

Perfil dos pacientes diagnosticados com tromboembolismo venoso pós COVID-19

Profile of patients diagnosed with venous thromboembolism after covid-19

Alyce Favacho Castro^{1*}, Cryslanne Souza Silva¹, Laís Gabriella Nunes Ramalho¹, Maria Clara Santos da Costa¹

RESUMO

Objetivo: descrever um perfil dos pacientes diagnosticados com tromboembolismo venoso pós COVID-19 através das características clínicas apresentadas nos artigos base. **Métodos:** Foram consultadas as bases de dados PubMed, SciELO e LILACS. **Resultados:** Esta revisão compreendeu um total de 1.025 pacientes, desses 652 eram do sexo masculino (63,6%), a idade avançada foi uma característica encontrada na grande maioria desses pacientes, além de comorbidades pré-existentes, dessa forma, 490 pacientes apresentaram HAS (46,8%), 129 apresentaram ao menos uma doença cardiovascular (12,58%), 220 apresentaram diabetes (21,46%), e 234 apresentaram obesidade (22,82%). **Conclusão:** a alta incidência de TEV precoce em pacientes com COVID-19, está relacionada as comorbidades já existentes e concomitantes nesses pacientes. Dessa forma, o perfil clínico dos pacientes com TEV pós covid-19 tem como principais características a idade elevada, as comorbidades pré-existentes, os níveis elevados do D-dímero e a prevalência no sexo masculino. Entretanto, apesar dos estudos apresentarem e concederem tais informações, ainda é necessário um estudo mais aprofundado para que se possa traçar um perfil fidedigno desses pacientes.

Palavras-chave: Tromboembolismo venoso; COVID-19; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Objective: to describe a profile of patients diagnosed with venous thromboembolism after COVID-19 through the clinical characteristics presented in the base articles. **Methods:** PubMed, SciELO and LILACS databases were consulted. **Results:** This review comprised a total of 1,025 patients, of these 652 were male (63.6%), advanced age was a characteristic found in the vast majority of these patients, in addition to pre-existing comorbidities, thus, 490 patients had SAH (46.8%), 129 had at least one cardiovascular disease (12.58%), 220 had diabetes (21.46%), and 234 had obesity (22.82%). **Conclusion:** the high incidence of early VTE in patients with COVID-19 is related to existing and concomitant comorbidities in these patients. Thus, the clinical profile of patients with VTE after covid-19 has as main characteristics the high age, pre-existing comorbidities, the high levels of d-dummer and the prevalence in males. However, although studies present and grant such information, further study is still needed in so that a reliable profile of these patients can be drawn.

Keywords: Venous thromboembolism; COVID-19; SARS-CoV-2.

¹ Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos.
*E-mail: alycefavachobr@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os coronavírus são uma grande família de vírus de RNA que causam uma ampla gama de doenças, desde o resfriado comum até algumas condições graves, como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e COVID-19. O primeiro coronavírus foi identificado na década de 1960. Esses vírus têm um RNA de fita simples aberto entre 26 e 32 kb de comprimento e também possuem dois tipos de proteínas de superfície que seus nomes derivam de aparências características. A família Coronaviridae é dividida em quatro gêneros, genotipicamente e sorologicamente: coronavírus Alfa, Beta, Gama e Delta. A doença do coronavírus 2019 (COVID-19), é causada pela síndrome respiratória aguda grave (RAHBARI et al., 2021; BIKDELI et al., 2020).

O SARS-CoV-2 é um coronavírus que entra nas células humanas principalmente pela ligação da enzima conversora de angiotensina 2 (WALLS et al., 2020), que é altamente expressa em células alveolares pulmonares, miócitos cardíacos, endotélio vascular e outras células (HUANG et al., 2020; ZHANG et al., 2020). Os sintomas iniciais da COVID-19 se sobrepõem a outras síndromes virais e incluem febre, fadiga, dor de cabeça, tosse, falta de ar, diarreia, dores de cabeça e mialgias (GUAN et al., 2019). Entretanto, a COVID-19 pode variar de uma doença leve com sintomas semelhantes aos da gripe a uma condição respiratória de cuidados intensivos que requer tratamento especializado em unidades de terapia intensiva (UTIs) (CHEN et al., 2020; WU et al., 2020; DI MINNO et al., 2020).

A apresentação clínica grave da COVID-19, caracterizada por síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico e coagulopatia, poderia ser explicada pelo fato de o SARS-CoV-2, por meio da enzima conversora de angiotensina 2, infectar pneumócitos e células endoteliais vasculares, sendo este último o seu principal alvo (KF et al., 2004; IBA, 2020).

Uma das patologias importantes descobertas no curso dessa doença foi o aumento do estado de coagulação. Nesse sentido, a ocorrência de inúmeros eventos tromboembólicos venosos (TEV) é um sério problema de saúde, afetando até 1 em cada 1.000 adultos em todo o mundo a cada ano. Estudos epidemiológicos mostraram que antes da instituição de profilaxia hospitalar consistente, 55 a 60% de todos os casos de TEV estavam relacionados a internações, sendo diagnosticados ainda internados ou durante os

primeiros 90 dias após a alta do paciente (KERMANI-ALGHORAISHI, et al., 2020; CAÇA et al, 2019; CUNHA et al., 2021).

Pacientes admitidos por COVID-19 apresentam vários fatores de risco para desenvolvimento de TEV. A infecção grave por si só aumenta o risco de TEV, assim como as complicações associadas ao COVID-19, como desidratação, imobilização e insuficiência respiratória com necessidade de sedação. Além disso, os pacientes internados com COVID-19 são principalmente idosos maiores de 60 anos com condições crônicas, incluindo obesidade, e características que estão todas associadas a um risco aumentado de TEV durante a internação (MINET et al., 2015).

Outras condições comuns em pacientes internados com COVID-19, que influenciam a ocorrência desse distúrbio são hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, cardiopatias, pneumopatias, câncer, trombofilias, história prévia de TEV (NURMOHAMED et al., 1994).

O objetivo da presente revisão sistemática é descrever o perfil clínico dos pacientes diagnosticados com tromboembolismo venoso pós COVID-19 a partir das características clínicas apresentadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Neste artigo foi realizado uma pesquisa sistemática feita nas bases de dados PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), usando as seguintes palavras-chave de pesquisa: ‘venous thromboembolism’ and ‘COVID-19’ and ‘SARS-CoV-2’ em ambas as bases de dados, sendo a última busca realizada no dia 31 de maio 2022, sem restrição de idioma.

A seleção inicial dos artigos foi baseada em uma análise de título e resumo avaliados por dois pesquisadores (M.C.S.C e C.S.S) de forma independente. A decisão de inclusão foi feita em consenso entre os pesquisadores, os artigos que foram selecionados após a análise de título e resumo, foram lidos na íntegra, sendo incluídos nessa revisão aqueles que atendiam os critérios de inclusão estabelecidos com o intuito de selecionar somente os que condiziam com o objetivo do trabalho. Além disso, utilizamos as bibliografias dos estudos-alvo para referências adicionais.

Dessa forma, os estudos elegíveis foram aqueles que descrevessem as

características clínicas dos pacientes que desenvolveram TEV pós COVID-19 com comorbidades (diabetes, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares e obesidade) e hospitalizados em enfermaria ou UTIs, publicados entre os anos de 2019 a 2022.

Foram excluídos os artigos envolvendo pacientes menores de 18 anos, pediátricos, gestantes, pacientes diagnosticados com TEV antes da hospitalização por COVID-19 e aqueles que não mencionassem a temática abordada, assim como os que não estavam disponíveis em texto completo, as publicações duplicatas e relatos de caso.

A extração de dados foi feita de forma independente por dois pesquisadores (M.C.S.C e L.G.N.R) e, em casos de discordância, outros dois pesquisadores (A.F.C e C.S.S) foram consultados para que tais discrepâncias fossem resolvidas em consenso. Foram extraídos dados relativos e as principais características dos pacientes que possibilitassem a descrição de um perfil clínico desses pacientes, como idade, porcentagem de pacientes de cada sexo e comorbidades.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através das pesquisas nas bases de dados foram identificados um total de 890 artigos, dos quais 43 artigos foram potencialmente elegíveis e recuperados para uma leitura completa. Desses 43 artigos, 6 artigos atenderam a todos os critérios de inclusão. No geral, foram incluídos nesta revisão dados de 1.025 pacientes para que fosse possível traçar um perfil clínico, descrevendo as principais características em comum apresentadas por eles.

Desses pacientes, 370 eram do sexo feminino (36%), 652 eram do sexo masculino (63,6%) e 3 pacientes não tiveram o sexo identificado. Dentre esses pacientes, alguns apresentaram algum tipo de comorbidades, entre as mais comuns estão a HAS, diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares, dessa maneira, 490 pacientes apresentaram HAS (46,8%), 129 apresentaram ao menos uma doença cardiovascular (12,58%), 220 apresentaram diabetes (21,46%), e 234 apresentaram obesidade (22,82%). A Tabela 1 a seguir traz os resultados obtidos de cada artigo analisado de forma específica.

Referência (ano)	Quant. de pacientes	Quant. de pacientes com TEV	Idade	Sexo masc.	Sexo fem.	IMC	D-dímero	Hipertensão arterial	Doenças cardiovasculares	Diabetes	Obesidade
Arribalzaga et al. (2021)	844	844	66 (57-76) (mediana)	537 (63,9%)	304 (36,1%)	27,7 (mediana)	-	401 (47,5 %)	95 (11,3%)	165 (19,5%)	154 (18,2%)
Demelo-Rodriguez et al. (2021)	100	100	65 (média)	62 (62%)	38 (38%)	-	2989 (mediana)	42 (42%)	16 (16%)	21 (21%)	60 (60%)
Wichmann et al. (2020)	12	7	70,71 (média)	7 (100%)	0	34,4 (mediana)	23100 (mediana)	2 (28,5)	3 (42,8)	2 (28,5)	3 (42,8)
Barnes et al. (2021)	355	30	70,13 (média)	14 (46,6%)	16 (53,3%)	29,79 (média)	3220 (mediana)	24 (80%)	9 (3%)	13 (43%)	-
Ontiveros et al. (2021)	2.000	36	60 (mediana)	28 (78%)	8 (22,2%)	29,95 (mediana)	1643,5 (mediana)	42 (42%)	16 (16%)	21 (21%)	60 (60%)
Le Jeune et al. (2021)	12	7	70,71 (média)	7 (100%)	0	34,4 (mediana)	23100 (mediana)	15 (14,7%)	4 (11,1)	16 (44,4)	17 (47,2)

A COVID-19 apresenta um aumento do risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos, segunda MONTIEL et al., (2023) há a formação de uma lesão endotelial, resultante do desencadeamento de uma resposta desregulada das células de defesas, envolvendo tanto respostas inflamatórias como um estado de hipercoagulação, juntamente, com uma invasão celular do SARS-Cov-2. Com relação a isso as infecções por coronavírus podem ser um gatilho para o tromboembolismo venoso, pois vários mecanismos patogénéticos são envolvidos, incluindo a disfunção endotelial, caracterizada pelo aumento dos níveis do fator de von Willebrand, a inflamação sistêmica por meio da ativação do receptor toll-like, e um estado pró-coagulatório, pela ativação da via do fator tecidual (MONTIEL et al., 2022).

Com relação a idade, WICHMANN D. et al., (2020) observou que 75% dos pacientes com COVID-19 e que manifestaram TEV incluídos no estudo tinham mais de 40 anos e eram do sexo masculino, apresentando ao menos uma comorbidade pré-existente. Da mesma forma, foi perceptível que as doenças cardíacas coronárias, a asma ou a doença pulmonar obstrutiva crônica foram as comorbidades mais comuns (50% e 25%, respectivamente).²⁰ Segundo o estudo de ONTIVEROS et al., (2022) a idade mediana foi de 60 anos, com variação de 32 a 88 anos e até 78% (n = 28) eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes (n = 34, 94%) tinha uma comorbidade subjacente,

mais comumente obesidade (índice de massa corporal – IMC > 30 kg/m²; n = 17, 47%), diabetes mellitus (n = 16, 44%). Portanto, essas comorbidades específicas devem ser consideradas ao decidir o melhor esquema de trombopprofilaxia anticoagulante (MONTIEL et al., 2022).

Em BURN et al., (2022) demonstrou que os riscos de morte foram maiores entre os mais velhos em todas as bases de dados em que os óbitos foram documentados. Já o risco para desenvolvimento de TEV foram maiores com o aumento da idade, mas atingiram o platô por volta dos 70 anos em alguns bancos de dados. Uma associação significativa entre o aumento da idade e TEV não é inesperada, pois a idade é um fator de risco conhecido para TEV na população geral, isso é atribuído a uma relação direta entre o aumento da idade e o aumento da atividade de coagulação, diminuição de fibrinólise e aumento da probabilidade de comorbidades que conferem seu próprio risco aumentado de TEV (NURMOHAMED et al., 1994; BARNES et al., 2021; BURN et al., 2022).

O estudo de ARRIBALZAGA et al., (2021) demonstrou que a maioria dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 que necessitaram de hospitalização eram do sexo masculino com mais de 40 anos, com vários fatores de risco bem conhecidos para TEV (por exemplo, pneumonia, imobilidade, obesidade, bem como doenças cardíacas subjacentes potenciais, tabagismo, câncer e TEV anterior) (ARRIBALZAGA et al., 2021).

Segundo ARRIBALZAGA et al., (2021), dislipidemia (36%) foi a segunda comorbidade mais registrada em nossa série, dado não refletido em outros estudos. Relacionado a isso, a alta prevalência de obesidade e diabetes mellitus relatada no atual estudo de série de casos é significativa, pois ambos são considerados fatores de risco independentes associados à gravidade do COVID-19. Por exemplo, foi demonstrado que pacientes com diabetes mellitus e SARS-CoV-2 têm maior probabilidade de desenvolver um estado de hipercoagulabilidade. Devido à presença de níveis elevados de lipídios, a gordura no sangue aumenta o risco de aterosclerose, que consiste em uma inflamação, com a formação de placas de gorduras, cálcio e células inflamatórias, essas placas ao instalarem-se no endotélio geram uma resposta inflamatória, liberando citocinas, para combater o agente agressor, que é um agravante para a lesão vascular, e como resposta ocorre uma cascata de coagulação que podem causar uma hiperinflamação, causando

coágulos que podem acumular nas placas de gordura existentes (ARRIBALZAGA et al., 2021).

CONCLUSÃO

Em síntese, os pacientes com COVID-19 apresentam uma taxa maior de incidência de TEV precoce e está relacionada as comorbidades já existentes e concomitantes nesses pacientes. Dessa forma, o perfil clínico dos pacientes com TEV pós covid-19 tem como principais características a idade elevada, as comorbidades pré-existent, os níveis elevados do D-dímero e a prevalência no sexo masculino. Entretanto, apesar dos estudos apresentarem e concederem tais informações, ainda é necessário um estudo mais aprofundado para que se possa traçar um perfil fidedigno desses pacientes.

REFERÊNCIAS

Arribalzaga K, Martínez-Alfonzo I, Díaz-Aizpún C, Gutiérrez-Jomarrón I, Rodríguez M, Castro Quismondo N, Pérez-Fernández E, Velasco-Rodríguez D, Gómez E, Fernández B, Vilches A, Martín-Herrero S, Castilla L, Blanco MJ, Gutiérrez MDM, Rivas I, Pascual C, Rosado B, Sola E, Vidal-Laso R, Asenjo S, Mora Casado MA, Benito-Parra L, Carmona I, Marín K, Acedo N, García-León N, Marcheco A, Guillén C, Fernández C, Rodríguez R, Pardo L, Silva P, Montero L, Meijón M, Massó P, Llamas-Sillero P; Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH). Incidência e perfil clínico de tromboembolismo venoso em pacientes internados COVID-19 da região de Madri. *Thromb Res.* 2021 Jul;203:93-100. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.001. Epub 2021 maio 8. PMID: 33989984; PMCID: PMC8106233.

Barnes DH, Lo KB, Bhargav R, et al. Preditores de tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19 em uma população urbana carente: experiência de um único centro terciário. *Clin Respir J.* 2021;00:1–7. <https://doi.org/10.1111/crj.13377>

Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Falavero EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, endossado pela ISTH, NATF, ESVM e o IUA, apoiado pelo Grupo de Trabalho ESC sobre Circulação Pulmonar e Função Ventricular Direita. COVID-19 e Doença Trombomólica ou Tromboembólica: Implicações para prevenção, terapia antitrombótica e acompanhamento: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 16;75(23):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. Epub 2020 Abr 17. PMID: 32311448; PMCID: PMC7164881.

Burn E, Duarte-Salles T, Fernandez-Bertolin S, Reyes C, Kostka K, Delmestri A, Rijnbeek P, Verhamme K, Prieto-Alhambra D. Venosa ou trombose arterial e mortes

entre os casos COVID-19: um estudo europeu de coorte de rede. *Lancet Infect Dis.* 2022 May 13;S1473-3099(22)00223-7. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00223-7. Epub à frente da impressão. PMID: 35576963; PMCID: PMC9106320.

Caça BJ. Prevenção de tromboembolismo venoso associado ao hospital. *BMJ.* 2019;365:l4239. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4239>. PMID: 31227478.

Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Características epidemiológicas e clínicas de 99 casos de pneumonia por coronavírus de 2019 em Wuhan, China: um estudo descritivo. *Lancet* 2020;395 (10223):507– 513 7 Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Características clínicas e tratamento de pacientes com COVID-19 no nordeste de Chongqing. *J Med Virol* 2020;92 (07):797-806 8 Wu P, Hao X, Lau EHY, et al. Avaliação provisória em tempo real das características epidemiológicas de novas infecções por coronavírus em Wuhan, China, em 22 de janeiro de 2020. *Euro Surveill* 2020;25(03): 2000044

Cunha MJS, Pinto CAV, Guerra JCC, Tachibana A, Portugal MFC, Ferraz LJR, Wolosker N. Incidência, diagnóstico, métodos de tratamento e desfechos de doença tromboembólica venosa clinicamente suspeita em pacientes com COVID-19 em um hospital quaternário no Brasil. *J Vasc Bras.* 2021 Jun 11;20:e20200203. doi: 10.1590/1677-5449.200203. PMID: 34188671; PMCID: PMC8210641.

Demelo-Rodríguez P, Ordieres-Ortega L, Ji Z, Del Toro-Cervera J, de Miguel-Díez J, Álvarez-Sala-Walther LA, Galeano-Valle F. Acompanhamento a longo prazo de pacientes com tromboembolismo venoso e COVID-19: Análise de fatores de risco para morte e hemorragia grave. *Eur J Haematol.* 2021 Maio;106(5):716-723. doi: 10.1111/ejh.13603. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33608914; PMCID: PMC8013455.

Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 e Tromboembolismo Venoso: Uma Meta-análise de Estudos de Literatura. *Semin Thromb Hemost.* 2020 Out;46(7):763-771. doi: 10.1055/s-0040-1715456. Epub 2020 Set 3. PMID: 32882719; PMCID: PMC7645842.

Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Características clínicas da doença coronavírus 2019 na China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720.

Huang C, Wang Y, Li X, et al. Características clínicas de pacientes infectados com o novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.

Kermani-Alghoraishi M, Ghahramani R. Uma revisão dos fenômenos de tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. *Curr Probl Cardiol.* 2021 Mar;46(3):100692. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100692. Epub 2020 Ago 28. PMID: 32994052; PMCID: PMC7452823.

KF To, AWI Lo, Explorando a patogênese da síndrome respiratória aguda grave (SARS): a distribuição tecidual do coronavírus (SARS-CoV) e seu receptor putativo, enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), *J. Pathol.* 203 (2004) 740–743, <https://doi.org/10.1002/path.1597>.

Le Jeune S, Suhl J, Benainous R, Minvielle F, Purser C, Foudi F, Warzocha U, Dhote R. Alta prevalência de tromboembolismo venoso assintomático precoce em pacientes

COVID-19 anticoagulados internados em enfermarias gerais. *Tromb Thromb*. 2021 Abr;51(3):637-641. doi: 10.1007/s11239-020-02246-w. PMID: 32812199; PMCID: PMC7433772.

Minet C, Potton L, Bonadona A et al. Tromboembolismo venoso na UTI: principais características, diagnóstico e tromboprofilaxia. *Crit Care* 2015;19:287.

Montiel V, Lobysheva I, Gérard L, Vermeersch M, Perez-Morga D, Castelein T, Mesland JB, Hantson P, Collienne C, Gruson D, van Dievoet MA, Persu A, Beauloye C, Dechamps M, Belkhir L, Robert A, Derive M, Laterre PF, Danser AHJ, Wittebole X, Balligand JL. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2022 Mar;77:103893. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103893. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35219085; PMCID: PMC8865837.

Nurmohamed, M.T., Büller, H.R. & ten Cate, J.W. Physiological Changes Due to Age. *Drogas & Envelhecimento* 5, 20-33 (1994). <https://doi.org/10.2165/00002512-199405010-00003>.

Ontiveros N, Becerril-Gaitan A, Llausas-Villarreal A, Gonzalez-Urquijo M, Paredes-Vazquez JG, Martínez-Resendez MF, Fabiani MA. Tromboembolismo venoso em pacientes covid-19 hospitalizados tratados em um único centro acadêmico no México: Um estudo da série de casos. *Vasc Endovascular Surg*. 2022 Fev;56(2):144-150. doi: 10.1177/15385744211051495. Epub 2021 Out 19. 34666570.

Rahbari R, Moradi N, Abdi M. rRT-PCR para SARS-CoV-2: Considerações analíticas. *Clin Chim Acta*. 2021 maio; 516:1-7. doi: 10.1016/j.cca.2021.01.011. Epub 2021 21 de janeiro. PMID: 33485902; PMCID: PMC7826022.

Rossi FH. Tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. *J Vasc Bras*. 16 de outubro de 2020;19:e20200107. doi: 10.1590/1677-5449.200107. PMID: 34211527; PMCID: PMC8217998.

T. Iba, JH Levy, M. Levi, J. Thachil, Coagulopatia em COVID-19, *J. Thromb. Hemost.* 18 (2020) 2103-2109, <https://doi.org/10.1111/jth.14975>.

Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerler D. Estrutura, função e antigenicidade da glicoproteína de pico SARS-CoV-2. *Célula* 2020;181:281–92.

Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Bredereke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy Findings e Venous Thromboembolismo em Pacientes com COVID-19: Um estudo prospectivo de coorte. *Ann Intern Med*. 2020 Ago 18;173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003. Epub 2020 Maio 6. PMID: 32374815; PMCID: PMC7240772.

Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, Cowling BJ, Leung GM. Avaliação provisória em tempo real das características epidemiológicas de novas infecções por coronavírus em Wuhan, China, como em 22 de janeiro de 2020. *Euro*

Surveill. 2020 Jan;25(3):2000044. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044.
PMID: 31992388; PMCID: PMC6988272.

Zhang, H., Penninger, J.M., Li, Y. *et al.* Enzima conversor de angiotensina 2 (ACE2) como receptor SARS-CoV-2: mecanismos moleculares e potencial alvo terapêutico. *Cuidados Intensivos Med* **46**, 586-590 (2020).
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.