

## **Relação da coagulação intravascular disseminada pela determinação do dímero-D com a COVID-19: uma revisão integrativa**

**Relationship of intravascular coagulation disseminated by D-dimer determination with COVID-19: an integrative review**

**Relación de la coagulación intravascular diseminada por determinación dímero D con COVID-19: una revisión integrativa**

Recebido: 14/01/2022 | Revisado: 20/01/2022 | Aceito: 21/01/2022 | Publicado: 23/01/2022

**Mariana Lessi da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9339-5018>

Universidade São Judas Tadeu, Brasil

E-mail: [mariana\\_lessi@hotmail.com](mailto:mariana_lessi@hotmail.com)

**Igor de Oliveira Bezerra Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-7846>

Universidade São Judas Tadeu, Brasil

E-mail: [igor.oliveira87@yahoo.com.br](mailto:igor.oliveira87@yahoo.com.br)

**Carolina Heitmann Mares Azevedo Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9457-2733>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [chrbeiro@ufpa.br](mailto:chrbeiro@ufpa.br)

**Ana Cristina Lo Prete**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2874-5296>

Universidade São Judas Tadeu, Brasil

E-mail: [analoprete@gmail.com](mailto:analoprete@gmail.com)

### **Resumo**

A síndrome respiratória aguda grave causada pela COVID-19 foi recentemente relatada em Wuhan, capital da província chinesa de Hubei. A doença pode se manifestar de formas graves, em alguns desses casos, foram identificadas condições de hipercoagulabilidade seguido de alterações hematológicas. Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa que avalia a relação da coagulação intravascular disseminada pela determinação do dímero-D com a COVID-19 e correlaciona esse marcador como um possível prognóstico da doença. Durante o estudo foi possível evidenciar que o aumento do dímero-D pode estar associado com uma maior gravidade da COVID-19 e/ou mortalidade, observada pelo aumento da ocorrência de CID, incluindo estudos em pacientes que evoluíram para quadros trombóticos, como TVP, TEV e embolia pulmonar. Além disso, tal associação em outras condições que aumentam a coagulação, como no caso de pacientes diabéticos tipo 2 e em pacientes que fizeram uso de ECMO.

**Palavras-chave:** COVID-19; Coagulação intravascular disseminada; Prognóstico.

### **Abstract**

Severe acute respiratory syndrome caused by COVID-19 has recently been reported in Wuhan, the capital of the Chinese province of Hubei. The disease can manifest itself in severe ways, in some of these cases, conditions of hypercoagulability have been identified followed by hematological changes. This work is an integrative review that assesses the relationship between intravascular coagulation disseminated by the determination of D-dimer and COVID-19 and correlates this marker as a possible prognosis of the disease. During the study it was possible to show that the increase in D-dimer may be associated with greater severity of COVID-19 and / or mortality, observed by the increase in the occurrence of ICD, including studies in patients who evolved to thrombotic conditions, such as DVT, VTE and pulmonary embolism. In addition, such an association in other conditions that increase coagulation, as in the case of type 2 diabetic patients and in patients who used ECMO.

**Keywords:** COVID-19; Disseminated intravascular coagulation; Prognosis.

### **Resumen**

El síndrome respiratorio agudo severo causado por COVID-19 se informó recientemente en Wuhan, capital de la provincia china de Hubei. La enfermedad puede manifestarse de forma severa, en algunos de estos casos se identificaron condiciones de hipercoagulabilidad seguidas de alteraciones hematológicas. Este trabajo es una revisión integradora que evalúa la relación entre la coagulación intravascular diseminada mediante la determinación del dímero D con COVID-19 y correlaciona este marcador con un posible pronóstico de la enfermedad. Durante el estudio, se pudo demostrar que el aumento del dímero D puede estar asociado con una mayor gravedad del COVID-19 y / o mortalidad, observada por la

mayor ocurrencia de DAI, incluyendo estudios en pacientes que progresaron a condiciones trombóticas, tales como TVP, TEV y embolia pulmonar. Además, dicha asociación en otras condiciones que aumentan la coagulación, como en el caso de los pacientes diabéticos tipo 2 y en los pacientes que utilizan ECMO.

**Palabras clave:** COVID-19; Coagulación intravascular diseminada; Pronóstico.

## 1. Introdução

Em dezembro de 2019, foi relatada pela primeira vez em Wuhan, capital da província chinesa de Hubei, uma síndrome respiratória aguda grave denominada COVID-19. Esta doença é caracterizada por pneumonia, linfocitopenia e uma tempestade de citocinas, o que provoca em alguns casos, uma resposta inflamatória excessiva (Deeh et al., 2020).

A maioria dos pacientes com COVID-19 exibem sintomas leves à moderados, embora aproximadamente 15% evoluem para pneumonia grave e cerca de 5% eventualmente desenvolvem síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico e / ou falência de múltiplos órgãos (Huang et al., 2020; Xu, et al., 2020).

Estudos comprovaram que fatores como idade avançada e doenças crônicas (obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão e câncer), aumentam o risco de maiores complicações no decorrer da infecção. Além disso, o crescente número de casos começou a elucidar complicações hematológicas, e doenças cardiovasculares como Embolia Pulmonar, por exemplo, alertando a necessidade de nova abordagem à doença (Jordan et al., 2020).

Sabe-se que o vírus penetra nas células através da enzima conversora de angiotensina 2, utilizando-a como um receptor para sua entrada na célula, iniciando um processo inflamatório intenso com liberação de citocinas pró-inflamatórias e ativação do sistema complemento. Esse processo, assim como ocorre na Coagulopatia Induzida pela Sepse (SIC, no inglês) pode gerar um estado pró-trombótico no paciente, culminando em uma Coagulação Intravascular Disseminada (CID) (Toshiaki et al., 2020).

O dímero-D é um marcador para avaliação da CID, sendo um produto de degradação da fibrina, formado pela ação sequencial de 3 enzimas: trombina, fator XIIIa e plasmina (Adam,2009). Estudos de Wuhan indicam que marcadores clínicos como trombocitopenia, elevação do tempo de protrombina e elevação do dímero-D contribuíram para aumento da gravidade da doença e estiveram associados ao aumento da mortalidade entre os pacientes com COVID-19 (Brito, 2020).

Muitos outros artigos vêm sendo publicados analisando a relação do dímero-D com o agravamento do quadro clínico em pacientes com a COVID-19. Deste modo, o presente trabalho teve como intuito revisar de forma integrativa os dados presentes na literatura científica acerca desse tema.

## 2. Metodologia

Para realizar essa revisão integrativa, considerou-se a análise de Koche (2011) sobre fundamentos de metodologia científica e o estudo de Santana et al (2021) sobre análises hematológicas em pacientes com COVID-19, sendo percorridas as seguintes etapas: definição do tema, elaboração da pergunta norteadora, estabelecimento de critérios de busca ou amostragem na literatura, definição das informações extraídas dos artigos (coleta de dados), análise crítica dos artigos incluídos, discussão e apresentação dos resultados.

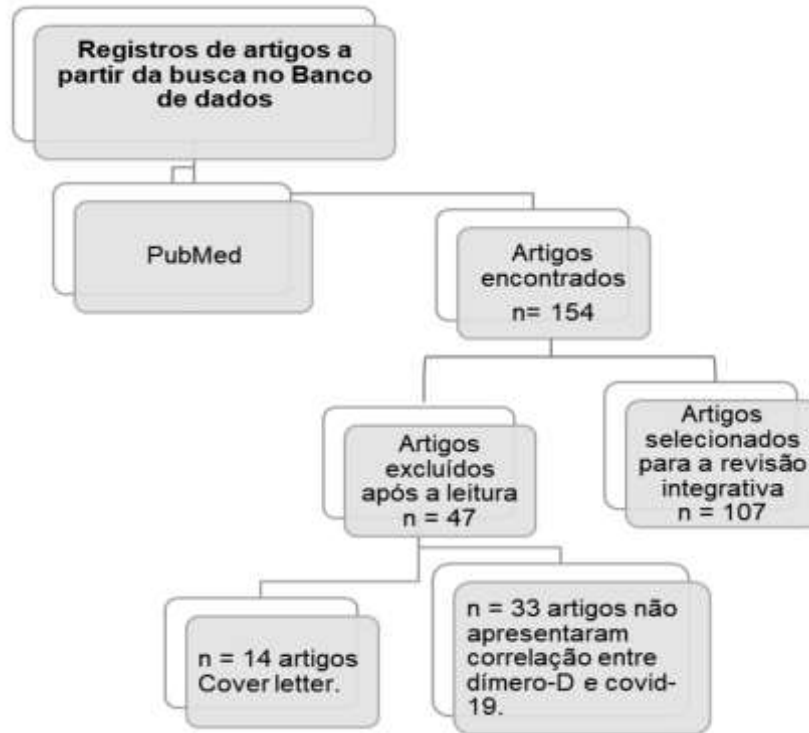
A análise foi realizada por meio do cruzamento das palavras-chave disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS). Foram usados os descritores “Dímero-D” e “COVID-19”, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. O trabalho tem como alvo a seguinte questão: avaliar a relação da coagulação intravascular disseminada pela determinação do dímero-d com a COVID-19.

As buscas foram realizadas na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (PUBMED)*, uma vez que esta base permite buscas simultâneas nas principais fontes nacionais e internacionais.

A pesquisa englobou artigos publicados no período de novembro de 2019 a 1º de março de 2021. Foram adicionados filtros para a seleção do tipo de publicação: estudo clínico, ensaio clínico e estudo multicêntrico.

A seleção resultou em 154 artigos. Como critérios de exclusão, foram retirados estudos que não apresentavam resultados sobre avaliação do dímero-D ou que se enquadravam em categorias de modelo de carta ao editor, modelo de editorial e relatos de caso, por não se tratar de modelos de forte evidência científica. Após aplicar os critérios de exclusão, o trabalho incluiu para análise 107 artigos, os quais foram utilizados para a revisão de forma integrada (Figura 1).

**Figura 1.** Seleção de trabalhos.



Fonte: Autores (2022).

### 3. Resultados

Cento e sete artigos científicos foram considerados adequados aos critérios de inclusão para essa pesquisa. Os resultados estão apresentados no Quadro 1, na qual se encontram o título e autoria dos trabalhos, objetivo, desenho do estudo, metodologia, resultado e conclusão dos artigos selecionados. Todos os artigos foram numerados para facilitar a apresentação de resultados e discussão dos mesmos.

**Quadro 1.** Perfil e características dos artigos selecionados.

Nº	Artigo	Objetivo	Desenho do Estudo	Metodologia	Resultado	Conclusão
1	Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19.  (Sciascia et al., 2020).	Avaliar o uso de tocilizumabe (TCZ) em pacientes hospitalizados com COVID-19.	Estudo prospectivo multicêntrico.	Utilização do TCZ em 63 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19. Critérios de inclusão: (a) confirmação por RT-PCR; b) avaliação do envolvimento pulmonar; c) análise do perfil pró-inflamatório e trombótico. Foram avaliados esses parâmetros nos dias 1, 2, 7 e 14.	Pacientes COVID-19 em uso de TCZ obtiveram melhora nos níveis de ferritina, proteína C, dímero-D e na pressão parcial de oxigênio. A administração de TCZ logo na admissão foi associada a aumento da sobrevida. Nenhum paciente relatou eventos adversos relacionados com infusões de TCZ.	O uso tocilizumab pode ser considerado uma boa opção para pacientes para tratar pacientes adultos com COVID-19.
2	High risk of thrombosis in patients with severe SARS-Cov-2 infection: a multicenter prospective cohort study.  (Helms et al., 2020).	Avaliar o risco trombótico em formas graves de infecção por SARS-CoV-2.	Estudo de coorte prospectivo unicêntrico.	150 pacientes foram encaminhados para 4 unidades de UTI de dois centros de um hospital terciário francês para casos de COVID-19. Histórico médico, sintomas, dados biológicos e imagens foram coletados.	Complicações observadas: 64 complicações trombóticas, 02 AVC isquêmico, 28 em terapia de substituição renal, 12 necessitaram de ECMO e 04 com complicações hemorrágicas, com 95% apresentando níveis elevados de dímero-D e fibrinogênio.	Pacientes com COVID-19 desenvolveram graves complicações trombóticas, associadas com aumento do dímero-D.
3	Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels.  (Demelo-rodríguez et al., 2020)	Avaliar a carga da trombose venosa profunda assintomática (TVP) em COVID-19 pacientes com níveis elevados de dímero-D.	Estudo prospectivo observacional unicêntrico.	Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com níveis elevados de dímero-D e admissão hospitalar por pelo menos 48 h. O diagnóstico de COVID-19 foi definido por PCR positivo ou presença de achados radiológicos e analíticos sugestivos da doença.	De 198 pacientes inicialmente selecionados, 37 pacientes foram excluídos por estarem usando anticoagulantes, 4 pacientes tinham histórico de TVP de membros inferiores e um paciente tinha sintomas de TVP. Os pacientes com TVP tinham níveis medianos de dímero-D mais elevados.	Níveis de corte de dímero-D elevado, pode ser necessário para o diagnóstico de DVT em pacientes COVID-19.
4	The Clinical Characteristics and Outcomes of Diabetes Mellitus and Secondary Hyperglycaemia Patients with Coronavirus Disease 2019: a Single-center, Retrospective, observational Study in Wuhan.  (Y. Zhang et al., 2020)	Analisar se pacientes com COVID-19 com diabetes e hiperglicemia secundária têm características clínicas e prognósticos diferentes daqueles sem alterações no metabolismo dos carboidratos.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 166 pacientes com COVID-19 divididos em 3 grupos: 1 (controle, sem hiperglicemia); 2 (hiperglicemia secundária, sem histórico de diabetes), 3 (diabetes). Foram comparadas as características clínicas.	Em comparação com o grupo 1 (controle), os grupos 2 e 3 apresentaram maiores taxas de leucocitose, neutrofilia, linfocitopenia, eosinopenia e níveis de proteína C reativa, ferritina e dímero-d. A proporção de pacientes críticos e maior tempo de hospitalização ocorreu mais nos grupos com hiperglicemia.	Em pacientes COVID-19, a hiperglicemia tanto em decorrência do diabetes quanto secundária a outras condições pode indicar mau prognóstico.
5	SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System.  (Yaghi et al., 2020)	Analisar clinicamente pacientes afetados por COVID-19, que poderiam desenvolver complicações trombóticas e AVCs	Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico.	Três grupos analisados: 1 - pacientes com AVC isquêmico e COVID-19; 2 - incluiu pacientes com AVC isquêmico sem COVID-19; 3 - incluiu pacientes com histórico de AVC isquêmico com COVID-19 no mesmo período de tempo.	Pacientes COVID-19 tiveram maior admissão na escala de pontuação do hospital para AVC, níveis de dímero-D de pico mais altos, foram mais propensos a serem homens mais jovens com troponina elevada, e apresentavam maior taxa de	A maioria dos acidentes vasculares cerebrais eram criptogênicos, possivelmente relacionados a uma hipercoagulabilidade adquirida, e a mortalidade aumentava.

					hemossedimentação, com mortalidade significativamente maior do que controles.	
6	Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study.  (Cummings et al., 2020)	Agravamento de enfermos em pacientes com COVID-19 na cidade de Nova York	Estudo de coorte prospectivo multicêntrico.	Desfecho primário foi a taxa de mortalidade hospitalar; desfechos secundários incluíram frequência e duração da ventilação mecânica e do uso de vasopressores e terapia de substituição renal e tempo para deterioração clínica hospitalar após a admissão. A relação entre fatores de risco clínicos, biomarcadores e mortalidade hospitalar foi modelada usando a regressão de riscos proporcionais de Cox.	Em 28 de abril de 2020, 101 pacientes morreram e 94 permaneceram hospitalizados. 203 pacientes receberam ventilação mecânica invasiva por uma mediana de 18 dias, 170 de 257 pacientes receberam vasopressores e 79 receberam terapia de substituição renal. Maiores concentrações de dímero-D foram associadas com mortalidade intra-hospitalar.	A doença crítica entre pacientes hospitalizados com COVID-19 na cidade de Nova York é comum e associada com alta frequência de ventilação mecânica invasiva, disfunção orgânica extrapulmonar e substancial mortalidade intra-hospitalar
7	Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe COVID-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study.  (Viecca et al., 2020)	Analisar os efeitos da terapia antiplaquetária na oxigenação arterial e nos resultados clínicos em pacientes com COVID-19 e hipercoagulação.	Estudo observacional caso controle retrospectivo multicêntrico.	10 pacientes com COVID-19 e complicação respiratória grave sob oxigenação foram divididos em 2 grupos pareados por idade, valor de dímero-D e escore para sobrevida. Todos receberam AAS e clopidogrel. Depois foram divididos em 2 grupos.	No grupo tratado com terapia antiplaquetária, 4 desmamaram da oxigenação artificial após 3 dias, o que não ocorreu em nenhum paciente do grupo controle. O dímero-D também apresentou tendência para decréscimo nos pacientes tratados, mas não nos de grupo controle.	A terapia antiplaquetária pode ser eficaz para melhorar a relação ventilação/perfusão em pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória grave. Os efeitos são evidenciados pela tendência de redução do dímero-D.
8	Systematic assessment of venous thromboembolism in covid-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors.  (Artifoni et al., 2020)	Avaliar fatores de risco de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes internados com COVID-19 recebendo tromboprolifaxia.	Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico.	Pacientes com COVID-19 e idade >18 anos e tratados com tromboprolifaxia e dados de ultrassonografia venosa foram incluídos. Foram excluídos pacientes com anticoagulação prévia, internação em UTI e contra-indicação para tromboprolifaxia. Ao final, foram selecionados 133 pacientes.	Após início, 62 foram retirados do estudo: 1 óbito, 17 transferências para UTI, 5 altas precoce, 9 sob anticoagulante oral prévia, 21 com alta sem ultrassonografia e 9 que ainda não receberam alta. Foram então acompanhados 71 pacientes, nos quais os níveis de dímero-D na admissão hospitalar foram significativamente maiores em pacientes que desenvolveram TEV durante a hospitalização.	Apesar da tromboprolifaxia, o risco de TEV era alto mesmo em pacientes com COVID-19 não internados na UTI, dímero-D acima de 1,0 µg/mL sugerem risco para TEV.
9	ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019.  (Auld et al., 2020)	Determinar as taxas de mortalidade entre adultos com doença crítica por COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	Informações sociodemográficas, dados clínicos e laboratoriais de 217 pacientes graves internados com COVID-19 foram obtidos a partir do registro médico eletrônico.	A mortalidade foi significativamente associada com idade avançada, menor índice de massa corporal, doença renal crônica e elevação de dímero-D, entre outros.	Os relatórios de taxas de mortalidade foram superiores a 50% entre adultos com COVID-19, particularmente entre aqueles que requerem ventilação mecânica.
10	D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism.  (Garcia-Olivé et al., 2020)	Analisar fatores de risco para embolia pulmonar (EP) em pacientes infectados com COVID-19 e se os níveis de dímero-D podem prever o desenvolvimento de EP.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	21 pacientes com infecção grave por COVID-19 e suspeita de EP foram analisados na internação e na evolução do quadro por 12 dias. Foram comparados os dados gerais e laboratoriais dos que evoluíram para EP com os que não evoluíram.	Idade, sexo ou dias de internação não foram associados com um risco aumentado de desenvolver EP, enquanto níveis elevados de d-dímero na internação foram associados com maior risco de intubação e EP.	Em pacientes COVID-19 graves, o risco de EP está associado a níveis progressivamente aumentados de dímero-D. Há necessidade de estudos com maior amostragem para determinar valores de corte de

						dímero-D e criar protocolos de tratamento anticoagulante e avaliação diagnóstica de risco para EP.
11	Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. (Maatman et al., 2020)	Determinar a frequência de tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19 e associar o grau de elevação do marcador inflamatório ao desenvolvimento dessa condição.	Estudo Observacional retrospectivo multicêntrico.	Foram incluídos os positivos para SARS-CoV-2, excluindo apenas os menores de 18 anos, pacientes presos e gestantes, com inclusão de 240 pacientes adultos internados; 122 pacientes tinham COVID-19 leve / moderado e 118 pacientes tinham COVID-19 grave / fatal.	Cento e nove pacientes desenvolveram COVID-19 grave em 2019, necessitando de UTI. Tromboembolismo venoso foi diagnosticado em 31 pacientes 07 dias após a admissão hospitalar, incluindo 02 pacientes com diagnóstico de tromboembolismo venoso na apresentação ao hospital. O dímero-D durante a admissão e dímero-D de pico foram associados ao desenvolvimento de tromboembolismo venoso.	Pacientes que apresentaram tromboembolismo venoso apresentaram aumento e pico de dímero-D na fase final da doença.
12	Children in Critical Care Due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Experience in a Spanish Hospital. (García-Ortega et al., 2020)	Descrever uma série de crianças internadas em uma unidade de terapia intensiva pediátrica na Espanha, um dos países mais afetados pelo coronavírus.	Estudo prospectivo observacional unicêntrico.	Foram incluídos os pacientes com COVID-19 confirmados pelo teste de PCR, dos quais foram coletadas as características epidemiológicas, exames de imagem e laboratoriais sobre admissão, a histórico farmacológico.	Todos os pacientes desenvolveram linfopenia, com 02 durante as primeiras 24 h de internação. Alguns apresentaram linfopenia na admissão. Dímero-D e ferritina estavam elevados em todos os pacientes. Todos os pacientes necessitaram de oxigenoterapia por meio de cânula nasal.	Os sintomas respiratórios foram a principal causa de internação, fazendo do suporte respiratório a terapia principal.
13	Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 - Pneumonia. (Mahmoud-Elsayed et al., 2020)	Caracterizar ecocardiografia de pacientes com pneumonia COVID-19 e sua relação com biomarcadores.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos adultos com pneumonia COVID-19 que foram submetidos a ETT em um centro de referência quaternário de 1215 leitos.	Em pacientes com pneumonia por COVID-19, dilatação e disfunção do VD são comuns e sua presença está associada a um estado inflamatório pró-trombótico refletido em níveis elevados de dímero-D e PCR.	Em pacientes com pneumonia COVID-19, a dilatação e disfunção do RV é comum e sua presença está associada a um estado pró-trombótico, inflamatório refletido em níveis elevados de dímero-D e proteína C reativa.
14	Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. (T. Guo et al., 2020)	Analisar as características clínicas de pacientes idosos com doença coronavírus 2019 (COVID-19).	Estudo retrospectivo multicêntrico.	Dos 579 pacientes positivos para COVID-19 admitidos no hospital, todos os idosos (105) internados de janeiro a fevereiro de 2020 tiveram seus prontuários avaliados com dados epidemiológicos, sinais e sintomas na admissão, resultados laboratoriais e radiológicos, tratamento e prognóstico. Os pacientes foram divididos em 02 grupos: COVID-19 jovem (60-74 anos) e o grupo COVID-19 idoso ( $\geq 75$ anos).	Dos 105 pacientes, 81% eram do grupo considerado idosos jovens. Dos pacientes mais idosos, 22,9% eram graves e 10,5% eram graves críticos. No geral dos pacientes houve diminuição dos linfócitos (presente em 31,4% dos pacientes), aumento de dímero-D (em 38,1% dos pacientes), entre outros achados, e o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativada foi ainda maior entre os mais idosos.	Pacientes idosos são propensos a desenvolverem condições graves por SARS-CoV-2 e tendem a mais complicações do que os jovens durante hospitalização, mas com a utilização de tratamento eficaz, são passíveis de bons resultados comparando com o grupo de jovens.
15	Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a	Caracterizar sistematicamente as características clínicas e determinar os fatores de	Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico.	Foram incluídos pacientes adultos com qualquer tipo de tumores sólidos malignos e malignidade hematológica com COVID-19. Exames laboratoriais, gravidade da doença e	Fatores de risco relatados anteriormente em pacientes sem câncer, como idade avançada; interleucina 6 elevada, procalcitonina e dímero-D; e linfócitos	Pacientes com câncer e COVID-19 foram mais propensos a doença grave do que aqueles sem câncer. Os fatores de risco



	multicentre, retrospective, cohort study. (Tian et al., 2020)	risco da gravidade da doença COVID-19 para pacientes com câncer e COVID-19.		intervenções clínicas foram comparados entre pacientes com COVID-19 com ou sem câncer.	reduzidos foram validados em pacientes com câncer.	identificados podem ser úteis para a vigilância clínica precoce da progressão da doença nesses pacientes.
16	COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. (S. Huang et al., 2020)	Explorar o efeito da hipertensão na progressão da doença e no prognóstico em pacientes com doença coronavírus 2019 (COVID-19).	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	Foram analisados 310 pacientes COVID-19, divididos em 02 grupos: 113 com hipertensão e 197 sem hipertensão. Os dados demográficos e epidemiológicos, características clínicas, gravidade da doença, testes laboratoriais e os resultados do tratamento dos pacientes foram obtidos a partir do prontuário médico.	Os índices laboratoriais de todos os pacientes com COVID-19 demonstraram linfocitopenia, albumina diminuída, e aumento da lactato desidrogenase (LDH), da taxa de sedimentação de eritrócitos, da proteína C reativa, da ferritina sérica, da interleucina-6 e do dímero-D. Pacientes hipertensos tiveram contagem de neutrófilos significativamente mais alta.	Não foi possível demonstrar que a hipertensão é fator de risco independente para mortalidade ou gravidade de COVID-19. No entanto, pacientes COVID-19 com hipertensão forma mais suscetíveis a desenvolver pneumonia grave, reações inflamatórias excessivas, danos a órgãos e deterioração da doença.
17	COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. (Al-Samkari et al., 2020)	Avaliar a taxa e gravidade de complicações trombóticas em pacientes COVID-19 internados que receberam anticoagulação profilática.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	Um total de 400 pacientes com idade de 18 anos positivo para COVID-19 através do teste de PCR, foram incluídos neste estudo. O teste de dímero D foi usado para identificar os pacientes para este estudo.	Os níveis de dímero-D elevado na apresentação inicial foram preditivos de complicações associadas à coagulação durante a hospitalização (dímero D > 2500 ng/mL), devido a este aumento foi possível prever complicações hemorrágicas, complicações trombóticas, doença crítica e morte.	Observou-se que o COVID-19 esteve associado a taxas semelhantes de trombose e sangramento em pacientes hospitalizados com graus semelhantes de doença crítica.
18	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. (Kaushik et al., 2020)	Avaliar características clínicas e desfechos da síndrome respiratória aguda grave associada à COVID-19, síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C).	Estudo prospectivo observacional multicêntrico	Este estudo incluiu pacientes pediátricos (com idade entre 1 mês e 21 anos) com infecção confirmada com SARS-CoV-2 que atendem aos critérios para MIS-C admitidos a partir de abril 23 a 23 de maio de 2020. Dados demográficos e clínicos foram coletados.	Exames laboratoriais foram realizados e demonstraram elevação nos níveis de Proteína C reativa, VHS, procalcitonina e ferritina. A média de fibrinogênio foi de 627 mg/dL e dímero-D foi 3,7 mg/mL.	Crianças em estado crítico com MIS-C associado à Covid-2019 têm um espectro de gravidade mais amplo do que o descrito anteriormente e ainda requerem cuidados intensivos de suporte. A recuperação clínica e miocárdica rápida e completa foi quase universal.
19	Clinical characteristics of COVID-19 patients in three consecutive generations of spread in Zhejiang, China. (Yao et al., 2020)	Determinar as características clínicas dos pacientes com COVID-19.	Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico.	Foram analisados resultados clínicos e duração da eliminação viral de 3 grupos: 1. histórico de viagem para Hubei 14 d antes do início da doença; 2- história de contato com pacientes que viajaram; 3- história de contato com pacientes de tiveram contato com os que viajaram.	Dos 171 pacientes incluídos, 83 (48,5%) foram do grupo 1, 44 (25,7%) do grupo 2 44 (25,7%) do grupo 3. Nos do grupo 3 foram observados níveis mais elevados de proteína C reativa e dímero-D. A proporção de pacientes que desenvolveram doença grave na terceira geração foi significativamente maior do que o primeiro grupo e segundo grupo.	De acordo com o estudo pacientes da terceira geração eram mais velhos, tinham maiores comorbidades subjacentes e tinham uma maior proporção de doenças graves ou críticas do que pacientes de primeira e segunda geração.
20	The Epidemiological and Clinical Characteristics of 81 Children with COVID-19 in a Pandemic Hospital in Turkey: na Observational Cohort Study. (Korkmaz et al, 2020)	Avaliar as características clínicas de crianças com a COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram analisados os prontuários médicos de pacientes menores de 18 anos com diagnóstico confirmado de COVID-19. Todos os pacientes foram avaliados em termos epidemiológicos e demográficos	Quatro pacientes apresentavam comorbidades: dois estavam sendo acompanhados por doenças cerebrais paralisia, um para diabetes mellitus tipo I e um para asma. Os resultados laboratoriais demonstraram valores anormais nos	A COVID-19 é mais brando e mais distinto em crianças. Como resultado, abordagens mais conservadoras podem ser preferidas em crianças para

				características, testes laboratoriais e de radiodiagnóstico.	linfócitos, leucopenia, aumento de LDH, CRP e prolactina. Pacientes internados tinham níveis mais elevados de dímero-D do que os pacientes ambulatoriais.	aplicações diagnósticas, clínicas e mesmo terapêuticas.
21	Laboratory findings and a combined multifactorial approach to predict death in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study.  (Liu et al., 2020)	Descrever os achados laboratoriais de casos de morte com doença coronavírus 2019 (COVID-19) e estabelecer um sistema de pontuação para a previsão de morte.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Todos os pacientes foram diagnosticados com COVID-19 tiveram um resultado definitivo (morte ou alta) entre 1 de fevereiro de 2020 e 13 de março. O estudo incluiu 336 pacientes adultos com doenças graves ou críticas por COVID-19.	Em um total de 336 pacientes, 182 tinham um ou mais subjacentes condições. Ao todo, 34 pacientes morreram durante a internação enquanto 302 tiveram alta. Os parâmetros laboratoriais demonstraram níveis de leucócitos, neutrófilos, ureia sérica, nitrogênio (BUN), dímero-D e proteína c reativa maiores em pacientes não sobreviventes.	Três fatores, incluindo diminuição de linfócitos e dímero-D elevado foram relacionados com a mortalidade de COVID-19. Um multifatorial combinado modelo de previsão com alta precisão foi desenvolvido para prever o resultado clínico desses pacientes.
22	Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study.  (Y. Li et al., 2020c)	Avaliar os pacientes com COVID-19 com ou sem início de doença cerebrovascular aguda. Saber os índices de DCV após a COVID-19.	Estudo retrospectivo unicêntrico.	Foi incluído um total de 219 pacientes com COVID-19 Foram coletados características demográficas e clínicas, descobertas laboratoriais, tratamentos e os desfechos clínicos. Além disso, características clínicas e achados laboratoriais de pacientes com COVID-19 com ou sem DCV de início foram comparados.	De 219 pacientes, 11 desenvolveram início de DCV após infecção por COVID-19. Pacientes com DCV tinham resposta inflamatória mais aumentada, incluindo aumento de leucócito, proteína C reativa e diminuição de linfócitos, e também apresentaram maiores níveis de dímero-D, indicando o estado hipercoagulável.	A DCV aguda não é incomum na COVID-19. Os resultados sugerem que pacientes mais velhos com fatores de risco são mais propensos a desenvolver DCV e que estes apresentam aumento da resposta inflamatória e do estado de coagulação.
23	Detection of Pulmonary Embolism in Returning Travelers with Hypoxemic Pneumonia due to COVID-19 in Reunion Island.  (Larsen et al., 2020)	Avaliar a ocorrência de embolia pulmonar em viajantes que retornam com pneumonia hipoxêmica por COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos pacientes com que retornaram de viagem com pneumonia hipoxêmica devido a COVID-19 confirmada por PCR e tomografia computadorizada.	Os fatores associados a embolia pulmonar e TVP foram níveis mais elevados de dímero-D e ausência de baixa profilaxia de heparina. Não houve óbitos no seguimento (mínimo de 40 dias) e apenas dois permaneceram hospitalizados e foram desmamados da oxigenoterapia).	A incidência de embolia pulmonar e trombose venosa profunda na população estudada foi relativamente alta (20%).
24	Clinical Features of Coronavirus Disease 2019 Patients With Mechanical Ventilation: A Nationwide Study in China.  (Wang et al., 2020)	Delinear as características clínicas de pacientes com COVID-19 que estão em ventilação mecânica.	Estudo observacional prospectivo multicêntrico.	Foram avaliados 2007 casos de pacientes hospitalizados de 575 hospitais na China. Histórico médico, dados epidemiológicos e laboratoriais foram obtidos. Desses, 417 foram excluídos devido a registros médicos insuficientes.	Entre os 1.590 casos incluídos neste estudo, 141 receberam VM, 122 receberam ventilação mecânica não invasiva (VNI) e 50 receberam IMV por meio de intubação traqueal. Entre os pacientes que realizaram testes laboratoriais na admissão, a maioria dos pacientes apresentou linfocitopenia e níveis elevados de proteína C reativa, lactato desidrogenase, aspartato aminotransferase e dímero-D.	Os dados sugerem que idade avançada, doença crônica coexistente, e achados laboratoriais anormais são comuns no ambiente VM. Dímero-d elevado (> 1,5 mg / L) na admissão pode sugerir uma maior possibilidade de exigência de IMV com o progresso da doença e coexistência de DPOC ou doença renal crônica.
25	Intensive care admissions of children with pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study.	Descrever características clínicas/ curso/manejo/resultados de internados em UTI com Síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica associada à COVID-19.	Estudo observacional prospectivo multicêntrico.	Incluídos 78 pacientes menores de 18 anos, admitidos em UTI no Reino Unido. Os dados clínicos e outros foram enviados para análise central por meio de uma ferramenta de pesquisa da web.	Durante os primeiros 4 dias de admissão ocorreu redução na proteína C reativa, dímero-D e ferritina, enquanto aumentaram os linfócitos e a troponina. Trinta e seis foram ventilados, 65 necessitaram de infusões vasoativas, 57 receberam esteroides, 59 receberam imunoglobulina	Quase um terço dos pacientes apresentaram anormalidades nas artérias coronárias, os resultados de longo prazo para esses achados não sejam claros.



	(Davies et al., 2020)				intravenosa e 17 receberam terapias biológicas.	
26	Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles.  (Rodrigo-Gil et al., 2020)	Descrever as características clínicas de covid com COVID-19 atendidos em serviços de emergência Hospitais espanhóis (HED) e avaliar a sua associação com os resultados da sua evolução.	Estudo observacional prospectivo multicêntrico.	Informações demográficas e de saúde de linha de base, incluindo condições concomitantes; características clínicas relacionadas à consulta ao pronto-socorro e resultados de exames complementares; e os tratamentos foram registrados durante todo o episódio no PS.	Foram diretamente associadas a piores resultados evolutivos (mortalidade e evento combinado) idade e obesidade; exames complementares foram infiltrados pulmonares bilaterais e cardiomegalia radiológica, além de linfopenia, hiperplaquetose, dímero-D > 500 mg/dL e desidrogenase láctica > 250 UI / L em exames laboratoriais.	Conhecer as características clínicas e comorbidades de pacientes com COVID-19 atendidos em pronto-socorro permite a identificação precoce da população mais suscetível ao agravamento.
27	Von Willebrand factor (vWF): marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19?  (Ladikou et al., 2020)	Determinar se o marcador de endotélio vWF pode estratificar a doença COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 24 pacientes consecutivos que foram admitidos na UTI ou enfermaria de alto cuidado para gestão ativa de COVID-19 e que foram investigados sobre coagulopatia em seus cuidados hospitalares de rotina.	Tromboembolismo venoso ocorreu em 25% dos pacientes e a mortalidade foi de 16,7%. Fibrinogênio e dímero-D estavam aumentados nos pacientes COVID-19, e o fator VIIIc e FvW foram significativamente maiores em pacientes que morreram. Houve também associação entre COVID-19 e grupo sanguíneo não-O e de TEV com sangue grupo A.	Mais estudos são necessários para avaliar o uso do FvW para estratificar o risco trombótico em COVID-19 e determinar se o FvW elevado está contribuindo para a patogênese da doença.
28	Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study.  (Ramiro et al., 2020)	Investigar em pacientes COVID-19 grave com CSS se glicocorticoides/tocilizumabe promovem melhora e reduzem mortalidade em comparação com tratamento de suporte.	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	Pacientes com COVID-19 associado à CSS que receberam glicocorticoide e tocilizumabe foram amostrados e pareados com grupo controle de COVID-19 que receberam apenas terapia de suporte (total de 172 pacientes), ambos os grupos com pacientes admitidos entre 7 de março e 31 de março. A distribuição por idade e sexo foram semelhantes.	Biomarcadores de síndrome de tempestade de citocinas (CSS) mostraram altos níveis de proteína C reativa, ferritina e dímero D em ambos os grupos, sendo esses dois últimos, ligeiramente mais elevados no grupo sem tratamento.	A estratégia envolvendo o uso de metilprednisolona, seguida por tocilizumabe podem acelerar a recuperação respiratória ou diminuir mortalidade hospitalar.
29	Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease Sieiro.  (Santos et al 2020)	Descrever as características epidemiológicas de pacientes com doenças reumáticas internados com COVID-19.	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, pacientes com diagnóstico médico de doença reumática inflamatória e pacientes que necessitaram de internação.	Em análises univariadas, pacientes que morreram de COVID-19 tiveram maior marcadores de hiperinflamação que os pacientes que sobreviveram: proteína C reativa; lactato desidrogenase, ferritina sérica e dímero-D.	Elevação de LDH, CRP, ferritina sérica e dímero-D foram mais frequentemente em pacientes críticos ao longo da hospitalização, sugerindo que doenças reumáticas estão intimamente relacionadas à gravidade da COVID-19.
30	Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients.  (Smadja et al., 2020)	Explorar o dano endotelial e biomarcadores relacionados à ativação em pacientes com COVID-19 com critérios de internação para encaminhamento para	Estudo observacional.	Foram incluídos pacientes adultos, com síndrome infecciosa e suspeita de COVID-19 internados na enfermaria ou UTI.	O estudo incluiu 40 pacientes consecutivos que se apresentaram no pronto-socorro com diagnóstico confirmado de COVID-19. Pacientes admitidos na UTI tiveram níveis mais elevados de dímero-D na internação e	Esses dados podem apoiar o uso de anticoagulação na fase inicial da doença para prevenir doenças respiratórias e manifestações micro trombóticas renais durante evolução da COVID-19

		UTI e / ou piora respiratória.			níveis de E-selectina e angiopoietina-2 aumentados em relação ao grupo da enfermaria.	
31	Clinical characteristics and risk factors of patients with severe COVID-19 in Jiangsu province, China: a retrospective multicentre cohort study. (S. Liu et al., 2020)	Descrever as características dos pacientes com COVID-19 e fatores associados à apresentação grave ou criticamente doente na província de Jiangsu, China.	Estudo retrospectivo multicêntrico.	Todos os pacientes incluídos tiveram diagnóstico de COVID-19 baseado na história epidemiológica, clínica, manifestações, imagem de pneumonia em Tomografias computadorizadas e confirmação laboratorial.	561 (89,8%) pacientes eram assintomáticos / leves / moderados e 64 (10,2%) graves ou críticos. Casos graves apresentaram aumento de proteína C reativa, fibrinogênio e dímero-D. Fatores também associados a graves ou infecção crítica incluiu idade, contagem de linfócitos e opacidade pulmonar na TC na admissão.	A gravidade da COVID-19 está associada às características epidemiológicas, clínicas, testes laboratoriais e achados radiológicos. Idade, contagem de linfócitos e opacidade pulmonar na TC na admissão foi associada ao risco de COVID-19 grave.
32	Remote rehabilitation for patients with COVID-19. (Sakai et al., 2020)	Descrever a eficácia e o risco da gestão de reabilitação remota para pacientes com doença COVID-19.	Estudo coorte retrospectivo unicêntrico.	Foram coletados dados de idade, sexo, capacidade física, reabilitação, necessidade de intubação ou oxigenação por membrana extracorpórea, grau de pneumonia, oxigenoterapia desde o início da reabilitação, dímero-D e níveis de proteína C reativa. Os pacientes	Dos 44 pacientes hospitalizados na enfermaria de COVID-19, 43 foram submetidos à reabilitação, sendo 18, sob reabilitação remota, ao quais eram mais jovens, e o restante à reabilitação direta (no hospital). Níveis de D-dímero e PCR no início da reabilitação e ao longo do curso da doença foram significativamente maiores no grupo de reabilitação direta.	A reabilitação eficaz e segura foi realizada em 41,9% dos pacientes com COVID-19 neste estudo, o que resultou em melhor nas zonas de COVID-19.
33	Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. (Shah et al., 2020)	Definir a incidência de trombose e complicações hemorrágicas em pacientes graves com COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	O estudo incluiu 187 pacientes entre 49 e 64 anos. Características clínicas, dados laboratoriais, perfis de tromboelastografia e dados de resultados clínicos foram avaliados entre pacientes com e sem complicações trombóticas.	Pacientes que apresentaram complicações trombóticas tinham dímero-D, ferritina, troponina e níveis de contagem de leucócitos mais elevados na admissão à UTI e permaneceram por mais tempo quando comparados aos que não desenvolveram este evento.	Pacientes críticos com COVID-19 apresentaram taxas de complicações trombóticas.
34	Thrombo-inflammatory features predicting mortality in patients with COVID-19: The FAD-85 score. (J. Wang et al., 2020b)	Determinar parâmetros trombo inflamatórios para determinar a gravidade e prognóstico da COVID-19.	Estudo retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 234 pacientes adultos internados. No total, 199 e 44 pacientes foram incluídos nos conjuntos de treinamento e teste, respectivamente para explorar preditores de doença e mortalidade.	Aumento de ferritina, fator de necrose tumoral e dímero-D e diminuição de albumina foram associados à gravidade da doença. Idade avançada e aumento de ferritina e interleucina-6 foram associadas à mortalidade.	Biomarcadores tromboinflamatórios foram associados à gravidade e resultado de COVID-19.
35	Overview of Early Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at a Tertiary Care Centre in North India. (Sharma et al., 2020)	Descrever a experiência do tratamento dos primeiros casos de pacientes com COVID-19 na Índia.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 75 pacientes positivos para COVID-19, dos quais, 56 eram homens. Dados clínico, epidemiológicos, laboratoriais, de tratamento e de resultados dos pacientes foram avaliados.	Na análise, houve linfopenia, eosinopenia e trombocitopenia nos pacientes estudados. Proteína C reativa, dímero-D, ferritina, PDF e Il-6 foram maiores em pacientes que necessitaram de oxigenoterapia.	Sem terapia comprovada para combater a pandemia e sem previsão de vacinas no futuro próximo, deve-se adotar estratégias preventivas.
36	COVID-19 and Venous Thromboembolism in Intensive Care or Medical Ward. (Avruscio et al., 2020)	Avaliar a incidência de trombo embolismo venoso (TEV) em pacientes com COVID-19 internados em unidades de terapia	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	Foi incluído 85 pacientes. Os pacientes foram submetidos a ultrassonografia sistemática da jugular interna e das veias dos membros superiores e inferiores a cada 7 dias ( $\pm$ 1 dia) após a admissão; e, se negativo, uma vez por semana até a alta ou óbito. Em caso de	Dos 85 pacientes, 44 foram internados na enfermaria e 41 na UTI. Evento hemorrágico foi observado em 1 paciente de UTI em alta dose de enoxaparina; 3 pacientes apresentaram TEV. Trombose relacionada ao cateter ocorreu em 11	Os pacientes com COVID-19 internados em enfermaria ou UTI apresentaram alta frequência de tromboembolismo venoso, apesar da tromboprofilaxia em dose padrão ou alta.

		intensiva (UTI) e enfermarias médicas.		suspeita de embolia pulmonar, uma angiogramia computadorizada multidetectores foram realizadas.	pacientes. Os pacientes apresentaram contagem de plaquetas e tempos de coagulação dentro da faixa normal, embora níveis elevados de dímero-D, sendo ainda maiores nos da UTI do que na enfermaria.	
37	Risk factors for severe covid-19 in middle-aged patients without comorbidities: a multicentre retrospective study. (P. Wang et al., 2020)	Avaliar os fatores de risco em pacientes com comorbidades portadores de COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	Foram incluídos 441 pacientes com COVID-19. A presença de SARS COV-2 em amostras respiratórias foi confirmada por RT-PCR. Os pacientes com comorbidades, mulheres grávidas e pacientes mais jovens maiores de 18 anos foram excluídos.	Os níveis de glóbulos brancos, contagem de neutrófilos, ALT, LDH e prolactina foram maiores em pacientes com desenvolvimento de grave doença, além de aumento da proporção de neutrófilos para linfócitos e dímero-D.	O índice combinado de NLR e dímero-D maior que 1 µg / ml pode ser um preditor potencial e confiável para a incidência de doença grave em pacientes com COVID-19.
38	D-dimer cut-off points and risk of venous thromboembolism in adult hospitalized patients with COVID-19. (Choi et al., 2020)	Relatar as taxas de trombose endovenosa (TEV) e analisar o desempenho do diagnóstico e relação do D-dímero com o tromboembolismo venoso.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	Um total de 1.739 pacientes hospitalizados com COVID-19 foram incluídos no estudo. Foram incluídos todos os adultos confirmados por teste de PCR. O desfecho primário foi TEV, compreendendo trombose venosa profunda (TVP) da extremidade superior ou inferior e embolia pulmonar aguda.	Uma proporção maior de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica teve TEV em comparação com os que não necessitaram. Na análise do dímero-D, a elevação deste foi associada com maior risco de TEV.	A elevações acentuadas do dímero-D é um fator de risco para TEV em pacientes com COVID-19.
39	Analysis of dynamic disturbance in blood coagulation function of patients with Coronavirus Disease 2019. (N. Chen et al., 2020)	Avaliar as diferenças e mudanças da função de coagulação do sangue em pacientes com COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram avaliados os dados clínicos de 261 pacientes com COVID-19 confirmados por PCR em tempo real (RT-PCR) positiva para SARS-CoV-2	Na admissão, as diferenças estatísticas foram observadas nos parâmetros laboratoriais entre pacientes comuns, graves e críticos. No decorrer internação, os valores de pico de coagulação e a rotina sanguínea foram monitorados. Houve aumento entre pacientes comuns, graves e críticos em níveis de dímero-D.	A função de coagulação dos pacientes com COVID-19 mostrou diferentes graus de anormalidade. Os índices da função de coagulação, como D-dímero e FDP, podem servir como marcadores para estimar a taxa mortalidade entre pacientes com COVID-19.
40	Pulmonary embolism in COVID-19: Clinical characteristics and cardiac implications. (Kho et at., 2020)	Avaliar as características de pacientes com COVID-19 com diagnóstico de embolia pulmonar (EP).	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	O estudo foi realizado em pacientes diagnosticados com COVID-19 e EP diagnosticados com EP após tomografia. Dados demográficos dos pacientes, comorbidades, queixas apresentadas e investigações de pacientes internados foram registrados.	Dentre os sintomas mais comuns foram relatadas dispneia e febre antes da admissão. Todos os pacientes tiveram níveis de dímero-D significativamente elevados, lactato desidrogenase (LDH), proteína C reativa (CRP), ferritina e protrombina vezes. A distribuição dos EP correlacionou-se com o padrão de consolidação observado na tomografia em 9 pacientes.	Os pacientes que demonstram deterioração aguda, um curso prolongado da doença com sintomas sem resolução, agravamento da dispneia, necessidades persistentes de oxigênio ou níveis de dímero-D significativamente elevados devem ser investigados para EP.
41	Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes Admitted for COVID-19 Treatment in Dubai: Single-Centre Cross-Sectional Study. (Bhatti et al., 2020).	Descrever as características clínicas e os resultados de pacientes com diabetes que foram internados ao nosso hospital para tratamento com COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo transversal unicêntrico.	Este estudo incluiu pacientes com diabetes ou pré-diabetes internados com COVID-19. Dados demográficos, laboratoriais e achados de imagem (radiografia de tórax e TCAR de tórax), e o teste de glicose no sangue capilar foram realizados na admissão e extraídos dos prontuários médicos.	Foram incluídos 103 pacientes que apresentavam diabetes ou pré-diabetes. Dados laboratoriais demonstraram que pacientes que precisavam de enfermaria ou aqueles que necessitavam de cuidados intensivos apresentaram níveis elevados de	Análises laboratoriais revelaram aumento de fibrinogênio, dímero-D, ferritina e proteína C reativa na admissão em pacientes que posteriormente precisaram de cuidados intensivos do que

					fibrinogênio, dímero-D, proteína C reativa, entre outros.	naqueles que precisaram de enfermaria.
42	Clinical analysis of 132 cases COVID-19 from Wuhan.  (H. Y. Li et al., 2020).	Determinar correlações de parâmetros dos pacientes com a gravidade da doença em pacientes com COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram analisados 132 pacientes com COVID-19 diagnosticados por PCR. De acordo com a gravidade eram classificados como portador de doença crítica, grave ou leve. Foram analisados dados demográficos, sinais, sintomas, resultados laboratoriais e achados de TC.	Noventa pacientes apresentaram doença leve, 32 doenças grave e 10 doença crítica. O grupo grave/crítico eram de idosos e com maior proporção de homens e mortalidade. Em relação ao grupo leve, o grave/crítico teve aumento de leucócitos, proteína C reativa, dímero-D, peptídeo natriurético tipo B (BNP), enzima hepática e miocárdicas, e diminuição dos níveis de linfócitos e pressão parcial de oxigênio no sangue.	Pacientes graves eram mais propensas a ser do sexo masculino e idosos. A gravidade da doença se correlacionou com o aumento de leucócitos, proteína C reativa, BNP, enzimas hepáticas e miocárdicas e diminuição da pressão parcial de linfócitos e oxigênio no sangue.
43	Risk factors for non-invasive/invasive ventilatory support inpatients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study within a multidisciplinary approach.  (Suardi et al., 2020).	Investigar os fatores de risco para suporte ventilatório não invasivo / invasivo (NI / I-VS) em pacientes com doença de coronavírus 2019 (COVID-19).	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico	Foram incluídos 97 pacientes. NI/I-VS foi definido como a necessidade de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou pressão positiva de 2 níveis nas vias aéreas (BPAP) ou ventilação mecânica.	A idade média foi de 64 anos; comorbidades estavam presentes em 60% dos pacientes, com hipertensão sendo o mais comum, seguido pelo DM2. Pacientes com índice de massa corporal > 30, diabetes mellitus tipo 2 e dímero-D elevado na admissão foram mais frequentemente submetidos a NI/I-VS.	Temperatura > 38 C, LDH > 250 U / l e dímero D > 1000 ng/mL foram relacionados a fatores de risco independentes para NI / I-VS em pacientes com COVID-19.
44	Risk factors for the critical illness in SARSCoV-2 infection: a multicenter retrospective cohort study.  (Cheng et al., 2020)	Identificar fatores de risco independentes para servir como marcadores de previsão para doenças críticas de infecção por SARS-CoV-2.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	O estudo envolveu 252 pacientes com confirmação COVID-19, admitidos nos hospitais por causa de febre, tosse, dispneia e achados de TC de tórax indicando Pneumonia SARS-CoV-2.	Durante a admissão, os pacientes críticos apresentavam dispneia com mais frequência e frequência respiratória mais elevada. Marcadores para a função de coagulação APTT, fibrinogênio e dímero-d foram mais elevados em pacientes críticos, em comparação com pacientes não críticos.	Características demográficas, sintomas clínicos e medições laboratoriais na admissão que foram correlacionados com doença crítica em COVID-19.
45	Incidence and determinants of high-sensitivity troponin and natriuretic peptides elevation at admission in hospitalized covid-19 pneumonia patients.  (Arcari et al., 2020).	Realizar uma avaliação conjunta de hs-troponina e peptídeos natriuréticos (PN) em pacientes hospitalizados por pneumonia COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	Foram analisados 188 pacientes. O diagnóstico de infecção por COVID-19 foi confirmado antes da admissão por de RT-PCR, enquanto o envolvimento pulmonar foi demonstrado em todos os pacientes por meio de uma TC. Os sintomas na apresentação e a história clínica foram avaliados pelo médico que o aceitou.	Aumento de troponina e NP foram encontrados em 38 e 56% dos casos. Esses pacientes eram mais velhos, tinham maior prevalência de doenças cardiovasculares mais graves. Na análise multivariável, associações independentes foram encontradas de troponina vs idade, PaO2 / FIO2 e dímero-D. Tanto troponina quanto NP foram maiores em pacientes com mortalidade intra-hospitalar	O envolvimento miocárdico na admissão é comum na pneumonia por COVID-19. Associações independentes de troponina vs com marcadores de gravidade da doença e de PN com DCV subjacente podem apontar para diferentes mecanismos existentes levando à sua elevação neste cenário.
46	Coagulation parameters and venous thromboembolism in patients with and without COVID-19 admitted to the Emergency Department for Acute respiratory insufficiency  (Pizzi et al., 2020).	Comparar os parâmetros de coagulação na admissão entre pacientes COVID-19 e não COVID-19 com insuficiência respiratória aguda e TEV diagnosticado na entrada.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram inscritos 324 pacientes consecutivos, 162 diagnosticados com COVID-19. Os pacientes incluídos foram encaminhados devido à febre ou insuficiência respiratória exigindo hospitalização. Foram comparados sintomas entre grupos controles e grupos de pacientes com COVID-19.	Dos pacientes restantes, a grande maioria tinha pneumonia bacteriana. Pacientes COVID-19 eram significativamente mais jovens do que os controles, e tinham menos histórico de doenças cardiovasculares. Dímero-D estava aumentado em 86,5% dos pacientes com COVID-19 e em 84,9% pacientes não COVID-19.	Níveis de dímero D, marcador de mau prognóstico e de aumento do risco de TEV intra-hospitalar e pós-alta, podem estar igualmente aumentados em pacientes com febre, insuficiência respiratória com e sem doença relacionada à SARS-CoV.

47	Corona Virus Disease 2019 patients with different disease severity or age range. (L. Ren et al., 2020).	Descrever as características clínicas e o prognóstico de pacientes com Doença do Vírus Corona 2019 (COVID-19).	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 129 pacientes com COVID-19 diagnosticados por teste de PCR. Informações sobre dados demográficos, comorbidades, histórias, sintomas clínicos e achados laboratoriais no momento da admissão hospitalar foram coletados.	A taxa de mortalidade foi de 5,4%. Pacientes graves/críticos exibiram aumento de neutrófilos, proteína C reativa, calcitonina, alfa hidroxibutírico desidrogenase, lactato desidrogenase, aspartato aminotransferase, gama glutamil transferase, creatinina e níveis de dímero - D.	Febre, tosse, cansaço e anorexia são sintomas comuns em pacientes com COVID-19. Outras análises em pacientes críticos apresentaram disfunção de múltiplos órgãos e imunológica, além da idade avançada poder ser um fator crítico para aumentar a gravidade da doença.
48	Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. (Torres et al., 2020).	Descrever as características clínicas e epidemiológicas de crianças hospitalizadas com Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) em Santiago, Chile.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	O estudo foi conduzido com crianças com inclusão de 220 pacientes pediátricos. Características demográficas e dados epidemiológicos, histórico médico, exames laboratoriais, avaliações cardiológicas, tratamento e desfechos clínicos foram analisados.	O grupo grave apresentou níveis mais baixos de hemoglobina e albumina, diminuição da contagem de plaquetas e maior valor de dímero-D durante a evolução da doença. Ecocardiografia mostrou anormalidades (miocárdicas, pericárdicas ou coronárias) em 12 pacientes durante a internação.	Este estudo descreve a primeira série (n = 27) de crianças com MIS-C na América Latina, mostrando desfechos clínicos favoráveis. Educação e alertas são necessários para as equipes clínicas para estabelecer um diagnóstico precoce e tratamento imediato.
49	A novel risk score to predict cardiovascular complications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A retrospective, multicenter, observational study (D. Huang et al., 2020).	Estudo realizado para explorar uma nova pontuação de risco para prever complicações cardiovasculares em pacientes com doença coronavírus 2019 (covid-19).	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	1.207 pacientes com COVID-19 foram incluídos e coletados os dados da admissão. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em treinamento e teste (70% vs. 30%). Fatores de risco independentes foram identificados por meio de análise de regressão logística.	Dez fatores de risco independentes associados a complicações cardiovasculares foram identificados no treinamento conjunto. Quando comparado com o grupo de teste, o grupo treinamento apresentou níveis mais elevados de dímero-D, trombotastina parcial ativada e procalcitonina.	Uma nova pontuação de risco, que tem uma capacidade preditiva promissora para complicações cardiovasculares em pacientes com COVID-19.
50	Differences of inflammatory and non-inflammatory indicators in Coronavirus disease-19 (COVID-19) with different severity. (Wang et al., 2020)	Investigar a associação desses indicadores no COVID-19 com diferentes gravidades.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	Foram coletados dados clínicos e laboratoriais de 46 pacientes com COVID-19 grave e 31 pacientes críticos. As características gerais e comorbidades dos pacientes foram analisadas, além das análises de concentrações iniciais e máximas de troponina, dímero-D, proteína C reativa, IL-6 e contagem de neutrófilos.	Parâmetros laboratoriais como troponinas, dímero-D, proteína C reativa, interleucina-6 e contagem de neutrófilos foram maiores no grupo crítico do que no grupo grave, e o aumento de linfócitos no grupo crítico foi maior do que no grupo grave.	O aumento da cTnI, PCR, IL-6, PCT, neutrófilos e diminuição dos linfócitos indicou quadro grave.
51	Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. (Y. Li et al., 2020a).	Investigar se o strain longitudinal ventricular direito (RVLS) era independente preditivo de maior mortalidade em pacientes com doença coronavírus-2019 (COVID-19).	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 150 pacientes adultos diagnosticados COVID-19. Pacientes com cardiomiopatia, infarto do miocárdio prévio ou imagens abaixo do ideal foram excluídos. O restante (n=120) dos pacientes foi incluído. O grupo controle foi composto por 37 voluntários saudáveis que não tinha doença cardiopulmonar com base em exame físico, eletrocardiograma, tórax radiografia e ecocardiografia.	Em comparação com os pacientes no tercil mais alto do RVLS, aqueles no tercil mais baixo eram mais propensos à alta frequência cardíaca, níveis elevados de dímero-D e proteína C reativa e mais alta mortalidade. Após acompanhamento, 18 pacientes morreram. Os não sobreviventes exibiam câmaras cardíacas direitas aumentadas, função do VD diminuída e pressão sistólica da artéria pulmonar elevada.	O estudo demonstrou que RVLS é um determinante independente de resultados em pacientes com COVID-19. É importante ressaltar que este índice pode ter valor preditivo adicional sobre outros parâmetros ecocardiográficos.



52	Thromboelastography clot strength profiles and effect of systemic anticoagulation in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a prospective, observational study. (Bocci et al., 2020)	Analisar padrões de coagulação de pacientes da unidade de cuidados COVID-19 com os do laboratórios padrão e testes viscoelásticos, além da presença de coagulopatia no início da infecção e após sete dias de anticoagulante.	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	40 pacientes com SARS-CoV-2 foram inscritos no estudo. Eles receberam anticoagulação em dose completa, incluindo Enoxaparina 0,5 mg · kg-1 por via subcutânea duas vezes ao dia, heparina não fracionada 7500 UI por via subcutânea três vezes ao dia.	No início do estudo, os pacientes apresentavam elevada atividade de fibrinogênio e aumento na amplitude máxima da força de coágulo. Os parâmetros de coagulação estavam na faixa de 1,02 a 42,2 aPTT. Além disso, os níveis de dímero-D e fibrinogênio plasmático aumentaram acima do intervalo de referência.	Pacientes com COVID-19 mostraram níveis elevados de fibrinogênio, dímero-D e coagulação. Testes de Contagem plaquetária, fibrinogênio e coagulação não indicaram coagulação intravascular disseminada.
53	Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (covid-19) in China: a retrospective multicenter study. (J. Xie et al., 2020)	Descrever as características clínicas e os resultados de pacientes gravemente enfermos com COVID-19 e descobrir os fatores de risco de mortalidade.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	Foram incluídos pacientes desde 1 de janeiro a 29 de fevereiro de 2020, seguindo os critérios de inclusão: (1) > 18 anos de idade; (2) diagnóstico confirmado por laboratório de COVID-19; (3) insuficiência respiratória grave exigindo suporte de respiração.	A taxa de mortalidade dos pacientes em 28 dias foi de 53,8%. A insuficiência respiratória foi a mais comum. A análise de regressão multivariada de Cox mostrou que idade avançada, neoplasias, escore APACHE II alto e nível alto de dímero-D foram fatores de risco de mortalidade em pacientes gravemente enfermos com COVID-19.	Mais da metade dos pacientes morreram no dia 28. A maior porcentagem de falência de órgãos nesses pacientes indicou uma demanda significativa de recursos de cuidados intensivos.
54	COVID-19 in solid organ transplant recipients: Dynamics of disease progression and inflammatory markers in ICU and non- ICU admitted patients. (Roberts et al 2020)	Analisar a progressão da doença e marcadores inflamatórios em pacientes que com COVID-19 que sofreram transplante de órgão sólido (SOT).	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	Foram coletados dados de pacientes maiores de 18 anos com teste positivo para COVID-19 entre 1 de fevereiro e 6 de maio de 2020. Os pacientes eram do sexo masculino e tinham idade média de 58 anos.	Dos 52 pacientes positivos para COVID-19, 77% foram hospitalizados e 35% necessitaram de UTI. Nos primeiros 5 dias de doença, os marcadores inflamatórios tiveram um aumento moderado. Posteriormente, proteína C reativa, ferritina e dímero-D aumentaram com a permanência na UTI. Cinco pacientes vieram a óbito.	SOT está associado a alta taxa de hospitalização, admissão na UTI e óbito por COVID-19 em comparação com os dados em geral de pacientes com COVID-19.
55	Symptomless multi-variable apnea prediction index assesses adverse outcomes in patients with Corona Virus Disease 2019. (S. Zhang et al., 2020)	Analisar a relação entre a previsão de apneia multivariada sem sintomas (sMVAP) índice e resultados adversos de pacientes com COVID-19.	Estudo retrospectivo unicêntrico.	Foram analisados 352 pacientes confirmados para COVID-19. Foram avaliados: registro médico eletrônico, registros de enfermagem, achados laboratoriais e exames radiológicos. Modelos de razão de risco proporcional foram usados para determinar o risco de fatores associados ao óbito hospitalar.	Dos 352 pacientes, 251 foram excluídos por não apresentarem registro de IMC, 3 por não ter nenhum achado laboratorial e 1 continuou no hospital, assim incluindo 97 pacientes. Nos modelos de Cox proporcionais de RH foi descoberto que doença cardíaca coronária, dímero-d alto e sMVAP na admissão aumentava as chances de óbito.	Usar o índice sMVAP para risco de síndrome de apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) e, em seguida, prever os resultados adversos de pacientes com COVID-19 é um método eficaz.
56	Decreased complement C3 levels are associated with poor prognosis in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. (S. Fang et al., 2020)	Descrever a característica imune humoral de pacientes com COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 236 pacientes. Foi analisado os níveis de imunoglobulinas totais (IgG, IgM, IgA e IgE) e resultados do complemento (C3, C4). Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo eles: grupo de sobreviventes e grupo de não sobreviventes.	Dos 236 pacientes, 169 foram transferidos para outra instituição ou tiveram alta (sobreviventes) e 67 morreram no hospital (não sobreviventes). Comparado com os sobreviventes, os níveis de IgA, IgE e dímero-D em não sobreviventes aumentaram e o nível de complemento C3 diminuiu.	Baixo nível de complemento C3 pode ser um alerta para os pacientes com COVID-19, podendo a inibição da via do complemento ser uma terapêutica eficaz. 63% dos pacientes eram homens mais velhos com dímero-d mais alto no momento da admissão e estes eram do grupo de não sobreviventes.



57	Clinical features and risk factors for severe inpatients with COVID-19: A retrospective study in China. (J. Wang et al., 2020a)	Analisar os fatores de risco em pacientes com diferentes níveis de progressão da COVID-19.	Estudo de caso retrospectivo multicêntrico.	Foram incluídos 562 pacientes com COVID-19, confirmado por teste em laboratório. As informações clínicas, terapias e dados de imagem relacionados foram extraídos de registros médicos eletrônicos e comparados entre pacientes em estado grave e estado não grave.	509 pacientes foram classificados como não grave e 53, como grave. Os graves com idade maior que 60 anos eram mais propensos a ter febre, asma e níveis de dímero-D mais elevado. Os pacientes graves eram mais propensos ao aumento da cistatina C, nível médio de hemoglobina e diminuição da saturação de oxigênio.	Os potenciais fatores de risco encontrados neste estudo mostraram uma grande significância para conseguir prevenir o agravamento da COVID-19 em pacientes com estado crítico durante o tratamento.
58	Clinical characteristics and viral shedding kinetics of 38 asymptomatic patients with coronavirus disease 2019. (Y. Li et al., 2020b)	Investigar as características clínicas e cinéticas de eliminação viral de pacientes assintomáticos com coronavírus.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico	Um total de 38 pacientes assintomáticos com um teste de ácido nucleico SARS-CoV-2 positivo foram incluídos neste estudo. Foram registrados os níveis de contagem de leucócitos, dímero-D Proteína C reativa, procalcitonina, entre outros.	A contagem de glóbulos brancos, o valor de linfócito, dímero-D e proteína C reativa (PCR) foram normais. Manifestações de pneumonia não foram encontradas na tomográfica computadorizada do tórax (TC) o tempo de eliminação viral foi de 6 dias.	Os pacientes assintomáticos com COVID-19 tinham um histórico de contato próximo ou exposição ao vírus. Os exames laboratoriais estavam normais. Nas imagens de tórax não foram achados nenhuma manifestação de pneumonia.
59	Prognostic value of bedside lung ultrasound score in patients with covid-19. (L. Ji et al., 2020)	Investigar o valor prognóstico do LUS escore em pacientes com COVID-19.	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	O estudo foi realizado em 280 pacientes que tinham a COVID-19. Foram avaliadas a consolidação pulmonar e anormalidades da linha pleural. Os critérios de inclusão consistiram no diagnóstico de COVID-19 de acordo com a orientação provisória da OMS com idade > 18 anos.	Pacientes com níveis altos de pontuação de ultrassom pulmonar (LUS) apresentaram menor porcentagem de linfócitos, níveis mais altos de proteína C reativa, troponina, dímero-D e creatina quinase e tiveram maior taxa de mortalidade. Após 14 dias de acompanhamento, 37 pacientes desenvolveram Síndrome de angústia respiratória do adulto (SDRA) e 13 vieram a óbito.	A pontuação LUS desenvolvida pelo grupo mostrou um bom desempenho na previsão de resultados adversos em pacientes com COVID-19 e é importante para a estratificação de risco em pacientes com COVID-19.
60	Risk Factors for Poor Outcomes of Diabetes Patients With COVID-19: A Single-Center, Retrospective Study in Early Outbreak in China. (N. Zhang et al., 2020)	Avaliar as características clínicas de pacientes com diabetes com COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram revisados os registros médicos de 563 pacientes com COVID-19. Análises univariadas e multivariadas foram realizadas para avaliar os fatores de risco associados aos eventos graves. Os pacientes foram divididos em grupos grave e não grave.	Dos 563 pacientes com COVID-19, foram excluídos 496 pacientes que não tinham diabetes. Os eventos graves foram associados com contagens mais altas de leucócitos, neutrófilos e procalcitonina (PCT) em comparação com o grupo não grave, além de níveis ligeiramente mais alto de troponina I cardíaca (cTNI) e dímero-D.	Pacientes com diabetes e COVID-19 apresentaram desfechos clínicos ruins. O monitoramento vigoroso de cTNI deve ser recomendado para os pacientes com diabetes com COVID-19. O uso de inibidores de a-glicosidase pode ser um potencial protetor para os pacientes com diabetes e COVID-19.
61	Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 da multi-centre observational study. (Cen et al., 2020)	Investigar os fatores de risco para progressão da doença em indivíduos com COVID-19 leve a moderado.	Estudo observacional prospectivo multicêntrico.	O estudo foi feito com 1.007 pacientes com COVID-19 leve a moderado. Foram coletadas as características clínicas e os achados laboratoriais de base. Os pacientes foram acompanhados por 28 dias para observação da progressão da doença.	Dos dos 1007 pacientes, 720 se recuperaram ou ficaram estáveis, 222 progrediram para estado grave e desses, 22 para gravemente doentes (permanecendo vivos) e 43 progrediram para estágio crítico e vieram a óbito. Aumento de Dímero-D, proteína C reativa, procalcitonina e lactato desidrogenase foram maiores nos grupos de progressão.	Mais estudos clínicos são necessários para se ter uma abordagem mais convincente. No presente estudo não foi encontrado associação entre terapia antiviral e a progressão da COVID-19.

62	Intravenous tPA for Acute Ischemic Stroke in Patients with COVID-19. (Carneiro et al., 2020)	Avaliar os resultados da administração de ativador de plasmogênio tecidual intravenoso (IV tPA) em pacientes com COVID-19	Estudo retrospectivo multicêntrico.	O estudo incluiu um total de 13 pacientes com COVID-19. Eles receberam tPA IV por déficits neurológicos agudos. O mecanismo de AVC foi definido principalmente usando a classificação TOAST, com alguns traços classificados como AVC embólico de fonte indeterminada (ESUS).	Não foram observadas hemorragias sistêmicas ou intracranianas. três pacientes tiveram ataques isquêmicos transitórios ou derrames. De 12 pacientes, 2 tiveram níveis elevados de fibrinogênio na admissão. De 11 pacientes, 7 tinham um nível elevado de dímero-D.	A utilização de ativador de plasminogênio tecidual (IV tPA) pode ser seguro e eficaz contra a COVID-19, mas ainda sim se faz necessário estudos maiores para validar os resultados.
63	Anticoagulation Management in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. (Z. Guo et al., 2020)	Analisar as características de coagulação e gerenciamento de anticoagulação na oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em pacientes com COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram analisados 667 pacientes. Foram coletados os dados de comorbidades, resultados laboratoriais, demográficos e parâmetros de coagulação, todos estes relacionados com a ECMO.	Dos 667 pacientes com COVID-19, 22 estavam em estado crítico. Destes 22, 8 foram incluídos para o estudo e receberam suporte de ECMO venoso por causa da insuficiência respiratória hipoxêmica. Os 8 pacientes que receberam ECMO tinham um nível elevado de dímero-D antes e durante o suporte com ECMO.	A hiperfibrinólise secundária e a hipercoagulabilidade durante o suporte de ECMO em pacientes com COVID-19 são comuns e possivelmente aumentam a incidência de eventos trombóticos e a falha do oxigenador.
64	Non invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. (Avdeev et al 2020)	Avaliar os resultados da aplicação de VNI em pacientes com COVID-19 e AHRF.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	Foram incluídos 61 pacientes no estudo. Todos os pacientes incluídos foram tratados de forma isolada em salas de pressão neutra. Dados demográficos, comorbidades e dados laboratoriais clínicos foram registrados na admissão.	A ventilação não invasiva (VNI) foi bem-sucedida em 44 pacientes e 17 pacientes que não tiveram sucesso com a ventilação não invasiva precisaram ser intubados. Destes 17, 15 vieram a óbito. Os pacientes que falharam na VNI eram mais velhos e tinham níveis elevados de dímero-D antes do uso de VNI.	A VNI é viável em pacientes com COVID-19 e AHRF fora da unidade de terapia intensiva e pode ser considerada como uma opção valiosa para o tratamento de AHRF nesses pacientes.
65	Biomarkers of acute respiratory distress syndrome in adults hospitalised for severe SARS-CoV-2 infection in Tenerife Island, Spain. (Gonçalves et al., 2020)	Avaliar a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).	Estudo Observacional retrospectivo multicêntrico.	Foram analisados 160 pacientes de acordo com os seguintes critérios de inclusão: idade $\geq 18$ anos; diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR de amostras de esfregaços nasofaríngeos; primeira admissão em um dos dois hospitais participantes.	Dos 160 pacientes, 7 foram excluídos por apresentarem neoplasia. Não foi verificada correlação entre SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> e os dímeros-D. Seis pacientes vieram a óbito e 19 foram internados na UTI. Após 72 horas de admissão hospitalar, 13% dos pacientes começaram a preencher os critérios para SDRA.	Níveis elevados de LDH se correlacionam com a ocorrência de ARDS conforme determinado a partir da relação SpO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> .
66	Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing. (Dua et al., 2020)	Identificar os fatores de risco para prever se os pacientes iriam progredir para casos graves.	Estudo Observacional retrospectivo multicêntrico.	Foram selecionados 397 pacientes para o estudo. Foi realizado teste de RT-PCR para COVID-19 e utilizado cotonete nasofágico. Foi inscrito apenas pacientes em estado não grave da COVID-19.	Dos 397 pacientes, 44 apresentaram quadro grave logo na admissão e 5 não tinham dados disponíveis, assim, 348 pacientes foram incluídos para o estudo. Dos 348 pacientes, 20 casos tornaram-se graves após 4 dias. A creatinina, e o dímero-D tinham níveis normais. Maior nível de proteína C reativa foi associada a um menor tempo para evolução de casos graves.	O estudo relatou 19 potenciais variáveis que foram coletadas na admissão para poder prever os pacientes que progrediriam para casos graves. Seis variáveis mostraram bom poder preditivo, 10 mostraram poder preditivo moderado e quatro mostraram poder preditivo leve.

67	Kidney transplant patients with sars-CoV-2 infection: The brescia renal covid task force experience. (Bossini et al.,2020)	Descrever as características clínicas, evolução da doença e fatores de risco em pacientes com COVID-19.	Estudo coorte retrospectivo multicêntrico.	Foram analisados 53 pacientes. Foi utilizado Terapia antiviral com Lopinavir / Ritonavir associado à hidroxicloroquina, considerada para todos os pacientes que requerem admissão, se não for contraindicada, para uma duração de tratamento de um mínimo de 7 dias até um máximo de 15 de acordo com a evolução ou tratamento com glicocorticoides e/ou tocilizumabe.	Dos 53 pacientes, 45 precisaram de internação e 8 não necessitaram de internação nem vieram a óbito e nem desenvolveram SDRA. dexametasona e tocilizumab foram utilizados em caso de SDRA. 33% dos pacientes vieram a óbito. A trombocitopenia foi associada a ARDS enquanto dímero-D ao risco de morte.	A infecção por COVID-19 pode ter um resultado variável em pacientes que fizeram transplante renal, com maior risco de desenvolver SDRA.
68	Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. (Sáez-Pérez et al., 2020)	Avaliar o uso de tocilizumab em pacientes com COVID-19 que precisam de transplante de rim.	Estudo de coorte multicêntrico.	Foram analisados 468 pacientes e 73 foram incluídos por terem feito uso de tocilizumabe, depois foram incluídos mais 7 pacientes, totalizando os 80 pacientes incluídos no estudo. O tempo médio para acompanhamento desde o início dos sintomas foi de 25 dias.	Dos 80 pacientes, 54 sobreviveram e 26 vieram a óbito. Os pacientes que vieram a óbito eram mais velhos e obesos do que os sobreviventes. Na admissão houve baixa de linfócitos e marcadores inflamatórios elevados. O dímero-D estava maior em pacientes que vieram a óbito.	Não houve problemas de segurança relacionadas com a administração de tocilizumab.
69	Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. (Prince et al., 2020).	Determinar se o tocilizumabe beneficia os pacientes hospitalizados com COVID-19.	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	Os pacientes foram tratados com tocilizumabe (TCZ). Os resultados de sobrevivência e ventilação mecânica (VM) foram relatados por 14 dias e estratificado de acordo com a gravidade da doença designada na admissão.	Doença grave foi associada a menor sobrevivência. Pacientes graves que foram tratados com TCZ tiveram níveis elevados de proteína C reativa. Para pacientes tratados com TCZ requerendo VM, a sobrevivência foi de 75%. Após o tratamento com TCZ foi observado um aumento nos níveis de dímero-D. A sobrevivência em pacientes negros e hispânicos, após o controle da idade, foi significativamente maior do que em pacientes brancos.	TCZ tem como alvo uma via específica na SRC, mas outros imunomoduladores devem ser avaliados para benefício adicional. Embora muitos pacientes tenham recebido TCZ no início da hospitalização, identificação mais precisa de preditores da progressão da doença pode ajudar a estabelecer o momento ideal para tratamento com TCZ.
70	Curative anticoagulation prevents endothelial lesion in COVID-19 patients. (Khider et al., 2020)	Explorar a coagulopatia e a disfunção endotelial em pacientes com COVID-19.	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	O estudo analisou perfis clínicos e biológicos de pacientes com suspeita de infecção por COVID-19 na admissão, incluindo testes de hemostasia e quantificação de células endoteliais circulantes (CECs).	Pacientes com COVID-19 apresentaram febre e pneumonia na tomografia computadorizada. O dímero-D foi maior em pacientes COVID-19 positivos. Nenhum sinal de coagulação intravascular disseminada foi identificado. Curiosamente, os pacientes tratados com anticoagulação curativa e IECA ou BRA tiveram ainda menos CECs.	A anticoagulação curativa pode prevenir a coagulopatia associada a COVID-19 e a lesão endotelial.
71	Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in covid-19 (Bemtgen et al., 2020)	Investigar a taxa de V-V ECMO e complicações em pacientes com COVID-19.	Estudo retrospectivo unicêntrico.	O estudou analisou 66 pacientes. O registro retrospectivo incluiu todos os pacientes em V-V ECMO tratados no centro entre 01/2018 e 04/2020. Casos COVID-19 foram comparados com casos de não COVID-19, dividindo estes em dois grupos.	Dos 66 pacientes, 11 apresentavam COVID-19. Os níveis de dímero D antes dos eventos trombóticos foram significativamente maiores nos pacientes com COVID-19. A infecção induzida por SARS-CoV-2 está associada a maiores taxas de eventos trombóticos do corpo durante a terapia com V-V ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea).	A formação de trombo no circuito extracorpóreo em pacientes com COVID-19 é comum e potencialmente fatal.

72	High D dimers and low global fibrinolysis coexist in covid patients: what is going on in there? (Ibanez et al., 2020).	Avaliar coagulopatia associada a COVID-19 relacionada a mortalidade significativa.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 19 pacientes, tendo sido excluídos os que estavam em tratamento com anticoagulante. A tromboprofilaxia foi administrada de acordo com o protocolo local (enoxaparina 40–60 mg / dia). O teste de coagulação padrão de laboratório e tromboelastometria foram realizados simultaneamente na 1ª h após a admissão na UTI.	Após o início do estudo, 4 pacientes vieram a óbito, 3 permaneceram hospitalizados, 2 apresentaram sangramento, 5 tiveram complicações trombóticas e 2 tiveram complicações hemorrágicas e trombóticas. Na admissão, altos níveis de fibrinogênio e dímero-D foram observados.	Em pacientes com COVID-19, o padrão ROTE foi caracterizado por um estado hipercoagulável com capacidade fibrinolítica diminuída, apesar de um aumento paradoxal nos níveis de dímero-D. Sugere-se que, em pacientes com COVID-19, os pulmões podem ser a principal fonte de dímero-D, enquanto um estado hipofibrinolítico sistêmico coexiste.
73	High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. (Choudry et al., 2020).	Comparar as características angiográficas e resultados clínicos de pacientes COVID-19 positivos com ou sem STEMI.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 115 pacientes que sofreram infarto com elevação do segmento ST (STEMI) e apresentavam infecção por COVID-19. Estes receberam dose de ataque de aspirina, clopidogrel e ticagrelor antes dos procedimentos.	Pacientes com STEMI apresentando infecção concomitante por COVID-19 tinham níveis mais elevados de troponina T e níveis mais baixos de linfócitos, mas dímero-D e proteína C reativa elevados.	Em pacientes que apresentaram as condições concomitantes há maior risco de trombo e piores desfechos.
74	Pulmonary Embolism in Patients Hospitalized With COVID-19 (From a New York Health System) (H. Xu et al., 2020).	Descrever as características clínicas e estratégias de estratificação de risco de pacientes hospitalizados com COVID-19 com EP.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	Foram analisados 101 pacientes hospitalizados com infecção por COVID-19 e EP aguda. Os resultados clínicos avaliados para admissão à unidade de terapia intensiva foram: ventilação mecânica, eventos de sangramento, transfusão, lesão renal aguda (LRA) e mortalidade.	Anormalidades do dímero-D foram observadas na admissão com um aumento de 3 vezes no momento do diagnóstico de EP; 05 pacientes necessitaram de trombólise sistêmica, 12 pacientes apresentaram sangramento moderado/severo, 31 desenvolveram LRA, 1 necessitou de terapia de substituição renal e 23 foram internados em UTI.	Resultados de dímero-D e pontuação de PESI são essenciais para avaliar a gestão de risco em pacientes com COVID-19.
75	Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. (Grasselli et al., 2020).	Examinar as características funcionais e morfológicas do COVID-19 SDRa associada com as características da SDRa não relacionada ao COVID-19.	Estudo observacional prospectivo multicêntrico.	Os pacientes foram sedados, paralisados e receberam ventilação mecânica. Tomografias computadorizadas de pulmão e angiografias foram realizadas quando clinicamente indicado. as concentrações de dímero-D foram medidas dentro de 24 horas após a admissão na UTI.	Pacientes dímero-D maiores do que a mediana apresentavam áreas bilaterais de hipoperfusão, compatíveis com doença tromboembólica. Pacientes com complacência estática igual ou menor do que a mediana e as concentrações de dímero-D maiores do que a mediana aumentou acentuadamente a mortalidade comparação com outros subgrupos de pacientes.	Pacientes com SDRa associada à COVID-19 apresentam lesão semelhante àquela não relacionada à COVID-19. Pacientes com SDRa relacionada a COVID-19 com redução na complacência pulmonar e aumento de dímero-D, apresentam altas taxas de mortalidade.
76	Myocardial injury and risk factors for mortality in patients with COVID-19 pneumonia (Yang et al., 2020).	Explorar a prevalência de lesão miocárdica e os fatores de risco para mortalidade em pacientes com pneumonia COVID-19.	Estudo retrospectivo multicêntrico.	Foram analisados os desfechos definitivos (alta ou óbito) de 224 pacientes. Os resultados laboratoriais, incluindo biomarcadores miocárdicos, saturação de oxigênio, indicadores inflamatórios e função de coagulação foram comparados entre sobreviventes e não sobreviventes.	Duzentos e três pacientes foram incluídos na análise final, consistindo em 145 pacientes que se recuperaram e 58 pacientes que morreram. Em comparação com os sobreviventes, os não sobreviventes eram mais velhos, com mais comorbidades, inflamação mais grave e função de coagulação ativa. Dímero-D elevado,	Os resultados sugerem que a infecção por SARS-CoV-2 podem induzir lesão no miocárdio e consequentemente exacerbar o curso clínico e piorar o prognóstico. Marcadores como dímero-D anormal, CK-MB, troponina I e CRP são fatores de

					Troponina e proteína C reativa foram fatores de risco para mortalidade.	risco para mortalidade de curto prazo.
77	Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus. (Mishra et al., 2020)	Estudar os níveis de dímero-D em pessoas com diabetes em comparação com aqueles sem diabetes entre os pacientes com infecção por COVID-19.	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 98 pacientes com COVID-19 em estado moderado a grave. O grupo de estudo foi dividido em pacientes com diabetes e sem diabetes. O pico de dímero-D foi medido em ambos os grupos e comparados usando testes estatísticos.	Os níveis máximos de dímero-D foram 2.420 ng/mL em pessoas com diabetes e $\pm$ 624 ng/mL em pacientes sem diabetes. Pacientes com diabetes apresentaram níveis mais elevados de dímero-D.	Pacientes COVID-19 portadores de DM tinham níveis de dímero-D mais elevados, sendo possível que essa infecção em diabéticos tenha maior probabilidade de causar hipercoagulabilidade, estado com pior prognóstico.
78	Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19 (Luo et al., 2020).	Investigar os valores preditivos dos parâmetros de coagulação para mortalidade intrahospitalar em pacientes com COVID-19 e para compará-los.	Estudo de coorte retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 85 pacientes divididos em 2 grupos: sobreviventes e não sobreviventes. Foram coletadas amostras de esfregaço do nariz e garganta, realizado tomografia computadorizada e realizado teste de coagulação dentro de 12h após a admissão.	O tempo de protrombina de admissão (TP), níveis de dímero-D e produtos de degradação de fibrina / fibrinogênio (FDP) foram maiores em pacientes que vieram a óbito do que em pacientes sobreviventes.	A COVID-19 é frequentemente acompanhado por coagulação anormal. PT, dímero-D e FDP são preditores significativos de mortalidade.
79	Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. (Edul et al., 2020)	Avaliar a presença de alterações da microcirculação sublingual e da perfusão cutânea no COVID-19 pneumonia.	Estudo observacional prospectivo multicêntrico.	Foram incluídos 27 pacientes ventilados mecanicamente com dificuldade respiratória aguda síndrome secundária a COVID-19. A microcirculação sublingual foi avaliada por videomicroscopia manual.	Os pacientes estavam hemodinamicamente estáveis, apresentaram níveis de lactato dentro da normalidade e dímero-D elevado. A microcirculação sublingual foi caracterizada por diminuições na proporção de vasos perfundidos e na velocidade do fluxo, juntamente com altas densidades vasculares.	Os pacientes com COVID-19 apresentaram alteração da perfusão tecidual.
80	Laboratory markers associated with COVID-19 progression in patients with or without comorbidity: A retrospective study. (Z. Chen et al., 2020)	Investigar marcadores laboratoriais para progressão de COVID-19 em pacientes com diferentes condições médicas.	Estudo multicêntrico retrospectivo.	Foi realizado um estudo de 836 casos em Hubei. A análise foi realizada em pacientes com as comorbidades mais comuns. Foram utilizadas análise de regressão logística multivariável e análise de regressão de riscos para explorar os fatores de risco associados a gravidade da doença e mortalidade.	O risco de mortalidade foi associado com aumento da idade, LDH, proteína C reativa (PCR), dímero D, além da linfopenia e comorbidades. Proteína C reativa foi um fator de risco associado à mortalidade de curto prazo em pacientes com hipertensão, mas não doenças hepáticas. Além disso, o dímero-D foi um fator de risco para morte em pacientes com doenças hepáticas.	Os biomarcadores para risco de mortalidade não foram idênticos em pacientes com comorbidades, sugerindo múltiplos mecanismos fisiopatológicos após infecção por COVID-19.
81	Clinical characteristics and short-term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh (Akter et al., 2020)	Investigar as manifestações clínicas, resultados e complicações de longo prazo em pacientes internados com COVID-19.	Estudo transversal multicêntrico.	Foram incluídos 734 pacientes. Foi investigado variação nas características clínicas, histórico de contato, comorbidades, padrões de tratamento e complicações pós-covid imediatas.	Entre os parâmetros bioquímicos, glicose plasmática, dímero-D, e os níveis de troponina-I foram significativamente elevados em pacientes diabéticos com COVID-19.	Indivíduos com diabetes apresentaram manifestações graves de COVID-19 e pós complicações da doença.
82	Effectiveness and safety of intravenous tocilizumab to treat COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome:	Avaliar a eficácia e segurança do Tocilizumabe em pacientes internados com COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	O TCZ foi administrado a 104 pacientes que clinicamente pioraram e foram incluídos na presente análise. Foram revisados os prontuários médicos e coletado dados	Resposta inflamatória sistêmica grave foi confirmada através de altos níveis de dímero-D ( $>$ 1500 ng/mL) ou progressivamente aumento do dímero-D	A administração precoce de antagonistas de IL6-R em pacientes COVID-19, pode ser um tratamento seguro e eficaz

	Covizumab-6 observational cohort (Corominas et al., 2020).			demográficos, comorbidades básicas e fatores predisponentes. Foi avaliado resultados de laboratório, sendo eles: hemoglobina, ferritina, plaquetas, dímero-D e contagem de leucócitos.	ou, níveis elevados de IL-6 (> 40 pg/mL). Foi observado que o TCZ diminuiu rapidamente reagentes de fase aguda, ferritina, liberação de proteínas do fígado e diminuição lenta no nível de dímero-D.	como prevenção de futuras complicações.
83	Prevalence and characteristics of pulmonary embolism in 1042 COVID-19 patients with respiratory symptoms: A nested case-control study (Planquette et al., 2020).	Estimar a prevalência de EP sintomática em pacientes com COVID-19 e identificar o quadro clínico, características radiológicas ou biológicas associadas ao PE.	Estudo de caso controle retrospectivo multicêntrico.	Esse estudo incluiu 1042 pacientes com COVID-19 associados com o risco de embolia pulmonar. Pacientes com PE com COVID-19 foram comparados aos pacientes nos quais a EP foi descartada (controles CTPA) e nos quais a EP não foi investigada (controles CT).	Os níveis de dímero-D foram 5 vezes maiores em pacientes com PE do que em controles CTPA.	O estudo demonstrou que o aumento do marcador dímero-D está associado com o risco de embolia pulmonar em paciente com COVID-19.
84	The relation between left ventricular global longitudinal strain and troponin levels in patients hospitalized with covid-19 pneumonia. (Kocas et al., 2020).	Investigar a relação entre níveis de troponina e valores de LVGLS em pacientes com COVID-19.	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	Foi analisado um total de 128 pacientes com COVID-19. Dos pacientes selecionados, 90 foram excluídos. As informações demográficas, laboratoriais e clínicas foram recolhidos durante a hospitalização e os pacientes foram divididos em dois grupos.	Dos 38 pacientes incluídos, foram divididos em 2 grupos: grupo 1, com 11 pacientes com níveis elevados de troponina e grupo 2, com 27 pacientes com níveis negativos de troponina. O grupo de troponina positiva tinham níveis mais altos de dímero-D do que o grupo da troponina negativa. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em termos de DM, hipertensão, sexo, taxas de tabagismo e níveis de IMC.	Pacientes que apresentaram troponina sérica alta, consequentemente apresentaram aumento nos marcadores dímero-D, CRP, procalcitonina, ferritina, creatinina e alanina.
85	Cardiac injury is associated with inflammation in geriatric COVID-19 patients (Yan et al., 2020).	Identificar os fatores que afetam a troponina I cardíaca de alta sensibilidade.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico.	Foram analisados 180 pacientes com mais de 60 anos. O quadro clínico, características e resultados laboratoriais foram analisados. A correlação entre lesão cardíaca e variáveis clínicas/laboratoriais foi analisada e posteriormente avaliado se as variáveis influenciam na lesão cardíaca de pacientes geriátricos.	Dos 180 pacientes analisados, foram incluídos 119 pacientes com COVID-19. Níveis de dímero-D e lactato desidrogenase foram maiores no grupo positivo para troponina. No grupo positivo os valores de leucócitos e neutrófilos foram maiores.	A idade e os fatores inflamatórios influenciam a lesão cardíaca em pacientes idosos com COVID-19.
86	The differences of clinical characteristics and outcomes between imported and local patients of COVID-19 in Hunan: a two-center retrospective study (C. Wang et al., 2020).	Analisar diferenças e características clínicas entre dois grupos de pacientes.	Estudo retrospectivo multicêntrico.	Foram analisados 169 casos de pneumonia COVID-19 em dois centros na província de Hunan, e separados em dois grupos de acordo com a história epidemiológica, "pacientes importados" refere-se a pacientes com uma história clara de ter viajado em Wuhan dentro de 14 dias antes do início, e "pacientes locais" refere-se a um residente local sem um histórico recente de viagem em Wuhan.	A incidência de febre na admissão em pacientes importados foi maior do que em pacientes locais. Observou-se aumento de sinais pulmonares anormais, hipocalemia, hiponatremia, TP prolongado, dímero- D e glicose elevados nos pacientes importados. Comparado com os pacientes locais, a proporção o uso de antibióticos, glicocorticoides e gamaglobulina foram significativamente maiores nos pacientes importados.	Os casos importados eram mais propensos a evoluir para casos graves, em comparação com pacientes locais e requeria tratamentos mais poderosos.



87	COVID-19 in older adults: What are the differences with younger patients? (Gomez-Beld et al., 2020).	Avaliar as características clínicas distintas em idosos com COVID-19, em comparação com pacientes mais jovens e identificar fatores de risco para mortalidade.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	O estudo analisou 340 pacientes jovens e velhos. Todos os casos foram diagnosticados por reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa ou por teste de sorologia para detecção de anticorpos.	Dos 340 pacientes analisados, 152 tinham idade maior que 70 anos. As comorbidades foram mais comuns em pacientes mais velhos. Neutrofilia, dímero-D, creatinina, lactato desidrogenase e creatina quinase foram maiores nos grupos de adultos mais velhos.	A proporção de pacientes com dímero-D > 0,5 mg / L foi maior entre os adultos mais velhos, bem como com tempo de protrombina > 16s.
88	Coagulation dysfunction in ICU patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective observational study of 75 fatal cases. (Shi et al., 2020).	Avaliar a eficácia do uso de anticoagulante em pacientes portadores de COVID-19 na Unidade de Terapia Intensiva.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram revisados 75 casos fatais de COVID-19 que foram admitidos na unidade de terapia intensiva do Hospital Jinyintan (Wuhan, China). A idade média dos casos foi de 67 anos. Cinquenta pacientes foram diagnosticados com coagulação intravascular disseminada.	Aproximadamente 90% dos pacientes tinham dímero-D elevado e produtos de degradação do fibrinogênio, que diminuiu continuamente após o tratamento com anticoagulante e foi acompanhada por albumina elevada. O tempo médio de sobrevivência de pacientes tratados com anticoagulante foi de 9,0 dias em comparação com 7,0 dias em pacientes sem terapia anticoagulante.	Os distúrbios de coagulação foram generalizados em situações críticas em pacientes com COVID-19 em UTIs, havendo 2/3 dos pacientes fatais diagnosticados com CID após admissão na UTI. Em pacientes críticos, anticoagulante melhorou a hipercoagulabilidade, tempo de sobrevida na UTI, inflamação e lesão cardíaca.
89	Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. (Suh, Y. J. et al., 2020)	Avaliar incidência de embolia pulmonar (EP) e Trombose venosa profunda (TVP) na COVID-19 e a precisão do diagnóstico pelo dímero-D.	Revisão sistemática.	Foi realizada revisão sistemática da literatura sobre a incidência de embolia pulmonar e trombose venosa profunda em pacientes com COVID-19. Vinte e sete estudos com 3342 pacientes com COVID-19 foram incluídos na análise.	Treze estudos (1896 pacientes) relataram a incidência de EP e TVP enquanto nove estudos (1.022 pacientes) e cinco estudos (424 pacientes) relataram a incidência de EP. Os níveis de dímero-D mostraram alta sensibilidade em TVP, mas baixa especificidade em EP.	EP e TVP ocorreram em 16,5% dos pacientes com COVID-19 e >50% com EP não apresentavam TVP. Os pontos de corte dos níveis de dímero D costumavam excluir em pacientes com COVID-19.
90	Development and external validation of a COVID-19 mortality risk prediction algorithm: a multicentre retrospective cohort study. (Mei et al., 2020)	Desenvolver e externamente validar um algoritmo de predição de risco de mortalidade COVID-19.	Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico.	Foi coletado dados médicos de 1364 pacientes adultos confirmados com COVID-19. Entre eles, 1.088 pacientes de dois hospitais designados em Wuhan estavam acostumados a desenvolver o modelo prognóstico, e 276 pacientes de três hospitais fora de Wuhan foram usados para validação externa.	O modelo completo incluiu idade, insuficiência respiratória, determinação de leucócitos e plaquetas, dímero-D e lactato desidrogenase. O simples continha idade, insuficiência respiratória, doença coronariana, insuficiência renal e insuficiência cardíaca. Dímero-D e lactato desidrogenase também foram mostrados como fatores de risco independentes associados à gravidade e mortalidade de COVID-19.	Os modelos de previsão mostraram um bom modelo de desempenho na identificação de pacientes com COVID-19 com um alto risco de morte em 60 dias. Pode ser útil para casos agudos de classificação de risco.
91	Subarachnoid hemorrhage and COVID-19. Association or coincidence? (Junior-Cezar et al., 2020)	Analisar a relação da doença COVID-19 com a doença hemorragia subaracnóidea.	Estudo retrospectivo unicêntrico.	Foi coletado dados de 4 pacientes que desenvolveram hemorragia subaracnóidea repentina durante a infecção por COVID-19. Os dados clínicos foram extraídos de registros médicos eletrônicos, e os dados neurológicos foram verificados em detalhes por uma equipe treinada de neurocirurgiões e neuro radiologistas.	Pneumonia relacionada a COVID-19 foi grave em 3 de 4 casos. Todos necessitaram de cuidados intensivos durante internação e apresentaram comprometimento da consciência associado à HAS. Os marcadores inflamatórios estavam bastante elevados, com um dímero D médio de 2336mg/L.	A influência de um exacerbado processo inflamatório sistêmico causado por este vírus pode ser uma das possíveis razões para SHA nesses pacientes, podendo estar ser incluída como manifestação neurológica grave na COVID-19.

92	Clinical characteristics and predictors of mortality in young adults with severe covid-19: a retrospective observational study. (Lu et al.,2020)	Investigar as características clínicas e fornecer preditores de mortalidade em jovens.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram analisados 376 pacientes com COVID-19. Os pacientes foram divididos em dois grupos, grupo de sobreviventes e grupo de não sobreviventes. Foi coletado dados demográficos, características clínicas e registros médicos. Os pacientes foram acompanhados desde a admissão até a alta ou morte.	Dos 376 pacientes analisados, foram excluídos 299 casos por serem ineligíveis, incluindo um total de 77 pacientes com COVID-19 para o estudo. A análise demonstrou linfopenia, nível elevado de dímero-d, troponina I cardíaca hipersensível (hs-CTnI) e proteína C reativa de alta sensibilidade foram preditores independentes de mortalidade em adultos jovens com COVID-19 grave.	Linfopenia, nível elevado de dímero-d, hs-CTnI e hs-CRP previram resultados clínicos de jovens adultos com COVID-19 grave.
93	Pulmonary thromboembolism in coronavirus disease 2019 patients undergoing thromboprophylaxis. (Schiaffino et al.,2020)	Investigar a prevalência de tromboembolismo pulmonar (TEP) e sua associação com variáveis clínicas.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 45 pacientes. Os pacientes incluídos estavam recebendo heparina de baixo peso molecular (HBPM) em dosagem profilática desde a admissão. Foram encaminhados para ultrassom de Doppler venoso de membros inferiores.	Doze pacientes foram diagnosticados TEP. Nos 33 pacientes restantes foi feito exame de doppler antes de realizar o CTPA. Um paciente apresentou trombose venosa profunda (TVP). Antes dos exames de CTPA, 5 pacientes tinham altos níveis de dímero-D e fibrinogênio e 11, altos níveis de proteína C reativa.	A alta incidência de TEP (60%) em pacientes hospitalizados por COVID-19 sob LMWH profilático poderia justificar a adaptação adicional de terapia de anticoagulação.
94	Incidence, risk factors, and thrombotic load of pulmonary embolism in patients hospitalized for COVID-19 infection. (Ortega-García et al.,2020)	Determinar a incidência, características e fatores de risco de embolia pulmonar (EP) entre os pacientes hospitalizados por COVID-19.	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	Foram selecionados 119 pacientes aleatoriamente a partir de 372 internados no hospital para infecção por COVID-19 durante o período de estudo. Cerca de 50% dos especialistas envolvidos foram selecionados aleatoriamente para participar no estudo.	A análise multivariada mostrou que a frequência cardíaca, saturação de oxigênio do ar ambiente, dímero-D e níveis de proteína C reativa no momento da admissão foram preditores independentes de incidentes de EP durante a hospitalização.	Nossos achados confirmaram uma alta incidência de EP em pacientes hospitalizados com COVID-19. Frequência cardíaca, níveis de spO <sub>2</sub> , dímero-D e PCR na admissão foram associados a taxas mais altas de EP durante a hospitalização.
95	Incidence and characterization of acute pulmonary embolism in patients with SARSCoV-2 pneumonia: A multicenter Italian experience. (Loffi et al.,2021)	Avaliar a ocorrência de embolia pulmonar entre os pacientes com infecção por SARS-CoV-2	Estudo retrospectivo multicêntrico.	Foram incluídos 333 pacientes com COVID-19. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo eles grupo com embolia pulmonar e grupo sem embolia pulmonar. Os pacientes foram submetidos a angiografia pulmonar computadorizada para a detecção de EP. Dados clínicos, laboratoriais e radiológicos também foram analisados.	Dos 333 pacientes, EP foi detectada em 109 pacientes. No CTPA, foi detectado subsegmental, segmentar, lobar e trombos centrais em 31, 50, 20 e 8 pacientes respectivamente. 29 pacientes do grupo de EP vieram a óbito e 47 pacientes do grupo sem EP vieram a óbito. Níveis de dímero-D maiores que 0,5ug/ml foram encontrados em 184 pacientes.	Apesar da baixa taxa de fatores de risco para tromboembolismo venoso, EP esteve presente em 1 de cada 3 pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 nos quais houve elevado nível de dímero-D e sinais ecocardiográficos de disfunção ventricular direita.
96	Effectiveness of mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: An observational prospective study. (Montrucchio et al.,2021)	Avaliar eficácia da pró-adrenomedulina média regional (MR-proADM) em comparação à proteína C reativa, procalcitonina, dímero D e lactato desidrogenase em predição de mortalidade em pacientes com COVID-19 em UTI.	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	Foram analisados 57 pacientes. Curvas de diferença com MR-proADM cut-off definido para 1,8 nmol / L foram testadas usando log-rank teste. A capacidade preditiva foi comparada usando a área sob a curva e intervalo de confiança de 95% de diferentes curvas de características de operação do receptor.	Na admissão, o nível de dímero-D e proteína C reativa estavam aumentados. 38 pacientes precisaram de ventilação mecânica e 13 foram afetados por uma grande superinfecção bacteriana. A mortalidade geral foi de 54,4% e nenhum paciente veio a óbito após a alta da UTI. O biomarcador dímero-D não mostrou qualquer diferença entre os grupos de sobreviventes e não sobreviventes.	Em pacientes de UTI COVID-19, MR-proADM apresentaram valores elevados em pacientes não sobreviventes e podem prever a mortalidade com mais precisão do que outros biomarcadores.

97	Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy for Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients in Wuhan, China: A Retrospective Multicenter Cohort Study. (J. Fang et al., 2021)	Analisar a relação da oxigenação por membrana extracorpórea com os níveis de dímero-D.	Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico.	Um total de 630 pacientes foram analisados em diferentes hospitais em Wuhan. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo eles: grupo desmamado e grupo não desmamado.	Dos 630 pacientes, 536 receberam terapia com IMV e 94, terapia ECMO. Dímero-D, proteína C reativa e IL-6 estavam elevados em ambos os grupos. Os pacientes do grupo não desmamado eram mais velhos. Metade dos pacientes apresentavam comorbidades, especialmente hipertensão e diabetes.	Níveis elevados de dímero-D prediz um mau prognóstico em pacientes com COVID-19. O dímero-D foi um marcador importante para determinar o prognóstico e gravidade da doença.
98	Clinical features and risk factors for severecritically ill COVID-19 adult patients in Jiangsu, China A multiple-centered, retrospective study. (Zhao et al., 2020)	Avaliar quais são os fatores que determinam que um paciente esteja em estado grave da COVID-19.	Estudo retrospectivo multicêntrico.	Foram analisados 583 pacientes adultos com COVID-19. Os pacientes foram divididos entre grupo grave/criticamente enfermos e grupo leve a moderado. Foram coletados dados sobre DPOC, ALT, AST, dímero-D, tempo de protrombina, infecções e resultados de testes de laboratório.	499 eram do grupo leve/moderado e 84 do grupo grave/criticamente enfermo. Os pacientes em estado grave tinham problemas de saúde coexistentes em comparação com os pacientes leves/moderados. Os níveis de dímero-D e linfócitos foram associados com a progressão da COVID-19. Idade avançada, níveis mais elevados de dímero-D e presença de linfopenia na admissão foram fatores de risco para pacientes com COVID-19.	Os fatores intimamente relacionados para a progressão da doença grave - criticamente é a idade avançada, valores elevados de dímero-D e diminuição do conteúdo de células de linfócitos.
99	Comparison of acute pneumonia caused by SARS-COV-2 and other respiratory viruses in children: a retrospective multi-center cohort study during COVID-19 outbreak. (G.L. Ren et al., 2021)	Descrever as manifestações clínicas, tratamento e resultados de COVID-19 em crianças em comparação com as de outras fontes de pneumonia viral.	Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico.	Foram incluídas neste estudo 348 crianças, divididas em coorte de crianças com COVID-19 e crianças com outros vírus. Uso de drogas, imunoterapia, transfusão de sangue e necessidade de suporte de oxigênio foram coletados como índices de tratamento.	Em comparação com a coorte de pneumonia viral, as crianças da coorte COVID-19 foram principalmente expostas a membros da família com COVID-19 e tiveram menores níveis de dímero-D e proporção de casos graves do que aqueles na coorte de pneumonia viral	Os sintomas e a gravidade da pneumonia por COVID-19 em crianças não foram mais graves do que aqueles em crianças com outra pneumonia viral.
100	Anemia is associated with severe illness in COVID-19: a retrospective cohort study. (Tao et al., 2021)	avaliar as características clínicas de pacientes com anemia e explorar melhor a relação entre a anemia e a gravidade da COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 222 pacientes com COVID-19. Os pacientes foram classificados como do tipo grave ou não grave. Foram coletadas amostras respiratórias dos pacientes, realizado teste de RT-PCR e exames de rotina foram realizados dentro de 24 horas após a admissão.	Dos 222 pacientes, 79 pacientes estavam com anemia, os quais eram mais propensos a ter comorbidades e COVID-19 grave. Os anêmicos apresentaram maiores elevações de proteína C reativa, procalcitonina, creatinina, VHS, dímero-D, mioglobina, entre outros achados.	A anemia é um fator de risco independente associado à doença grave de COVID-19, e os profissionais de saúde devem ser mais sensíveis aos níveis de hemoglobina de pacientes com COVID-19 na admissão.
101	Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study. (Jirak et al., 2020)	Investigar a relação da lesão miocárdica com a COVID-19.	Estudo retrospectivo multicêntrico.	Foram analisados 156 pacientes em estado crítico sob ventilação mecânica. Os pacientes foram classificados em grupo de pacientes com COVID-19 e pacientes sem COVID-19.	Dos 156 pacientes, 76 tinham COVID-19 e 76 apresentaram pneumonia grave de outra origem. O comprometimento da função sistólica não foi diferente, mas a lesão miocárdica foi frequente em pacientes portadores de COVID-19. Embora os marcadores inflamatórios (proteína C reativa e interleucina 6) não tenham sido diferentes entre os grupos, o dímero-D e a incidência de eventos tromboembólicos foram maiores no grupo COVID-19.	Lesão miocárdica foi frequente na COVID-19 grave com necessidade de ventilação mecânica. Embora a mortalidade também tenha sido semelhante, a COVID-19 é causada pelo aumento da trombogenicidade e altas taxas de embolia pulmonar.

102	Clinical characteristics and treatment outcome of COVID-19 patients with stroke in China: A multicenter retrospective study. (X. Y. Ji et al., 2020)	Descobrir as características clínicas de pacientes com COVID-19 que tiveram AVC.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico	Foram incluídos 27 pacientes com AVC e COVID-19. Foram coletados dados epidemiológicos, demográficos, clínicos, laboratoriais e de tratamento.	Dos 27 pacientes, 9 estavam em estado grave e 18 em estado não grave. Pacientes com COVID-19 e AVC tiveram níveis aumentados de Dímero-D, proteína C reativa e fibrinogênio, entre outros. O dímero-D estava aumentado em 14 dos 27 pacientes. A gravidade se relacionou com o aumento de proteína C reativa, entre outros, mas não com dímero-D e demais marcadores de coagulação.	Pacientes com COVID-19 e AVC tem pior indicadores de coagulação.
103	Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. (Peiró et al., 2021)	Analisar o valor prognóstico de curto prazo de diferentes biomarcadores em pacientes com COVID-19.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Um total de 196 pacientes foram incluídos com sintomas e testes laboratoriais confirmados por COVID-19. Na admissão, os pacientes foram avaliados quanto ao seu estado clínico e fatores de risco.	Níveis de dímero-D elevado na admissão foram associados a risco aumentado de morte por todas as causas. Pacientes com maiores concentrações de dímero-D e especialmente aqueles com maiores concentrações de cTnI foram também associados a idade avançada e fatores de risco cardiovascular.	O estudo demonstrou que cTnI, dímero D, CRP e LDH pode ser usado para estratificação de risco de mortalidade de curto prazo em pacientes admitidos com COVID-19.
104	Prognostic Value of Antithrombin Levels in COVID-19 Patients and Impact of Fresh Frozen Plasma Treatment: A Retrospective Study. (Anakli et al., 2021)	Avaliar os valores prognósticos pelos níveis de atividade de antitrombina (AT) e o impacto do plasma fresco congelado (PFC).	Estudo intervencional retrospectivo multicêntrico.	Foram incluídos 104 pacientes com COVID-19. Os pacientes que tinham níveis de AT maiores que 75% foram tratados com PFC. Foram coletados dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de tratamento anticoagulante dos pacientes na admissão para a UTI. Além da atividade de AT, os níveis de dímero-D foram registrados antes e depois do tratamento com PFC.	Níveis elevados de AT e de dímero-D foram correlacionados com maior taxa de mortalidade. O tratamento com PFC promoveu redução significativa nos níveis de Dímero-D em pacientes com COVID-19.	A deficiência aguda de AT contribuiu para o desenvolvimento de quadros tromboticos. O tratamento com PFC promoveu diminuição nos níveis de dímero-D e uma melhora no prognóstico desses pacientes.
105	Evaluation of the relation between cardiac biomarkers and thorax computerized tomography findings in COVID-19 patients. (Ileri et al., 2021)	Explorar relação entre os níveis de troponina e a gravidade do COVID-19.	Estudo intervencional prospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 104 pacientes com COVID-19, confirmado por teste de PCR quantitativo, e com pneumonia, confirmado por TC do tórax.	Embora todos os pacientes apresentassem resultados positivos na TC de tórax compatível com pneumonia COVID-19, A PCR foi positiva em apenas 74 pacientes. Níveis elevados de troponina, LDH, proteína C reativa (CRP) e dímero-D foram detectados na maioria dos pacientes. Pacientes com achados graves de TC tinham níveis mais elevados de dímero-D.	Pacientes com COVID-19 com manifestações graves em TC, progressão da doença e necessidade de UTI têm maiores níveis de troponina, ferritina, D-dímero, LDH e CRP, sugerindo o uso de níveis de troponina em estratificação de risco de pacientes com COVID-19.
106	Characteristics and outcomes in hospitalized COVID-19 patients during the first 28 days of the spring and autumn pandemic waves in Milan: Na observational prospective study. (Radovanovic et al., 2021)	Comparar as características e os resultados de pacientes com COVID-19 hospitalizados.	Estudo observacional prospectivo unicêntrico.	Foram incluídos 146 pacientes hospitalizados com COVID-19 no período de 7/03 a 4/04 (1º período) e de 15/10 a 12/11 (2º período) de 2020. Durante o 1º período foi administrado hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e enoxaparina; durante o 2º período foram administrados dexametasona, metilprednisolona, remdesivir e trombotrófica.	Dos 146 pacientes, 70 durante o 1º período e 76 durante o 2º período, a prevalência de insuficiência respiratória foi de 30% vs. 12% e de elevação do D-dímero, de 34% vs. 15%, respectivamente. Desse modo, a anticoagulação e os corticosteroides do 2º período reduziram esses parâmetros. Mortalidade foi reduzida, enquanto a necessidade de intubação não mudou. O tempo de internação foi comparável, mas a	Mudanças nos paradigmas de tratamento, maior consciência social da doença e uma melhor preparação do sistema de saúde pode ter reduzido a mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 durante as duas ondas pandêmicas consecutivas.

					proporção de pacientes com alta hospitalar foi maior no 2º período.	
<b>107</b>	Association of D-dimer elevation with inflammation and organ dysfunction in ICU patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective observational study. (W. Zhang et al.,2021)	Avaliar se o nível elevado de dímero- D estava relacionado à falência de múltiplos órgãos e a um maior risco de morte.	Estudo observacional retrospectivo unicêntrico.	Este estudo incluiu 158 pacientes com COVID-19. Dados clínicos e laboratoriais foram coletados. A relação entre a elevação do dímero-D e disfunção orgânica foi analisada.	Aproximadamente 63,9% dos pacientes com COVID-19 tinham aumento de dímero-D na admissão à UTI. A taxa de mortalidade de 14 dias na UTI foi maior em pacientes com alto nível de dímero-D do que naqueles com nível de dímero-D normal.	Nível de dímero-D está intimamente relacionado à gravidade do COVID-19 e pode influenciar a probabilidade de início rápido de lesão de órgão após a admissão.

#### 4. Discussão

O presente estudo apresenta o compilado de informações sobre os níveis de dímero-D associado a COVID-19, visto que este marcador vem sendo utilizado para estratificar a gravidade da doença. Os resultados desta revisão indicam primeiramente que, na maioria dos estudos analisados, houve aumento da coagulação em portadores de Síndrome respiratória aguda grave (SARS), especialmente relacionada aos níveis de dímero-D.

Dos 107 artigos elegíveis, 43 apresentavam como **objetivo** principal a investigação da relação do aumento da coagulação, evidenciado pelo aumento de dímero-D, com a COVID-19. No entanto, 64 tiveram esta relação evidenciada como uma observação indireta realizada durante o estudo.

Quando analisado os **desenhos de estudo**, foram incluídos: sessenta e três artigos observacionais (3,4,7,9,10,11,12,13,16,17,18,20,21,23,24,25,26,27,28,29,30,33,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,56,58,59,60,61,63,64,65,66,69,70,72,73,74,75,77,79,82,84,85,87,88,92,93,94,96,100,102,103,106,107). Já em relação ao local de realização dos estudos, dezessete artigos (2,3,12,28,29,36,51,52,59,69,70,77,84,94,96,105,106) eram estudos prospectivos e unicêntricos, nove artigos (1,6,18,24,25,26,61,75,79) prospectivos e multicêntricos, trinta e quatro (4,10,13,20,21,22,23,27,32,34,35,39,42,43,46,47,55,56,58,60,63,71,72,73,78,82,87,88,91,92,93,100,103,107) retrospectivos e unicêntricos e quarenta artigos (5,7,9,11,14,15,16,17,19,30,31,33,37,38,40,44,45,48,50,53,54,57,62,64,65,66,67,74,76,83,85,86,90,95,97,98,99,101,102,104) retrospectivos e multicêntricos.

Em saúde, as pesquisas envolvem diversos tipos de estudos e cada desenho destes possui suas vantagens e desvantagens, cujos métodos são mais propícios a determinada finalidade. Analisando-se o impacto científico dos estudos, sabe-se que o ensaio clínico randomizado é o padrão ouro da pesquisa médica baseada em evidências, seguido pelos ensaios clínicos não-randomizados, estudos observacionais, estudos de caso-controle e estudos transversais, apresentando menor impacto científico nos formatos de relato de casos, carta ao editor e opinião de experimento (Nedel & Silveira, 2016; Gil, 2017). Vale ressaltar que os estudos multicêntricos também apresentam maior impacto, uma vez que visam organizar as propostas de artigos, garantindo amplo acesso aos dados, qualidade e precedência (Carvalho et al., 2013).

Desse modo, é observado que a presente revisão integrativa é baseada em estudos de alta relevância científica, uma vez que a maioria dos artigos são observacionais multicêntricos, além de terem sido excluídos os estudos de baixo impacto, como os relatos de casos e carta ao editor.

Diante da importância de uma doença pandêmica, alguns estudos investigaram as características clínicas de pacientes com COVID-19 (4,14,15,18,19,20,24,25,26,30,35,41,47,48,53,58,60,67,70,73,74,86,87,92,98,102). As manifestações clínicas da doença são variáveis, contudo, a idade avançada e a presença de comorbidades foram relatadas como um fator de risco favorável de mortalidade.

Estes resultados corroboram com outros 2 estudos de revisão, nos quais a idade avançada e a presença de comorbidades, especialmente hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, coronariopatia, DPOC, doenças malignas (câncer) e obesidade, também foram associados com o mau prognóstico e óbito. Esses dados já são bem estabelecidos e novos artigos vêm enfatizando outras alterações encontradas nos pacientes COVID-19, em especial as relacionadas ao aumento de marcadores inflamatórios e trombóticos. Como exemplo tem-se o aumento da proteína C reativa e diminuição de linfócitos, além do que se deseja focar no presente estudo que é o aumento do dímero-D (Bastos et al., 2020; Tian et al., 2020).

Ainda sobre a análise da evolução da doença, quarenta e seis artigos verificaram a associação do aumento de dímero-D com **maior gravidade** da COVID-19 e/ou **mortalidade** pela doença (06,09,10,17,19-21,26,29,31,33-37,39,41-45,47-50,53-56,59-61,67,68,75,76,78,80,82,90,92,94,98,104,105 e 107), tendo todos eles demonstrado esta relação. Apenas dois artigos indicaram não haver essa relação (96 e 102).



Outros reforços para tal associação vieram da avaliação dos níveis de dímero-D em portadores de Tromboembolismo venoso (TEV) e suas vertentes, Trombose Venosa profunda (TVP) e Embolia Pulmonar (EP), que quando causada por trombos é denominada tromboembolia pulmonar – TEP), associados ao quadro da COVID-19, demonstrando que essa doença viral promove aumento dos quadros de hipercoagulabilidade. Seis artigos <sup>(08,11,27,36,38 e 46)</sup> evidenciaram o aumento do risco de **TEV** em pacientes COVID-19. Em relação específica de quadros de **TVP**, seis artigos <sup>(03,23,38,89 e 93)</sup> evidenciaram esta correlação. Já em relação à EP ou TEP, também seis artigos <sup>(23,83,89,93,94 e 95)</sup> reportaram aumento dessas condições em pacientes COVID-19, evidenciado pelo aumento do dímero-D, além de outros biomarcadores de coagulação.

Tanto a TVP, quanto a EP e o TEV são eventos trombóticos e diversos artigos vêm evidenciando alterações no processo de hemostasia dos pacientes com COVID-19, como trombocitopenia leve e níveis aumentados de dímero-D, e correlacionando estes eventos com maior predisposição de eventos trombóticos e, conseqüentemente, maior taxa de mortalidade (Lippi et al., 2020; Lippi et al., 2017). Ainda no que se refere à ocorrência de EP, muitas vezes associada com quadros de pneumonia grave por COVID-19, é sugerido que o evento trombótico ocorra devido hipercoagulação sistêmica associada à inflamação em COVID-19 grave. Esses dados são evidenciados por estudos que demonstraram anormalidades nos níveis de dímero-D após a admissão hospitalar em pacientes com EP (H. Xu et al., 2020; Wichmann et al., 2020).

Tang e colaboradores também relataram sobre a ocorrência frequente de coagulação intravascular disseminada (**CID**) em pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória grave, evidenciada pelo aumento de dímero-D. A CID pode ser definida como uma síndrome adquirida, caracterizada pela ativação difusa da coagulação intravascular, levando à formação e deposição de fibrina na microvasculatura (Orsini et al., 2020). Pacientes com COVID-19 com alto nível de dímero-D são conhecidos por apresentarem mau prognóstico e isso refletir na ligação direta com os eventos trombóticos e, conseqüentemente, com maior taxa de mortalidade (Connors et al., 2020).

Por esse motivo, testes que compõem o perfil de coagulação estão sendo investigados em pacientes com a COVID-19 na busca de identificar marcadores de prognóstico da doença (Xavier et al., 2020; Y. Liu et al., 2020b).

No entanto, o mecanismo pelo qual pacientes críticos com COVID-19 desenvolvem quadros de hipercoagulabilidade maior frequência do que a população geral ainda permanece incerto, assim como se esse aumento da coagulação é induzido pelo grau de viremia e pelo próprio vírus, ou se isso é simplesmente uma resposta à inflamação sistêmica profunda no paciente crítico, que são conhecidos fatores de risco para o aumento de coagulação, como no caso de TEV (Chen et al, 2020; Zhang et al, 2020). Essa associação entre o dímero-d elevado e o desenvolvimento de quadros trombóticos é então provavelmente representativa tanto do grau de inflamação sistêmica em pacientes criticamente doentes com COVID-19, quanto da ativação inadequada da cascata de coagulação; no entanto, o grau em que cada um desses componentes contribui para o desenvolvimento de TEV ainda não está claro.

Na presente revisão foram também incluídos oito <sup>(4,20,41,43,60,77,81 e 97)</sup> que avaliaram a relação da **Diabetes Mellitus** com o aumento do dímero-D. Tal associação é baseada nas características inflamatórias do DM que, quando somadas as da própria COVID-19, desencadeiam um grande desequilíbrio entre o processo de coagulação e a fibrinólise, evidenciada pelo prolongamento do tempo de protrombina, inibição relativa do sistema fibrinolítico e aumento dos níveis de dímero-D. Esta relação da inflamação do DM com o aumento do dímero-D pode ser explicada pela resistência à insulina, característica do diabetes tipo 2 (DM2), estar associada à disfunção endotelial e aumento da agregação e ativação plaquetária, anormalidades que favorecem o desenvolvimento de um estado pró-trombótico hiper coagulável. Além disso, este ambiente inflamatório propiciado pela diabetes torna os pacientes mais propensos a infecções (Araujo, 2020; Dunn & Grant, 2005), o que também pode ser um fator de maior risco de contágio e de agravamento do quadro de COVID-19.

Em quadros de COVID-19 com mau prognóstico pela piora do quadro respiratório, a Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) mostra-se como opção de terapia de suporte, a fim de prevenir a falência pulmonar, como tentativa de redução na mortalidade de pacientes graves com COVID-19 (Pereira et al., 2020). Quando avaliada a relação do aumento de dímero-D com mau prognóstico evidenciado pela necessidade de uso de Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO), foram incluídos quatro artigos<sup>(19,63,71,98)</sup>, todos tendo mencionado esta associação. Além disso, a ECMO em si se mostra como um estímulo para o aumento da coagulação e da fibrinólise secundária durante o este suporte, o que resulta em aumentos ainda maiores de dímero-D (Z Guo et al., 2020).

Por fim, no que se refere a estudos de **tratamentos** medicamentosos que melhorem o quadro de COVID-19 evidenciado pela diminuição do dímero-D, seis artigos avaliaram a ação do tocilizumabe como tratamento para a COVID-19<sup>(1,28,67,68,69 e 82)</sup>. Com exceção de um artigo que mostrou que tocilizumabe aumentou o dímero-D<sup>(69)</sup>, dois não apresentam resultados dessa avaliação<sup>(67,68)</sup> e os outros três<sup>(1,28 e 82)</sup> relataram diminuição significativa nesse parâmetro, assim como alguns também da proteína C reativa. Esses resultados refletem em melhora do estado clínico do paciente, tendo sido associado com o aumento da probabilidade de sobrevivência dos pacientes hospitalizados (Sciascia et al., 2020). Vale ressaltar que apenas mais dois artigos mencionaram a relação de algum tratamento em pacientes COVID-19 e níveis de dímero-D<sup>(10 e 104)</sup>, ambos mostrando também melhora nesse parâmetro. Os demais artigos publicados a respeito de outros possíveis tratamentos não mencionaram alteração do dímero-D, nem mesmo alguma relação entre as variáveis, não tendo sido assim incluídos no presente estudo.

#### 4. Considerações Finais

O presente estudo apresenta o compilado de informações sobre a associação do aumento de níveis de dímero-D com a COVID-19, sugerindo aumento da coagulação nesses pacientes. Embora a maioria dos estudos não tenham objetivado tal associação, ela foi evidenciada em quase sua totalidade.

A revisão inclui artigos com desenhos de estudo com alto impacto científico, evidenciando a associação do aumento de dímero-D com maior gravidade da COVID-19 e/ou mortalidade, observada pelo aumento da ocorrência de CID, incluindo estudos em pacientes que evoluíram para quadros tromboticos, como TVP, TEV e EP. Além disso, foi relatada também associação de aumento do dímero-D com outras condições que aumentam a coagulação, como no caso de pacientes diabéticos e em pacientes em uso de ECMO.

Desse modo, embora a relação do aumento da coagulação em pacientes COVID-19, em especial nos que evoluíram para quadros graves, tenha sido evidente nos arquivos aqui reunidos, são necessários ainda mais estudos para se estipular valores de corte deste parâmetro laboratorial como prognóstico desses pacientes.

#### Referências

- Arcari, L., Luciani, M., Cacciotti, L., Musumeci, M. B., Spuntarelli, V., Pistella, E., & De Biase, L. (2020). Incidence and determinants of high-sensitivity troponin and natriuretic peptides elevation at admission in hospitalized COVID-19 pneumonia patients. *Internal and Emergency Medicine*. 15(8), 1467-76. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02498-7>
- Adam, S. S., Key, N. S., & Greenberg, C. S. (2009). D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 113 (13), 2878-87. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-165845>
- Al-Samkari, H., Karp Leaf, R. S., Dzik, W. H., Carlson, J. C., Fogerty, A. E., Waheed, A., & Rosovsky, R. P. (2020). COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 136 (4), 489-500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>
- Alvim, A. L. S., Volpato, A. T., de Sá Gomes, E. M., Cunha, E. T., Vilaça, H. M., Mayrink, L. B., & Mendes, R. L. C. (2020). Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19: uma revisão de literatura. *Journal of Infection Control*. 9 (3), 162-165. Retrieved from: <http://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/330>

- Akter, F., Mannan, A., Mehedi, H. H., Rob, M. A., Ahmed, S., Salauddin, A., & Hasan, M. M. (2020). Clinical characteristics and short term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 14, (6), 2031-2038. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.016>
- Anaklı, İ., Özcan, P. E., Polat, Ö., Orhun, G., Alay, G. H., Tuna, V., & Esen, F. (2021) et al. Prognostic Value of Antithrombin Levels in COVID-19 Patients and Impact of Fresh Frozen Plasma Treatment: A Retrospective Study. *Turkish Journal of Hematology*. 38 (1), 15. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2021.2020.0695>
- Anghebem, M. I., Rego, F. G. D. M., & Picheth, G. (2020). COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. *Rev bras anal clin*, 52 (2), 154-9. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.20200001>
- Artifoni, M., Danic, G., Gautier, G., Gicquel, P., Boutoille, D., Raffi, F., & Lecomte, R. (2020). Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 50, 211-216. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z>
- Auld, S. C., Caridi-Scheible, M., Blum, J. M., Robichaux, C., Kraft, C., Jacob, J. T., & Murphy, D. (2020). ICU and ventilator mortality among critically ill adults with COVID-19. *MedRxiv*. 26. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076737>
- Avdeev, S. N., Yaroshetskiy, A. I., & Nuralieva, G. S. (2021). Can We Reliably Predict the Failure of Non-invasive Ventilation in COVID-19-associated Acute Hypoxemic Respiratory Failure? <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202101-047LE>
- Avruscio, G., Camporese, G., Campello, E., Bernardi, E., Persona, P., Passarella, C., & Simioni, P. COVID-19 and venous thromboembolism in intensive care or medical ward. *Clinical and Translational Science*. 13 (6), 1108-1114. <https://doi.org/10.1111/cts.12907>
- Bemtgen, X., Zotzmann, V., Benk, C., Rilinger, J., Steiner, K., Asmussen, A., & Staudacher, D. L. (2021). Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 51 (2), 301-307. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02217-1>
- Bhatti, R., Khamis, A. H., Khatib, S., Shiraz, S., & Matfin, G. (2020). Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Diabetes Admitted for COVID-19 Treatment in Dubai: Single-Centre Cross-Sectional Study. *JMIR public health and surveillance*. 6 (4), 22-471. <https://doi.org/10.2196/22471>
- Brito, D. A. (2020). Necessidade de terapia anticoagulante como forma de prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com Covid-19. *REVISTA SANARME*. 03, 94. Retrieved from: <https://www.researchgate.net/profile/Andre-Fukushima/publication/344524024>
- Bocci, M. G., Maviglia, R., Consalvo, L. M., Grieco, D. L., Montini, L., Mercurio, G., & Franceschi, F. (2020). Thromboelastography clot strength profiles and effect of systemic anticoagulation in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a prospective, observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 24 (23), 12466-12479. Retrieved from: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/12466-12479.pdf>
- Bossini, N., Alberici, F., Delbarba, E., Valerio, F., Manenti, C., Possenti, S., & Brescia. (2020). Kidney transplant patients with SARS-CoV-2 infection: the Brescia renal COVID Task force experience. *American Journal of Transplantation*. 20 (11), 3019-3029. <https://doi.org/10.1111/ajt.16176>
- Carneiro, T., Dashkoff, J., Leung, L. Y., Nobleza, C. O. H. S., Marulanda-Londono, E., Hathidara, M., & Cervantes-Arslanian, A. M. (2020). Intravenous tPA for Acute Ischemic Stroke in Patients with COVID-19. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 29 (11), 105201. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.10520>
- Carvalho, M. S., Barreto, M. L., Coeli, C. M., Raposo, R. M., Mota, E. L. A., & Duncan, B. B. (2013). Comitê de publicações em estudo multicêntrico e sistema informatizado de apoio-publiELSA. *Revista de Saúde Pública*. 47, 48-53. <https://doi.org/10.1590/s0034-8910.2013047003810>
- Cen, Y., Chen, X., Shen, Y., Zhang, X. H., Lei, Y., Xu, C., & Liu, Y. H. (2020). Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019: a multi-centre observational study. *Clin Microbiol Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.041>
- Cezar-Junior, A. B., Faquini, I. V., Silva, J. L. J., de Carvalho Junior, E. V., Lemos, L. E. A. S., Freire Filho, J. B. M., & Azevedo-Filho, H. R. C. (2020). Subarachnoid hemorrhage and COVID-19: Association or coincidence? *Medicine*, v. 99, n. 51. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023862>
- Chen, N., Li, Y., Fan, H., Tian, A., Yuan, H., Jiang, Z., & Zhu, C. (2020). Analysis of dynamic disturbance in blood coagulation function of patients with Coronavirus Disease 2019: A retrospective observational study. *Medicine*. 99, 43. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022635>
- Chen, Z., Zhang, F., Hu, W., Chen, Q., Li, C., Wu, L., & Yue, J. (2021). Laboratory markers associated with COVID-19 progression in patients with or without comorbidity: a retrospective study. *Journal of clinical laboratory analysis*. 35 (1), 23644. <https://doi.org/10.1002/jcla.23644>
- Cheng, S., Wu, D., Li, J., Zou, Y., Wan, Y., Shen, L., & Zhu, R. (2020). Risk factors for the critical illness in SARS-CoV-2 infection: a multicenter retrospective cohort study. *Respiratory research*. 21 (1), 1-12, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01492-z>
- Choi, J. J., Wehmeyer, G. T., Li, H. A., Alshak, M. N., Nahid, M., Rajan, M., & DeSancho, M. T. (2020). D-dimer cut-off points and risk of venous thromboembolism in adult hospitalized patients with COVID-19. *Thrombosis research*. 196, 318-321. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.022>
- Choudry, F. A., Hamshere, S. M., Rathod, K. S., Akhtar, M. M., Archbold, R. A., Guttmann, O. P., & Jones, D. A. (2020). High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 6 (10), 1168-1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.022>
- Corominas, H., Castellví, I., Pomar, V., Antonijoan, R., Mur, I., Matas, L., & Domingo, P. (2021). Effectiveness and safety of intravenous tocilizumab to treat COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: covizumab-6 observational cohort. *Clinical Immunology*. 223, 108631. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108631>

- Cummings, M. J., Baldwin, M. R., Abrams, D., Jacobson, S. D., Meyer, B. J., Balough, E. M., & O'Donnell, M. R. (2020) Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
- Davies, P., Evans, C., Kanthimathinathan, H. K., Lillie, J., Brierley, J., Waters, G., & Ramnarayan, P. (2020). Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 4 (9), 669-677. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30215-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7)
- Demelo-Rodríguez, P., Cervilla-Muñoz, E., Ordieres-Ortega, L., Parra-Virto, A., Toledano-Macías, M., Toledo-Samaniego, N., & Galeano-Valle, F. (2020). Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thrombosis Research*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.018>
- Deeh, P. B. D., Kayri, V., Orhan, C., & Sahin, K. (2020). Status of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Animal Production. *Frontiers in Veterinary Science*. 7. <https://doi.org/10.3389%2Ffvets.2020.586919>
- Duan, J., Wang, X., Chi, J., Chen, H., Bai, L., Hu, Q., & Guo, S. (2020). Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing. *Journal of medical virology*. 92 (11), 2616-2622. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26082>
- Dunn, E. J., & Grant, P. J. (2005). Type 2 diabetes: an atherothrombotic syndrome. *Current Molecular Medicine*. 5 (3), 323-332. <https://doi.org/10.2174/1566524053766059>
- Edul, V. S. K., Eguillor, J. F. C., Ferrara, G., Estenssoro, E., Siles, D. S. P., Cesio, C. E. & Dubin, A. (2021). Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *Journal of Critical Care*. 61, 73-75. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.10.002>
- Fang, J., Li, R., Chen, Y., Qin, J. J., Hu, M., Huang, C. L., & Wei, X. (2021). Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy for Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients in Wuhan, China: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Current Medical Science*. 41 (1), 1-13. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-53559/v1>
- Fang, S., Wang, H., Lu, L., Jia, Y., ... & Xia, Z. (2020). Decreased complement C3 levels are associated with poor prognosis in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *International immunopharmacology*, v. 89, p. 107070. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107070>
- García-Olivé, I., Sintés, H., Radua, J., Capa, J. A., & Rosell, A. (2020). D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism. *Respiratory medicine*. 169,106023. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106023>
- García-Ortega, A., Oscullo, G., Calvillo, P., López-Reyes, R., Méndez, R., Gómez-Olivas, J. D., & Martínez-García, M. Á. (2021). Incidence, risk factors, and thrombotic load of pulmonary embolism in patients hospitalized for COVID-19 infection. *Journal of Infection*. 82 (2), 261-269. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.003>
- Grasselli, G., Tonetti, T., Protti, A., Langer, T., Girardis, M., Bellani, G., & Seccafico, C. (2020). Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *The lancet Respiratory medicine*. 8 (12), 1201-1208. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2)
- Gil-Rodrigo, A., Miró, Ò., Piñera, P., Burillo-Putze, G., Jiménez, S., Martín, A., & Llorens, P. (2020). Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias*. 233-241. <https://doi.org/mdl-32692000?src=similardocs#>
- Gómez-Belda, AB, Fernández-Garcés, M., Mateo-Sanchis, E., Madrazo, M., Carmona, M., Piles-Roger, L., & Artero, A. (2021). COVID-19 in older adults: What are the differences with younger patients? *Geriatrics & gerontology international*. 21 (1), 60-65. <https://doi.org/10.1111/ggi.14102>
- Gonçalves, J. M. F., Pérez, J. M. H., Sorensen, M. A., Pérez, A. L. W., de la Rosa, E. M. R., Castilla, J. L. T., & Ramallo-Fariña, Y. (2020). Biomarkers of acute respiratory distress syndrome in adults hospitalised for severe SARS-CoV-2 infection in Tenerife Island, Spain. *BMC Research Notes*. 13 (1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05402-w>
- Guo, T., Shen, Q., Guo, W., He, W., Li, J., Zhang, Y. & Peng, H. (2020). Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. *Gerontology*. 1-9. <https://doi.org/10.1159/000508734>
- Guo, Z., Sun, L., Li, B., Tian, R., Zhang, X., Zhang, Z. & Li, X. (2021). Anticoagulation management in severe coronavirus disease 2019 patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 35 (2), 389-397. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.08.067>
- Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X. & Meziani, F. (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*. 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- Huang, S., Wang, J., Liu, F., Liu, J., Cao, G., Yang, C., & Xiong, B. (2020). COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertension Research*. 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0485-2>
- Huang, D., Yang, H., Yu, H., Wang, T., Yao, R. & Liang, Z. (2020). A novel risk score to predict cardiovascular complications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A retrospective, multicenter, observational study. *Immunity, inflammation and disease*. 8 (4), 638-649. <https://doi.org/10.1002/iid3.353>
- Iba, T., Levy, J. H., Connors, J. M., Warkentin, T. E., Thachil, J., & Levi, M. (2020). The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical Care*. 24 (1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>



- Ileri, C., Dogan, Z., Ozben, B., Karaoglu, C., Gunay, N., Tigen, K., & Uyan, C. (2021). Evaluation of the relation between cardiac biomarkers and thorax computed tomography findings in COVID-19 patients. *Biomarkers in Medicine*, v. 15, n. 4, p. 285-293. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0388>
- Ji, L., Cao, C., Gao, Y., Zhang, W., Xie, Y., Duan, Y., & Xie, M. (2020). Prognostic value of bedside lung ultrasound score in patients with COVID-19. *Critical Care*. 24 (1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03416-1>
- Ji, X. Y., Ma, Y., Shi, N. N., Liang, N., Chen, R. B., Liu, S. H., & Wang, Y. Y. (2021). Clinical characteristics and treatment outcome of COVID-19 patients with stroke in China: A multicenter retrospective study. *Phytomedicine*. 81, 153-433. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153433>
- Jirak, P., Larbig, R., Shomanova, Z., Fröb, E. J., Dankl, D., Torgersen, C., & Motloch, L. J. (2021). Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study. *ESC heart failure*. 8 (1), 37-46. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13136>
- Kho, J., Ioannou, A., Van den Abbeele, K., Mandal, A. K., & Missouris, C. G. (2020). Pulmonary embolism in COVID-19: clinical characteristics and cardiac implications. *The American journal of emergency medicine*. 38 (10), 2142-2146. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.07.054>
- Kocas, B. B., Cetinkal, G., Ser, O. S., Kilci, H., Keskin, K., Ozcan, S. N., & Kiliçkesmez, K. (2021). The relation between left ventricular global longitudinal strain and troponin levels in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 37(1), 125-133. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-02102-1>
- Köche, J. C. (2011). *Fundamentos de metodologia científica. Editora Vozes*. Retrieved from: [https://www.academia.edu/download/38106165/192008010-Fundamentos-de-Metodologia-Cien-Jose-Carlos-Koche-pdf\\_1.pdf](https://www.academia.edu/download/38106165/192008010-Fundamentos-de-Metodologia-Cien-Jose-Carlos-Koche-pdf_1.pdf).
- Korkmaz, M. F., Türe, E., Dorum, B. A. & Kılıç, Z. B. (2020). The epidemiological and clinical characteristics of 81 children with COVID-19 in a pandemic hospital in Turkey: an observational cohort study. *Journal of Korean medical science*. 35, p. 25. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e236>
- Ladikou, E. E., Sivaloganathan, H., Milne, K. M., Arter, W. E., Ramasamy, R., Saad, R., & Chevassut, T. (2020). Von Willebrand factor (vWF): marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19?. *Clinical Medicine*. 20 (5), 178. <https://dx.doi.org/10.7861%2Fclinmed.2020-0346>
- Larsen, K., Coolen-Allou, N., Masse, L., Angelino, A., Allyn, J., Bruneau, L., & Allou, N. (2020). Detection of pulmonary embolism in returning travelers with hypoxemic pneumonia due to COVID-19 in Reunion Island. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 103 (2), 844-846. <https://dx.doi.org/10.4269%2Fajtmh.20-0597>
- Li, H. Y., Wang, J. W., Xu, L. W., Zhao, X. L., Feng, J. X., & Xu, Y. Z. (2020). Clinical analysis of 132 cases COVID-19 from Wuhan. *Medicine*. 99 (44). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022847>
- Li, Y., Li, H., Zhu, S., Xie, Y., Wang, B., He, L., & Xie, M. (2020). Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *Cardiovascular Imaging*. 13 (11), 2287-2299. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.04.014>
- Li, Y., Li, K., Xiong, W., Wang, X., Liu, C., Liu, C., Tan, W., Luo, B., Zhu, Y., Wu, Y., Yin, H., Li, X., & Li, Z. (2020b). Clinical characteristics and viral shedding kinetics of 38 asymptomatic patients with coronavirus disease 2019: A retrospective observational study. *Medicine*. 99 (51), 23547. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023547>
- Li, Y., Li, M., Wang, M., Zhou, Y., Chang, J., Xian, Y., & Hu, B. (2020). Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and vascular neurology. AVC e neurologia vascular*. 5 (3). [10.1136/svn-2020-000431](https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431)
- Liu, Q., Song, N. C., Zheng, Z. K., Li, J. S., ... & Li, S. K. (2020). Laboratory findings and a combined multifactorial approach to predict death in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study. *Epidemiology & Infection*, 148. <https://doi.org/10.1017/S09502688200001442>
- Liu, S., Luo, H., Wang, Y., Cuevas, L. E., Wang, D., Ju, S. & Yang, Y. (2020). Clinical characteristics and risk factors of patients with severe COVID-19 in Jiangsu province, China: a retrospective multicentre cohort study. *BMC infectious diseases*. 20 (1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05314-x>
- Loffi, M., Regazzoni, V., Toselli, M., Cereda, A., Palmisano, A., Vignale, D., & Danzi, G. B. (2021). Incidence and characterization of acute pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A multicenter Italian experience. *PLoS One*. 16(1), 245-565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245565>
- Luo, H. C., You, C. Y., Lu, S. W. & Fu, Y. Q. (2021). Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19. *Annals of hematology*. 10 (1), 45-52. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04305-x>
- Lu, Y., Huang, Z., Wang, M., Tang, K., Wang, S., Gao, P., & Zhao, J. (2021). Clinical characteristics and predictors of mortality in young adults with severe COVID-19: a retrospective observational study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 20 (1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00412-9>
- Mahmoud-Elsayed, H. M., Moody, W. E., Bradlow, W. M., Khan-Kheil, A. M., Senior, J., Hudsmith, L. E. & Steeds, R. P. (2020). Echocardiographic findings in patients with COVID-19 pneumonia. *Canadian Journal of Cardiology*. 36 (8), 1203-1207. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.05.030>
- Maatman, T. K., Jalali, F., Feizpour, C. & Douglas, A. (2020). Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe coronavirus disease. *Critical care medicine*. <https://dx.doi.org/10.1097%2FCCM.0000000000004466>
- Mei, J., Hu, W., Chen, Q., Li, C., Chen, Z., Fan, Y., & Wang, Q. L. (2020). Development and external validation of a COVID-19 mortality risk prediction algorithm: a multicentre retrospective cohort study. *BMJ Open*. 10 (12), e044028. [10.1136/bmjopen-2020-044028](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044028)
- Mishra, Y., Pathak, B. K., Mohakuda, S. S., Tilak, T. V. S. V. G. K., Sen, S., Harikrishnan, P., & Singh, A. R. (2020). Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 14 (6), 1927-1930. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.035>

- Montrucchio, G., Sales, G., Rumbolo, F., Palmesino, F., Fanelli, V., Urbino, R., & Brazzi, L. (2021). Effectiveness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: an observational prospective study. *Plos one*. 16 (2), e0246771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246771>
- Nascimento, J. H. P., Gomes, B. F. D. O., Carmo, P. R. D., Petriz, J. L. F., Rizk, S. I., Costa, I. B. S. D. S., & Oliveira, G. M. M. D. (2020). COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 114 (5), 829-833. <https://doi.org/10.36660/abc.20200308>
- Peiró, Ó. M., Carrasquer, A., Sánchez-Gimenez, R., Lal-Trehan, N., del-Moral-Ronda, V., Bonet, G., & Bardaji, A. (2021). Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. *Biomarkers*. 1-28. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2021.1874052>
- Pereira, A. J. S. P., Pereira, I. S. P., Duarte, A. S., & Roque, M. A. V. (2020). Avaliação do impacto da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) na COVID-19: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health Review*. 3 (5), 14227-14237. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n5-225>
- Pérez-Sáez, M. J., Blasco, M., Redondo-Pachón, D., Ventura-Aguar, P., Bada-Bosch, T., Pérez-Flores, I., & Spanish Society of Nephrology COVID-19 Group. (2020). Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *American Journal of Transplantation*. 20 (11), 3182-3190. <https://doi.org/10.1111/ajt.16192>
- Planquette, B., Le Berre, A., Khider, L., Yannoutsos, A., Gendron, N., de Torcy, M., & Emmerich, J. (2021). Prevalence and characteristics of pulmonary embolism in 1042 COVID-19 patients with respiratory symptoms: A nested case-control study. *Thrombosis research*. 197, 94-99. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.11.001>
- Price, CC, Altice, FL, Shyr, Y., Koff, A., Pischel, L., Goshua, G., & Malinis, M. (2020). Tocilizumab treatment for cytokine release syndrome in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: survival and clinical outcomes. *Chest*. 158 (4), 1397-1408. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.006>
- Qiu, H., Wu, J., Hong, L., Luo, Y., Song, Q. & Chen, D. (2020). Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
- Radovanovic, D., Pini, S., Franceschi, E., Pecis, M., Airoidi, A., Rizzi, M. & Santus, P. (2021). Characteristics and outcomes in hospitalized COVID-19 patients during the first 28 days of the spring and autumn pandemic waves in Milan: An observational prospective study. *Respiratory medicine*. 178, 106323. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106323>
- Ramiro, S., Mostard, R. L., Magro-Checa, C., Van Dongen, C. M., Dormans, T., Buijs, J., & Landewé, R. B. (2020). Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Annals of the rheumatic diseases*. 79 (9), 1143-1151. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218479>
- Ren, G. L., Wang, X. F., Xu, J., Li, J., Meng, Q., Xie, G. Q., & Shi, Y. (2021). Comparison of acute pneumonia caused by SARS-COV-2 and other respiratory viruses in children: a retrospective multi-center cohort study during COVID-19 outbreak. *Military Medical Research*. 8 (1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00306-7>
- Ren, L., Yao, D., Cui, Z., Chen, S., & Yan, H. (2020). Corona Virus Disease 2019 patients with different disease severity or age range: A single-center study of clinical features and prognosis. *Medicine*, v. 99, n. 49. <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.00000000000022899>
- Roberts, M. B., Izzy, S., Tahir, Z., Al Jarrah, A., Fishman, J. A. & El Khoury, J. (2020). COVID-19 in solid organ transplant recipients: Dynamics of disease progression and inflammatory markers in ICU and non-ICU admitted patients. *Transplant Infectious Disease*. 22 (5), e13407. <https://doi.org/10.1111/tid.13407>
- Santana, A.C.C, Sousa, C.J.P & Ribeiro, C.H.M.A. Alterações hematológicas em pacientes infectados com SARS-CoV-2: uma revisão integrativa. (2021). Research, *Society and Development*. 10 (12), 578101220932. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20932>
- Santos, C.S., Morales, C.M., Álvarez, E.D., Castro, C. A., Robles, A.L. & Sandoval, T.P. (2020). Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clinical rheumatology*. 39 (9), 2789-2796. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05301-2>
- Schiaffino, S., Giacomazzi, F., Esseridou, A., Cozzi, A., Carriero, S., Mazzaccaro, D. P., & Sardaneli, F. (2021). Pulmonary thromboembolism in coronavirus disease 2019 patients undergoing thromboprophylaxis. *Medicine*. 100 (1). <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.00000000000024002>
- Sciascia, S., Aprà, F., Baffa, A., Baldovino, S., Boaro, D., Boero, R., & Cinnirella, G. (2020). Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in severe patients with COVID-19. *Clin Exp Rheumatol*. 38 (3), 529-532. Retrieved from: <https://www.researchgate.net/profile/Simone-Baldovino/publication/341100068> <https://doi.org/32359035/>
- Sengupta, V., Sengupta, S., Lazo, A., Woods, P., Nolan, A. & Bremer, N. (2020). Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem Cells and Development*. 29 (12). <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0080>
- Sharma, S., Keswani, P., Bhargava, A., Sharma, R., Shekhawat, A., & Bhandari, S. (2020). Overview of Early Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at a Tertiary Care Centre in North India. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 49, 449-55. Retrieved from: <https://annals.edu.sg/pdf/49VolNo7Jul2020/V49N7p449.pdf>
- Shi, J., Zhang, W., Sang, L., Qu, Z. & Zhong, M. (2021). Coagulation dysfunction in ICU patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective observational study of 75 fatal cases. *Aging (Albany NY)*. 13 (2), 1591. <https://dx.doi.org/10.18632/aging.202223>
- Sisó-Almirall, A., Kostov, B., Mas-Heredia, M., Vilanova-Rotllan, S., Sequeira-Aymar, E., Sans-Corrales, M., & Benavent-Àreu, J. (2020). Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: A case series from Barcelona. *PloS one*. 15 (8), e0237960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237960>
- Smadja, D. M., Guerin, C. L., Chocron, R., Yatim, N., Boussier, J., Gendron, N., & Diehl, J. L. (2020). Angiotensin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09730-0>



- Suardi, L. R., Pallotto, C., Esperti, S., Tazzioli, E., Baragli, F., Salomoni, E., & Blanc, P. (2020). Risk factors for non-invasive/invasive ventilatory support in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study within a multidisciplinary approach. *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 258-263. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.012>
- Suh, Y. J., Hong, H., Ohana, M., Bompard, F., Revel, M. P., Valle, C., & Yoon, S. H. (2021). Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 298 (2), E70-E80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203557>
- Sun, T., Guo, L., Tian, F., Dai, T., Xing, X., Zhao, J., & Li, Q. (2020). Remote rehabilitation for patients with COVID-19. *Journal of rehabilitation medicine*, 52 (9), 95. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1811687>
- Tao, Z., Xu, J., Chen, W., Yang, Z., Xu, X., Liu, L., & Liu, J. (2021). Anemia is associated with severe illness in COVID-19: a retrospective cohort study. *Journal of medical virology*, 93(3), 1478-1488. <https://doi.org/10.1002/jmv.26444>
- Tian, J., Yuan, X., Xiao, J., Zhong, Q., Yang, C., Liu, B., & Wang, Z. (2020). Características clínicas e fatores de risco associados à gravidade da doença COVID-19 em pacientes com câncer em Wuhan, China: um estudo de coorte multicêntrico, retrospectivo. *The Lancet Oncology*, 21 (7), 893-903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0)
- Torres, J. P., Izquierdo, G., Acuña, M., Pavez, D., Reyes, F., Fritis, A., & Tapia, L. I. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.062>
- Viecca, M., Radovanovic, D., Forleo, G. B. & Santus, P. (2020). Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe COVID-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study. *Pharmacological research*, 158, 104950. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104950>
- Xie, J., Wu, W., Li, S., Hu, Y., Hu, M., Li, J., & Du, B. (2020). Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive care medicine*, 46 (10), 1863-1872. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06211-2>
- Xie, Y., You, Q., Wu, C., Cao, S., Qu, G., Yan, X., & Zhang, H. (2020). Impact of cardiovascular disease on clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Circulation Journal*, CJ-20. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0348>
- Xu, H., Martin, A., Singh, A., Narasimhan, M., Lau, J., Weinberg, M., & Rao, G. (2020). Pulmonary embolism in patients hospitalized with COVID-19 (from a New York health system). *The American journal of cardiology*, 133, 148-153. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.036>
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*, 8 (4), 420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Yaghi, S., Ishida, K., Torres, J., Mac Grory, B., Raz, E., Humbert, K., & Frontera, J. (2020). SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke*, 51 (7), 2002-2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>
- Yan, X., Wang, S., Ma, P., Yang, B., Si, D., Liu, G., & Yang, P. (2021). Cardiac injury is associated with inflammation in geriatric COVID-19 patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35 (1), e23654. <https://doi.org/10.1002/jcla.23654>
- Yang, C., Liu, F., Liu, W., Cao, G., Liu, J., Huang, S., & Xiong, B. (2021). Myocardial injury and risk factors for mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *International Journal of Cardiology*, 326, 230-236. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.048>
- Yao, Y., Chen, W., Wu, X., Shen, L., Fu, Y., Yang, Q., & Zhou, H. (2020). Clinical characteristics of COVID-19 patients in three consecutive generations of spread in Zhejiang, China. *Clinical Microbiology and Infection*, 26 (10), 1380-1385. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.018>
- Wang, C., Zhou, L., Chen, J., Yang, Y., Huang, T., Fu, M., & Chen, X. (2020). The differences of clinical characteristics and outcomes between imported and local patients of COVID-19 in Hunan: a two-center retrospective study. *Respiratory Research*, 21 (1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01551-5>
- Wang, J., Guo, S., Zhang, Y., Gao, K., Zuo, J., Tan, N., & Wang, W. (2020). Clinical features and risk factors for severe inpatients with COVID-19: A retrospective study in China. *PLoS one*, 15 (12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244125>
- Wang, J., Zhang, H., Qiao, R., Ge, Q., Zhang, S., Zhao, Z., & Shen, N. (2020b). Thrombo-inflammatory features predicting mortality in patients with COVID-19: the FAD-85 score. *Journal of International Medical Research*, 48 (9). <https://doi.org/10.1177/2F0300060520955037>
- Wang, M., Zhu, Q., Fu, J., Liu, L., Xiao, M., & Du, Y. (2020). Differences of inflammatory and non-inflammatory indicators in Coronavirus disease-19 (COVID-19) with different severity. *Infection, Genetics and Evolution*, 85, 104511. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104511>
- Wang, P., Sha, J., Meng, M., Wang, C., Yao, Q., Zhang, Z., & Chu, Y. (2020). Risk factors for severe COVID-19 in middle-aged patients without comorbidities: a multicenter retrospective study. *Journal of translational medicine*, 18 (1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02655-8>
- Wang, T., Tang, C., Chen, R., Ruan, H., Liang, W., Guan, W., & Li, S. (2020). Clinical features of coronavirus disease 2019 patients with mechanical ventilation: A nationwide study in China. *Critical care medicine*. <https://dx.doi.org/10.1097%2FCCM.0000000000004473>
- Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., & Kluge, S. (2020). Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Annals of internal medicine*, 173(4), 268-277. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Zhang, N., Wang, C., Zhu, F., Mao, H., Bai, P.,... & Zhou, M. (2020). Risk Factors for Poor Outcomes of Diabetes Patients With COVID-19: A Single-Center, Retrospective Study in Early Outbreak in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 571037. [10.3389/fendo.2020.571037](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.571037)

Zhang, S., Xu, Y., Li, J., Wu, K., Wang, T., Su, X., & Zhong, N. (2020). Symptomless multi-variable apnea prediction index assesses adverse outcomes in patients with Corona Virus Disease 2019. *Sleep medicine*. 75, 294-300. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.08.031>

Zhang, Y., Li, H., Zhang, J., Cao, Y., Zhao, X., Yu, N., & Liu, X. (2020). The clinical characteristics and outcomes of diabetes mellitus and secondary hyperglycaemia patients with coronavirus disease 2019: a single-center, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes, obesity & metabolism*. <https://doi.org/10.1111/dom.14086>

Zhang, W., Sang, L., Shi, J., Zhong, M., Jiang, L., Song, B., & Zheng, X. (2021). Association of D-dimer elevation with inflammation and organ dysfunction in ICU patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective observational study. *Aging (Albany NY)*. 13(4), 4794. <https://dx.doi.org/10.18632/aging.202496>