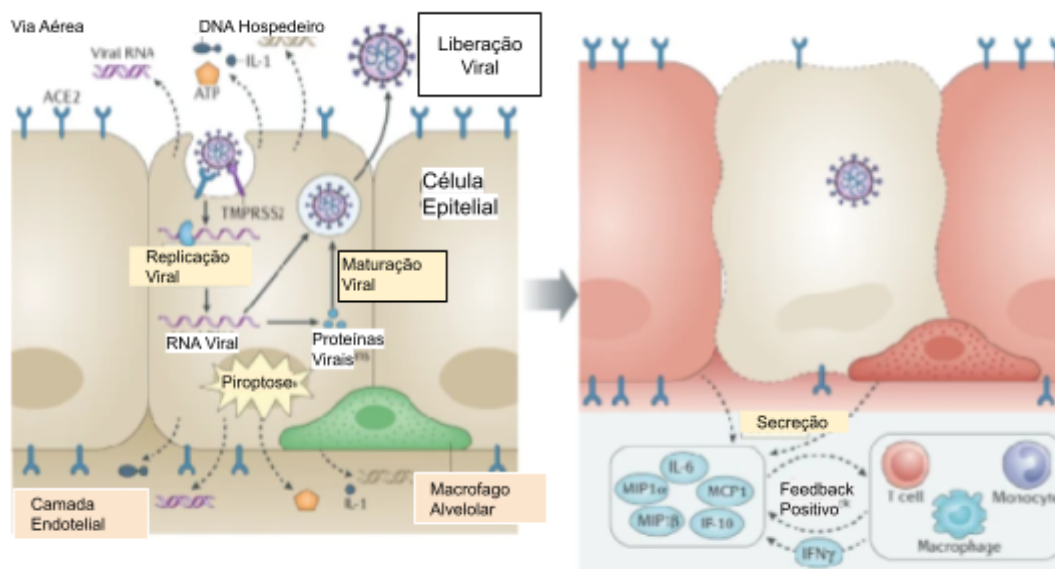
Os mecanismos que desencadeiam alterações na hemostasia nos pacientes infectados pelo novo Coronavírus-2 ainda são motivos de discussão pela comunidade científica. Desse modo, a seguir serão expostos os principais mecanismos debatidos por grupos de pesquisas científicas sobre a origem da trombocitopenia nos casos de Covid-19.

### **2.3.1) Tempestade de citocinas mediada pelo SARS-CoV-2.**

Após entrar nas vias aéreas do paciente, o SARS-CoV-2 penetra nos pneumócitos e começa o seu processo replicativo usando o maquinário celular para produzir suas proteínas e ampliar a concentração viral no organismo (HU et al., 2021). Ao morrerem, as células acometidas diretamente pelo SARS-CoV-2 liberam no meio extracelular a IL 1, ativando, dessa forma, as células adjacentes em uma espécie de resposta parácrina. Essas células ativadas acabam produzindo e liberando uma série de citocinas pró inflamatórias como por exemplo a IL 6, Proteína de quimiotaxia de monocitos (MCP 1), proteína inflamatória de macrófagos 1 alfa (MIP 1 Alpha), MIP 1 Beta, proteína 10 induzida por interferon gama (IP10), entre outras (BOURGONJE et al., 2020).

As citocinas liberadas irão sinalizar para células do sistema imune como linfócitos T, monocitos e macrófagos, que por sua vez irão sinalizar em mecanismo de feedback positivo com interferon gama, estimulando essas células a produzirem mais citocinas pró inflamatórias (BOURGONJE et al., 2020). Caso esse feedback positivo seja satisfatório, o vírus é combatido e o paciente terá sofrido apenas pequenos danos inflamatórios pulmonares autolimitados. Entretanto, se esse estímulo ocorrer de maneira exacerbada e o ciclo pró inflamatório não for parado, é instalado o quadro de tempestade de citocinas, culminando na liberação maciça de citocinas pró inflamatórias na região alveolar como a IL6, IP10, Interferon gama, IL2, IL10, G-CSF, MIP1 alfa e fator de necrose tumoral (SONG et al., 2020). (FIGURA 6).

**Figura 6 -** Produção de citocinas durante a infecção pelo SARS-CoV-2



Fonte: TAY et al., (2020, com adaptações)

Corroborando com essa ideia, ao observar prospectivamente através de formulários padronizados a evolução clínica de 41 pacientes, Huang e seus colaboradores conseguiram ver que pacientes com COVID-19 grave, necessitando de cuidados intensivos em hospitais, exibiam níveis plasmáticos mais elevados de IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), IP-10, MCP1, proteína inflamatória de macrófagos 1 $\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ) e fator de necrose tumoral (TNF) (HUANG et al., 2020). Todas essas citocinas liberadas durante a piroptose são mediadores extremamente inflamatórios que irão causar lesões teciduais excessivas, culminando com a infiltração de monócitos, macrófagos, células T e quadros de edema, dificultando por sua vez a captação de oxigênio, levando ao comprometimento da troca gasosa e consequente baixa de saturação de oxigênio. (SONG et al., 2020)

Deste modo, a concentração de citocinas pode prever o prognóstico de pacientes vítimas da Covid-19. De acordo com um estudo de coorte retrospectivo elaborado por Zhou et al no ano de 2020, os níveis de IL-6 nos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 continuam a aumentar ao longo da infecção e são mais elevados em não sobreviventes do que em sobreviventes (ZHOU et al., 2020). Além disso, pacientes com doença grave apresentam uma porcentagem significativamente maior de monócitos inflamatórios CD14 + e CD16 + ,secretores de

citocinas pró-inflamatórias no sangue periférico do que pacientes com doença leve, contribuindo dessa forma para a perpetuação do quadro de tempestade de citocinas (ZHOU, YONGGANG et al., 2020).

Em indivíduos mais graves, a tempestade de citocinas pode se espalhar para outros órgãos. Em estudo multicêntrico retrospectivo realizado por Ruan et al em 2020, foi possível observar em 150 pacientes que níveis elevados de citocinas, como fator de necrose tumoral e Interleucina 6 podem causar choque séptico e falência de múltiplos órgãos, podendo resultar em dano miocárdico e insuficiência circulatória (RUAN et al., 2020).

Assim, a tempestade de citocinas produzida durante a infecção viral do SARS-CoV-2 contribui para a trombocitopenia, uma vez que, substâncias como o fator de Crescimento Tumoral Beta (TGF $\beta$ ), TNF e a interleucina 6, em grandes quantidades, podem penetrar na medula óssea e modular negativamente a megacariopoiese medular através da indução da trombocitopenia por meio da destruição dos megacariócitos medulares e pulmonares (VALLETTA et al 2020).

### **2.3.2) Perda de leito capilar periférico nos pulmões.**

Além da origem clássica medular, as plaquetas também possuem origem pulmonar. Segundo um estudo robusto publicado na revista *Nature*, realizado em 2017 por Emma Lefrançois e colaboradores, foi possível concluir que aproximadamente 50% de todas as plaquetas circulantes no sangue periférico são originadas nos pulmões. Segundo os autores, ao se deparar com uma condição de trombocitopenia e relativa deficiência de células-tronco na medula óssea, os megacariócitos pulmonares podem repovoar a medula e reconstruir plenamente a contagem total de plaquetas no sangue periférico. O mesmo estudo ainda aponta para a importância dos leitos capilares alveolares, isto é, a disponibilidade periférica de artérias pulmonares, na constrição citoplasmática dos megacariócitos periféricos no pulmão para a liberação direta de plaquetas na corrente sanguínea. (LEFRANÇOIS et al., 2017).

Outrora, Martin e colaboradores demonstraram em seus estudos que o dano alveolar extenso reduz a disponibilidade de leitos capilares no pulmão (MARTIN et al., 1983). Dessa forma, tais danos afetam a fragmentação dos megacariócitos,

diminuindo assim a produção plaquetária e, conseqüentemente, contribuem para um quadro de trombocitopenia (THACHIL et al., 2020).

Corroborando com os estudos publicados anteriormente por Martin, Maiese et al realizaram um estudo revisional que avaliou 341 autópsias de pacientes vítimas da Covid-19, onde foi possível concluir que a perda do leito capilar pulmonar periférico, decorrente do dano alveolar difuso, e a presença de trombos arteriais nos pulmões, são as principais características dos pacientes vítimas da Covid-19 (MAIESE et al., 2020).

Deste modo, por ser considerado um sítio ativo para a megacariopoiese, diante de um estímulo pró coagulante, como é o caso da Covid-19, os pulmões acabam desencadeando uma resposta compensatória, elevando assim a contagem total de megacariócitos pulmonares. Em contrapartida, a constrição citoplasmática dos megacariócitos, a fim de dar origem às plaquetas, se torna ineficiente ou mesmo ausente devido a baixa disponibilidade de leito vascular periférico, contribuindo desta maneira para um quadro de trombocitopenia (VALDIVIA et al 2020).

### ***2.3.3) Indução de quadro de trombocitopenia de consumo***

O ataque e a replicação do SARS-CoV-2 consegue desencadear a piroptose, vazamento e liberação de citocinas pró inflamatórias e quimiocinas principalmente nos pulmões mas também em vários outros órgãos como rim, fígado, e até mesmo no interior dos vasos sanguíneos (FU et al., 2020). Esses danos, principalmente ao tecido pulmonar e às células endoteliais pulmonares, resultam na ativação, agregação e encapsulamento de plaquetas no pulmão e aumentam o consumo de plaquetas, contribuindo para um quadro de trombocitopenia por consumo (XU et al., 2020).

Assim, sob um ponto de vista sistêmico, a lesão endotelial e a piroptose celular em vários órgãos ocasionada pelo SARS-CoV-2, promove a liberação de fatores pró-coagulantes como, por exemplo, a liberação de fator tecidual. Dessa maneira, esses fenômenos fazem com que ocorra a formação de microtrombos por todo o corpo, consumindo assim as plaquetas circulantes e, dessa forma, acusando ao exame laboratorial um quadro de trombocitopenia (MEI et al 2020).

Oportunamente essa hipótese da trombocitopenia de consumo encontra força nos estudos de Wichmann et al, que observou um intenso quadro de

tromboembolismo profundo em vítimas da COVID-19. Tendo sido demonstrado que, a doença possui forte ligação com a ativação plaquetária multissistêmica, decorrente de danos celulares mediados por infecção viral direta ou mesmo derivado da tempestade de citocinas (WICHMANN et al., 2020).

#### **2.3.4) Diminuição da produção de trombopoetina hepática**

É sabido que a trombopoetina (TPO) é o principal hormônio regulador da megacariocitopoiese e assim promove a maturação plaquetária, sendo a sua produção, primordialmente, de origem hepática e em menor proporção de cunho renal (MCDONALD et al., 1988; ADINOLFI et al., 2001). Ao longo do tempo, estudos científicos correlacionam danos hepáticos com baixas produção de TPO e com consequente trombocitopenia (MARTIN et al., 1997). Não distante dessa realidade, em estudo desenvolvido por Chen e colaboradores em 2020, foi possível observar que cerca de 43% dos indivíduos infectados pela SARS-CoV-2 tiveram elevações significativas dos níveis de AST e ALT, juntamente com o aumento da bilirrubina direta, indicando comprometimento hepático associado a COVID-19 (CHEN et al., 2020).

Yijin Wang e colaboradores corroboraram com os achados de Chen et al, ao analisarem 156 pacientes internados com COVID-19. Cerca de 41% desses pacientes apresentaram aminotransferases elevadas, onde foi possível correlacionar a elevação de aminotransferases com a piora do prognóstico da doença. Em nível histológico, o estudo mostrou ainda que os hepatócitos apresentavam um maciço estado apoptótico (WANG et al., 2020b)

Em contrapartida, em um estudo guiado por Yan e seus colaboradores foi possível observar que as células hepáticas expressam pouco receptor ACE2 em sua superfície. Aproximadamente 3% dos hepatócitos expressam ACE2, enquanto que cerca de 60% das células do ducto biliar expressam a ACE2 (YAN et al., 2020). Desta forma, o dano hepático gerado pelo SARS-CoV-2, segundo estudo realizado por Wu e colaboradores (2020), não está correlacionado com a infecção viral direta dos hepatócitos, mas sim por algum mecanismos secundários, provavelmente, a tempestade de citocinas, e que em contrapartida, o vírus infecta diretamente as células do ducto biliar, sendo essas células importantes para a regeneração hepática (WU et al., 2020).

Apesar de parecerem conflitantes, ambos os estudos, citados anteriormente, demonstram que o SARS-CoV-2 consegue destruir, direta ou indiretamente, o tecido hepático, justificando assim a elevação dos marcadores de lesão hepática, e desse modo comprometendo a manutenção e a maturação da linhagem megacariocítica por diminuir a produção da TPO ao induzir a destruição dos hepatócitos. (CHEN, et al., 2020; YAN, et al., 2020)

### **2.3.5) Hipótese de destruição direta dos megacariócitos e das plaquetas**

Apesar de estudos excluírem a possibilidade de expressão do receptor ACE2 e TMPRSS2 em plaquetas (MANNE et al., 2020; ZAID et al., 2020), um estudo robusto publicado por Si Zhang et al em 2020 demonstrou que plaquetas humanas e de camundongos expressam abundantemente os receptores ACE2 e TMPRSS2. Dessa maneira, as plaquetas seriam bombardeadas pelo SARS-CoV-2 de maneira direta durante a infecção (ZHANG, SI et al., 2020). Assim é importante pontuar que esses achados conflitantes demonstram o nível de incerteza que ainda paira sobre os estudos envolvendo as plaquetas, e principalmente a sua relação com o novo SARS-CoV-2.

Enquanto a dúvida sobre se as plaquetas expressam ou não o receptor de superfície ACE2 persiste, durante um estudo realizado por Manne e colaboradores em 2020, foi possível isolar o RNA viral do SARS-CoV-2 no interior de plaquetas. Esse fato levantou, em parte da comunidade científica, a possibilidade de um outro tipo de interação entre o SARS-CoV-2 e as células do hospedeiro que não seja mediante a interação com a ACE2 e o TMPRSS2 (MANNE et al., 2020).

Em um estudo publicado na revista *Nature*, no ano de 1992, realizado por Yeager e colaboradores foi possível inferir que a aminopeptidase N humana (CD 13), uma metaloprotease de superfície celular presente em células epiteliais intestinais, pulmonares e renais além de plaquetas e fibroblastos, funciona também como um receptor de entrada para a cepa do coronavírus humano 229E (HCoV-229E) (YEAGER et al., 1992).

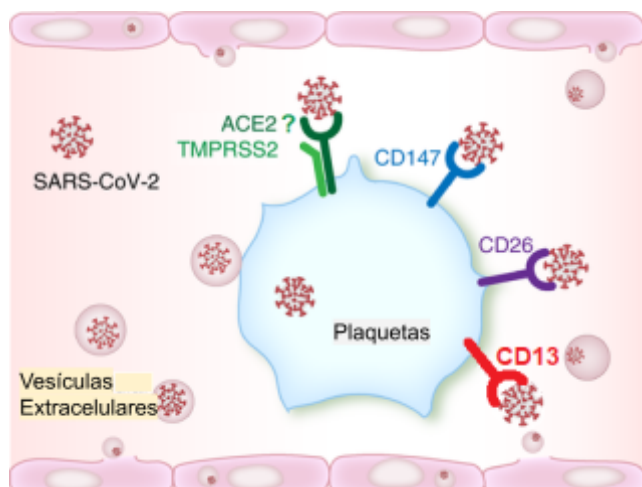
A hipótese de que o CD13 funcione também como alvo para o SARS-CoV-2 surge através da análise comparativa da concentração desse receptor em pacientes acometidos com Covid-19 e em pacientes saudáveis. Particularmente Tsou e colaboradores onde se observaram que o soro de 225 pacientes, sendo eles 53

saudáveis e 172 com Covid-19. Dessa maneira, como produto investigativo houve a identificação de um aumento significativo ( $p < 0,0001$ ) do receptor CD13 no soro dos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 em comparação aos pacientes saudáveis ( $960 \pm 81,2$  vs.  $94,7 \pm 37,6$  ng / ml) (TSOU et al., 2020).

De modo análogo, corroborando com a hipótese de que o SARS-CoV-2 possua outra porta de entrada celular além da ACE2, Naveen e colaboradores (2020) demonstraram a conectividade da proteína de topo SPIKE do SARS-CoV-2 com o receptor de superfície CD26 humano, sendo esse receptor muito expresso por células T de defesa, além de também serem encontrados em plaquetas e megacariócitos (NAVEEN et al., 2020).

Em adição, uma terceira possibilidade de receptor de superfície celular utilizado pelo SARS-CoV-2 foi descrita por Ke Wang e colaboradores, onde foi possível confirmar a ligação da proteína de superfície CD147 das células do hospedeiro com o receptor de superfície viral SPIKE do SARS-CoV-2. Deste modo, esse achado assim como o realizado por Tsou e colaboradores e Naveen e colaboradores confere robustez a hipótese de que o SARS-CoV-2 penetra nas células do hospedeiro através de outras rotas que não seja, obrigatoriamente, via ACE2, e conseqüentemente possa atingir linhagens celulares distintas como as plaquetas e os megacariócitos, (WANG et al., 2020c; TSOU et al., 2020; NAVEEN et al., 2020) (Figura 5).

**Figura 5** - Hipóteses de receptores de superfície alternativos expressos pelas plaquetas e megacariócitos que sirvam como alvos para a entrada do SARS-CoV-2



Fonte: CAMPBELL et al., (2020, com adaptações)



Dessa forma, considerando a relevância e o dinamismo das informações acerca da Covid-19, é importante que haja continuidade nos estudos pela atualização de prováveis mecanismos que estejam direta ou indiretamente relacionados com o contexto clínico dos pacientes acometidos pela referida patologia. Principalmente, no que diz respeito aos quadros pró trombóticos da COVID-19, sendo fundamental que exista a preocupação em manter atualizadas as diretrizes clínicas a fim de garantir uma abordagem completa na evolução do prognóstico do paciente. (WIERSINGA et al., 2020)

### **3) METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de uma pesquisa de cunho exploratória e de abordagem qualitativa com natureza básica, cuja o foco é o agrupamento de informações preexistentes por meio de revisão narrativa da literatura, desta forma, o estudo não se propõe a trazer o estado da arte sobre o seu objeto de estudo, mas sim, recolher informações úteis sob um crivo lógico e científico acerca das principais informações sobre dos mecanismos que levam a quadros de trombocitopenia em pacientes vítimas da Covid-19.

Desta forma, a coleta dos dados foi realizada de maneira não sistemática nos repositórios *Google acadêmico*, *Portal periódicos Capes*, *Scielo*, *Medline* e *Pubmed* durante o período de dezembro de 2019 a agosto de 2021. Os dados obtidos foram discutidos entre o autor e sua orientadora e finalmente transcritos na língua vernácula.

### **4) CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os mecanismos moleculares que levam o SARS-CoV-2 a desenvolver quadros de trombocitopenia nos pacientes vítimas da Covid-19 ainda não estão completamente elucidados. Tudo o que se tem na atualidade são hipóteses em construção, algumas ainda em fase embrionária e outras em estados mais avançados. Deste modo, é preciso que os profissionais da saúde, tenham em mente que a COVID-19 possui a capacidade de gerar eventos trombóticos, e dessa forma sendo capaz de promover sequelas irreversíveis que podem comprometer a qualidade de vida do paciente ou mesmo levando à morte.

Sendo assim, pode-se afirmar que a pergunta norteadora do trabalho: Quais os principais mecanismos que levam a manifestação do quadro de trombocitopenia em pacientes acometidos pela COVID-19? foi respondida. Uma vez que, o presente estudo conseguiu reunir ao todo cinco mecanismos descritos como os mais prováveis para gerar quadros de trombocitopenia, sendo eles: tempestade de citocinas, Perda de leito capilar pulmonar periférico, Indução de quadro de trombocitopenia de consumo, diminuição da produção de trombopoetina hepática e a hipótese de destruição direta dos megacariócitos e das plaquetas.

De um modo geral, teorias científicas demoram décadas para se estabelecerem, dessa forma, tendo em vista o curto espaço de tempo do surgimento do novo SARS-CoV-2, é impossível pressupor que as informações contidas na comunidade científica sejam suficientemente completas. Desta forma é imprescindível que estudos futuros abordem novamente a temática e atualizem a lista de mecanismos para que assim possa ajudar na tomada de decisão do corpo clínico quanto ao manejo do paciente vítima da Covid-19.

## 5) REFERÊNCIAS

ADINOLFI, Luigi Elio; GIORDANO, Maria Grazia; ANDREANA, Augusto; *et al.* Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. **British Journal of Haematology**, v. 113, n. 3, p. 590–595, 2001.

ANDERSEN, Kristian G.; RAMBAUT, Andrew; LIPKIN, W. Ian; *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nature Medicine**, v. 26, n. 4, p. 450–452, 2020.

ASSELAH, Tarik; DURANTEL, David; PASMANT, Eric; *et al.* COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. **Journal of Hepatology**, v. 74, n. 1, p. 168–184, 2021.

BOURGONJE, Arno R; ABDULLE, Amaal E; TIMENS, Wim; *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 ( ACE2 ), SARS-CoV -2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 ( COVID -19). **The Journal of Pathology**, v. 251, n. 3, p. 228–248, 2020.

CAMPBELL, Robert A.; BOILARD, Eric ; RONDINA, Matthew T. Is there a role for the ACE2 receptor in SARS-CoV-2 interactions with platelets? **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 19, n. 1, p. 46–50, 2020.

CHEN, Nanshan; ZHOU, Min; DONG, Xuan; *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020.

CIOTTI, Marco; CICCIOZZI, Massimo; TERRIONNI, Alessandro; JIANG, Wen-Can; WANG, Cheng-Bin; & BERNARDINI, Sergio; The COVID-19 pandemic, **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, 57:6, 365-388, 2020

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nat Microbiol** 5, 536–544, 2020.

FU, Yajing; CHENG, Yuanxiong ; WU, Yuntao. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. **Virologica Sinica**, v. 35, n. 3, p. 266–271, 2020.

GUAN, Wei-jie; NI, Zheng-yi; HU, Yu; *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.

HARRISON, Andrew G.; LIN, Tao ; WANG, Penghua. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends in Immunology**, v. 41, n. 12, 2020.

HOFFMANN, Markus; KLEINE-WEBER, Hannah; SCHROEDER, Simon; *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280.e8, 2020.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

HU, B. et al. Characteristics of SARS- CoV-2 and COVID-19, **Nature Review Microbiology**, 19, p. 141-154, 3, 2021.

KLOK, F.A.; KRUIP, M.J.H.A.; VAN DER MEER, N.J.M.; *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, v. 191, p. 145–147, 2020.

LEFRANÇAIS, Emma; ORTIZ-MUÑOZ, Guadalupe; CAUDRILLIER, Axelle; *et al.* The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. **Nature**, v. 544, n. 7648, p. 105–109, 2017.

LIPPI, Giuseppe ; PLEBANI, Mario. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 58, n. 7, p. 1063–1069, 2020.

LU, Roujian; ZHAO, Xiang; LI, Juan; *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020.

MAIESE, Aniello; MANETTI, Alice Chiara; LA RUSSA, Raffaele; *et al.* Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. **Forensic Science, Medicine and Pathology**, v. 17, n. 2, p. 279–296, 2020.

MANNE, Bhanu Kanth; DENORME, Frederik; MIDDLETON, Elizabeth A.; *et al.* Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. **Blood**, v. 136, n. 11, p. 1317–1329, 2020.

MANOLIS, Antonis S. et al. COVID-19 infection: viral macro-and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 12-24, 2021.

MARTIN, J.F; SLATER, D.N; BRIDGE; *et al.* ABNORMAL INTRAPULMONARY PLATELET PRODUCTION: A POSSIBLE CAUSE OF VASCULAR AND LUNG DISEASE. **The Lancet**, v. 321, n. 8328, p. 793–796, 1983.

MARTIN, Thomas G. Thrombopoietin Levels in Patients with Cirrhosis before and after Orthotopic Liver Transplantation. **Annals of Internal Medicine**, v. 127, n. 4, p. 285, 1997.

MCDONALD, T. P. Thrombopoietin: its biology, purification, and characterization. **Experimental hematology**, v. 16, n. 3, p. 201-205, 1988.

MEI, Heng; LUO, Lili ; HU, Yu. Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 13, n. 1, 2020.

MENEZES, Maria Elizabeth. Diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). **Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC)** v. 52, n. 2, p. 122-30, 2020.

NAVEEN Vankadari & Jacqueline A. Wilce Emerging COVID-19 coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26, **Emerging Microbes & Infections**, 9:1, 601-604, 2020.

NIKOLAI, Lea A.; MEYER, Christian G.; KREMSNER, Peter G.; *et al.* Asymptomatic SARS Coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 100, p. 112–116, 2020.

RITCHIE, Hannah; ORTIZ-OSPINA, Esteban; BELTEKIAN, Diana; *et al.* Coronavírus Pandemic (COVID-19). **Our World in Data**. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/coronavirus-data>>. Acesso em: 11 Jul. 2021.

RUAN, Qiurong; YANG, Kun; WANG, Wenxia; *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 846–848, 2020.

SONG, Peipei; LI, Wei; XIE, Jianqin; *et al.* Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. **Clinica Chimica Acta**, v. 509, p. 280–287, 2020.

TAY, Matthew Zirui; POH, Chek Meng; RÉNIA, Laurent; *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363–374, 2020.

THACHIL, Jecko ; LISMAN, Ton. Pulmonary Megakaryocytes in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Roles in Thrombi and Fibrosis. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 46, n. 07, p. 831–834, 2020.

TSOU, Eliza Pei-Suen *et al.* Identification of CD13 as a Potential Cause for SARS-CoV-2-triggered Hyperinflammation and Thrombosis. **Arthritis & Rheumatology**, p. 2-2, 2020.

UZUNIAN, Armênio. Coronavírus SARS-CoV-2 and Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 2020.

VALDIVIA-MAZEYRA, Mariel F.; SALAS, Clara; NIEVES-ALONSO, Jesús M.; *et al.* Increased number of pulmonary megakaryocytes in COVID-19 patients with diffuse alveolar damage: an autopsy study with clinical correlation and review of the literature. **Virchows Archiv**, v. 478, n. 3, p. 487–496, 2020.

VALLETTA, Simona; THOMAS, Alexander; MENG, Yiran; *et al.* Micro-environmental sensing by bone marrow stroma identifies IL-6 and TGFβ1 as regulators of hematopoietic ageing. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 2020.

VAN DOREMALEN, Neeltje; BUSHMAKER, Trenton; MORRIS, Dylan H.; *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16, p. 1564–1567, 2020.

WANG, Dawei; HU, Bo; HU, Chang; *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061, 2020a.

WANG, Yijin; LIU, Shuhong; LIU, Hongyang; *et al.* SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. **Journal of Hepatology**, v. 73, n. 4, p. 807–816, 2020b.

WANG, Ke; CHEN, Wei; ZHANG, Zheng; *et al.* CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, n. 1, 2020c.

WICHMANN, Dominic; SPERHAKE, Jan-Peter; LÜTGEHETMANN, Marc; *et al.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. **Annals of Internal Medicine**, v. 173, n. 4, p. 268–277, 2020.

WIERSINGA, W. Joost; RHODES, Andrew; CHENG, Allen C.; *et al.* Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782, 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, 2020.

WU, Jian; SONG, Shu; CAO, Hong-Cui; *et al.* Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 19, p. 2286–2293, 2020.

XU, Panyang; ZHOU, Qi ; XU, Jiancheng. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. **Annals of Hematology**, v. 99, n. 6, p. 1205–1208, 2020.

YANG, Ai-Ping; LI, Hui-Ming; TAO, Wen-Qiang; *et al.* Infection with SARS-CoV-2 causes abnormal laboratory results of multiple organs in patients. **Aging**, v. 12, n. 11, p. 10059–10069, 2020.

YAN, Renhong; ZHANG, Yuanyuan; LI, Yanning; *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, v. 367, n. 6485, p. 1444–1448, 2020.

YEAGER, Curtis L. et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. **Nature**, v. 357, n. 6377, p. 420-422, 1992.

ZAID, Younes; PUHM, Florian; ALLAEYS, Isabelle; *et al.* Platelets Can Associate With SARS-CoV-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. **Circulation Research**, v. 127, n. 11, p. 1404–1418, 2020.

ZHANG, J. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1730–1741, 27 fev. 2020.

ZHANG, Si; LIU, Yangyang; WANG, Xiaofang; *et al.* SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 13, n. 1, 2020.

ZHOU, Fei; YU, Ting; DU, Ronghui; *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020.

ZHOU, Yonggang et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. **National Science Review**, v. 7, n. 6, p. 998-1002, 2020.

ZHU, Na; ZHANG, Dingyu; WANG, Wenling; *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.

ZONG, Xiaolong et al. Thrombocytopenia is associated with COVID-19 severity and outcome: an updated meta-analysis of 5637 patients with multiple outcomes. **Laboratory medicine**, v. 52, n. 1, p. 10-15, 2021.