



Severe COVID-19: understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice

COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica

Simone Cristina Soares Brandão¹ , Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi¹ ,
Júlia de Oliveira Xavier Ramos¹ , Leila Maria Magalhães Pessoa de Melo² , Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho¹ 

Abstract

SARS-CoV-2 is responsible for the COVID-19 pandemic. The immune system is a determinant factor in defense against viral infections. Thus, when it acts in a balanced and effective manner the disease is self-limited and benign. Nevertheless, in a significant proportion of the population, the immune response is exaggerated. When infected, patients with diabetes, hypertension, obesity, and cardiovascular disease are more likely to progress to severe forms. These diseases are related to chronic inflammation and endothelial dysfunction. Toll-like receptors are expressed on immune cells and play an important role in the physiopathology of cardiovascular and metabolic diseases. When activated, they can induce release of inflammatory cytokines. Hypercoagulability, hyperinflammation, platelet hyperresponsiveness, and endothelial dysfunction occur in immune system hyperactivity caused by viral activity, thereby increasing the risk of arterial and venous thrombosis. We discuss the interactions between COVID-19, immunity, the endothelium, and coagulation, as well as why cardiometabolic diseases have a negative impact on COVID-19 prognosis.

Keywords: COVID-19; endothelium; immunity; atherosclerosis; thrombosis.

Resumo

O SARS-CoV-2 é o responsável pela pandemia da COVID-19. O sistema imunológico é fator determinante no combate à infecção viral e, quando atua equilibrada e eficientemente, a doença é autolimitada e benigna. Uma parcela significativa da população, porém, apresenta resposta imune exacerbada. Os indivíduos diabéticos, hipertensos, obesos e com doenças cardiovasculares, infectados pelo vírus, apresentam maior chance de progredir para formas graves. Essas doenças estão relacionadas a processos inflamatórios crônicos e disfunção endotelial. Os receptores do tipo Toll estão presentes nas células de defesa e participam da imunopatologia de doenças cardiovasculares e metabólicas, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias quando ativados. Devido à ação viral e à hiperativação do sistema imune, estados de hiperinflamação, hiperativação plaquetária, disfunção endotelial e hipercoagulabilidade são desenvolvidos, predispondo a trombozes venosas e arteriais. Discutiremos sobre a interação entre a COVID-19, a imunidade, o endotélio e a coagulação, como também sobre as possíveis causas de doenças cardiometabólicas impactarem negativamente na evolução da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; endotélio; imunidade; aterosclerose; trombose.

How to cite: Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos JOX, Melo LMMP, Sarinho ESC. Severe COVID-19: understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20200131. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>

¹ Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, PE, Brasil.

² Serviço de Hematologia de São José dos Campos, São José dos Campos, SP, Brasil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: July 22, 2020. Accepted: August 17, 2020.

The study was carried out at Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil.

■ INTRODUCTION

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is responsible for COVID-19 disease (COroNaVirus Disease 2019). Coronaviruses cause outbreaks that threaten health, including the 2002 severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in China, the 2012 Middle East respiratory syndrome (MERS), and the current COVID-19 pandemic.¹⁻³

SARS-CoV-2 was identified in patients with atypical pneumonia, characterized by fever, dry cough, and progressive dyspnea.^{1,4-6} The initial data from China, showed that 81% of COVID-19 cases exhibited mild to moderate symptoms, including patients with no pneumonia or with mild pneumonia. Fourteen percent of patients developed the severe disease and 5% became critically ill, with respiratory failure and multiple organ failure and an extremely high risk of death.^{1,7-9}

The major question is why some people progress to the severe form of COVID-19. Studies have shown a significant relationship between disease severity and immune system markers. It was suggested that during the response to SARS-CoV-2, immunological dysregulation and elevated levels of proinflammatory cytokines could be the primary cause of tissue damage. More than anything, it is people with cardiovascular diseases (CVD) and metabolic diseases who are at the highest risk of death from COVID-19.^{2,10-12}

Therefore, this pandemic has created many challenges for medicine, since there is an urgent need to save lives. We know that immunresponse, the endothelium, and the coagulation system interact intimately and that chronic inflammatory processes are involved in the pathophysiology of CVD and metabolic diseases. This review discusses the interactions between COVID-19, immunity, the endothelium, and coagulation, and also the possible aspects that induce cardiometabolic diseases to have a negative impact on COVID-19 cases. The objective is to stimulate increased reflection on the influence of these factors on treatment approaches to this new disease.

■ COVID-19, IMMUNORESPONSE AND DISEASE PHASES

The immune system is activated to defend against infectious agents. Initially, this function is mediated by innate immunity reactions and later by adaptive immunity reactions, which are determinant in combating viral infections. In COVID-19, an effective and balanced inflammatory response enables a self-limiting and benign disease course. The severe form occurs in a subset of patients whose immunresponse to SARS-CoV-2 is exaggerated.^{1,13-15}

SARS-CoV-2 is a member of the betacoronavirus family, it has single-stranded RNA with typical structural proteins, comprising envelope (E protein), membrane (M protein), nucleocapsid (N protein), and spike (S protein) proteins, the last of which is responsible for the virus' infectiousness.^{16,17} The S proteins on the surface of SARS-CoV-2 bind to human ACE2 receptors (angiotensin-converting enzyme 2), transmembrane proteins that, in turn, transfer the genetic material into the cell and initiate the replication process.¹⁶⁻¹⁸

Human cells infected by the virus are recognized by the immune systems, both innate and adaptive, which triggers cytokine production. Two of the most important cytokines produced are tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interferon-gamma (IFN- γ). The first is responsible for activation of neutrophils and promotion of coagulation and acts on a centralized level to produce fever; the second induces macrophage activity to destroy the pathogen and amplifies the release of pro-inflammatory, pro-fibrotic, immunoresponse-regulating cytokines.^{2,10,14,19-21}

Additionally, ACE2 is a carboxypeptidase capable of converting angiotensin 2 into angiotensins 1-7. This enzyme is a homolog of ACE1, but it fulfills the role of a counterweight in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).^{16,18,22} When the virus binds to the ACE2 receptor, production of angiotensins 1-7 is reduced, which can trigger a series of cardiovascular and proinflammatory complications (Figure 1).¹⁸

The phases of COVID-19 appear to be linked to the intensity of the immunoresponse. When there is an adequate inflammatory response, patients do not progress beyond phase I and the infection is resolved. In cases in which the immunoresponse is exaggerated, the disease progresses to phases II and III.

The mild form (phase I) is generally characterized by fever, dry cough, and tiredness. Other manifestations include diarrhea, myalgia, headaches, odynophagia, anosmia, ageusia, and coryza. The severe form (phase II) is characterized by dyspnea, tachypnea, low oxygen saturation, and pulmonary infiltrate visible on chest X-rays or computed tomography. Critical cases (phase III) show signs of circulatory shock, respiratory failure, and multiple organ failure.^{2,4,6,7,23-25}

A modulated immunoresponse against SARS-CoV-2 appears to be essential for the resolution of COVID-19. It comprises coordinated production of proinflammatory (IFN- γ and TNF- α) and anti-inflammatory cytokines (interleukin-10 [IL-10]), which, together with cellular activity and immunoglobulins (Ig), activate the maximum potential for combating the virus.^{14,19,20}

It is very important for patient management to define the disease phase by careful history taking.^{6,7} A

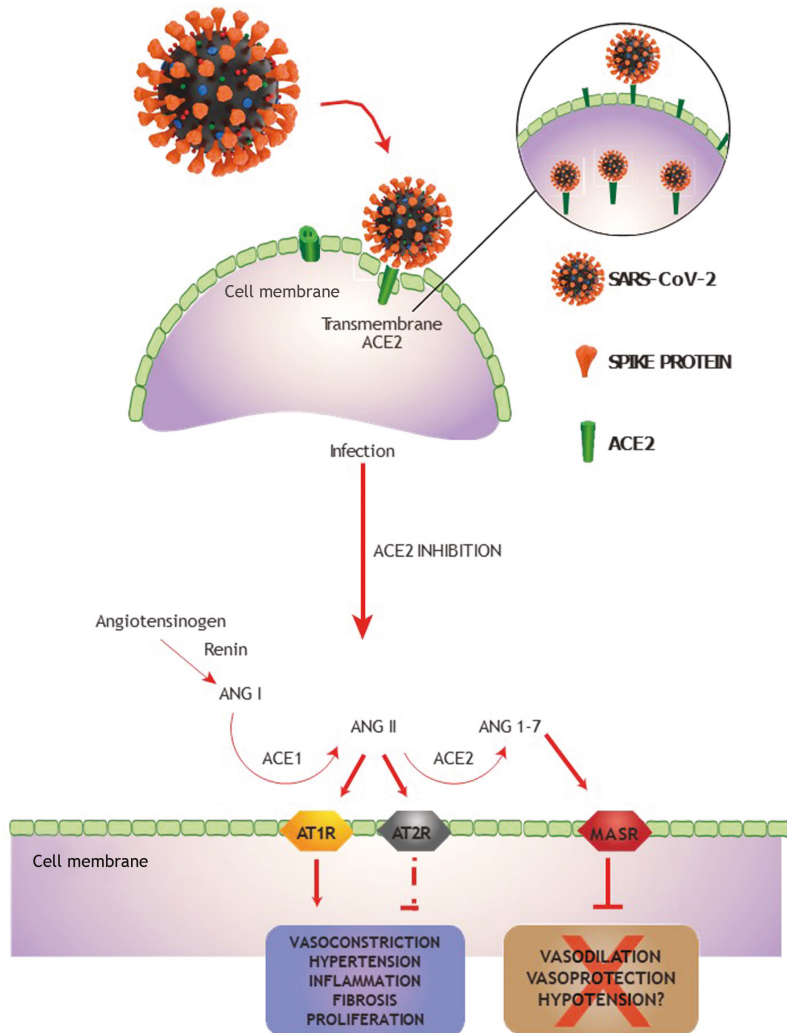


Figure 1. Activities of angiotensin (1-7), subproduct of angiotensin 1, and consequences of blocking. Angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) act on angiotensins 1 and 2. The SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) S protein binds to the ACE2 receptor of the human cell, reducing its enzyme activity. AT1R = type 1 angiotensin II receptor; AT2R = type 2 angiotensin II receptor; MASR = angiotensin 1-7 MAS receptor.

syndrome involving pulmonary and extrapulmonary inflammation, known as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH), may be present in phase III. It is characterized by immunological hyperactivity due to inadequate elimination of macrophages activated by natural killer (NK) cells and cytotoxic T lymphocytes, resulting in excessive production of proinflammatory cytokines,² followed by a cytokine “storm” and exacerbation of the inflammatory mechanisms. This condition can cause death.^{2,25}

Therefore, patients with severe COVID-19 should be screened for hyperinflammation, using laboratory markers and the HScore.²⁶ This score was the first score to be validated for the diagnosis of reactive

hemophagocytic syndrome. It is based on the largest dataset from adult patients with suspected reactive hemophagocytic syndrome and comprises nine appropriately weighted clinical, biological, and cytological variables. A cutoff of >169 on the HScore has 93% sensitivity and 86% specificity for sHLH.²⁶

The intensity of the immunoresponse to SARS-CoV-2 interferes negatively with endothelial function and preexisting diseases related to endothelium are factors associated with the severity of COVID-19. This communication network makes it clear that, in the severe form, the immune system/hyperinflammation, the endothelium, and coagulation are involved cyclically.

■ ENDOTHELIAL RESPONSE TO COVID-19

The endothelium is an active organ with endocrine, paracrine, and autocrine functions, and is indispensable for the regulation of tonus and maintenance of vascular homeostasis.^{5,27} In COVID-19, regardless of whether recruitment of immune cells is immunomediated or in response to direct viral aggression of the endothelium, it can cause generalized endothelial dysfunction associated with apoptosis.^{5,8,28-30}

In cases of greatest severity, death is caused by multiple organ failure. Post mortem histological studies have revealed a picture of lymphocytic endotheliitis in the lungs, heart, kidneys, and liver, and also cellular necrosis and presence of microthrombi, which, in the lungs, worsens respiratory failure.^{2,10,31-35}

The endothelium has been studied previously in relation to other viral diseases, such as the human immunodeficiency virus (HIV). As with HIV, SARS-CoV-2 appears to have a direct endothelial aggression effect.³⁶ Autopsy studies^{33,34} found evidence of direct infection by SARS-CoV-2 of the endothelial cell and diffuse inflammation.³⁵ In addition to the impact of immunity, the endothelial dysfunction caused by SARS-CoV-2 would explain why patients with comorbidities of the blood vessels are at greater risk of developing severe COVID-19 and vice-versa.^{4,28}

■ FACTORS ASSOCIATED WITH SEVERE COVID-19

Elderly patients, males, and those with CVD and/or metabolic diseases are at greater risk of unfavorable progression of COVID-19. Cytokine “storms”, elevated acute phase proteins, and biomarkers of cardiac damage are characteristics of the severe form and predictors of death.^{24,28,37}

The idea that inflammatory states are responsible for the onset or exacerbation of diseases is well-established. The association of inflammatory cells and their products with the pathophysiology of atherosclerosis is widely recognized and so is their relationship with the components of the metabolic syndrome (obesity, diabetes mellitus, and hypertension).^{27,28,36,38,39}

Richardson et al.⁴⁰ evaluated 5,700 electronic patient records from patients hospitalized with COVID-19 in six hospitals in New York and observed that 57% were hypertensive, 41% were obese, and 34% were diabetic. The most recent data in the global literature report greater mortality from COVID-19 in patients with these comorbidities. Also of note in this study from New York was that no deaths were reported among people under the age of 18 years. Although cardiometabolic diseases can have onset in childhood,

they are considerably more prevalent in adults and the elderly.

The challenge is to understand why certain people can successfully recover their immunological homeostasis after suffering an insult and others do not.^{2,10,12,14,19,20} Possibly, some people are genetically susceptible to an imbalanced inflammatory response and, in these people, a single stimulus can have disastrous consequences, such as severe COVID-19, for example.^{29,30}

SARS-CoV-2 activates the production of interleukin 12 (IL-12) and IFN- γ by dendritic cells, macrophages, and NK cells. These cytokines stimulate immature CD4+ T cells to differentiate into T_H1 cells. The primary function of the T_H1 phenotype is the production of IFN- γ and TNF- α . In addition to stimulating the T_H1 response, IFN- γ plays a crucial role in the antiviral response as a macrophage activator and inducer of IgG production by B lymphocytes.⁴¹

Of the many chemokines and cytokines that exist, five (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, and CCL2/MCP-1) are involved in diseases such as psoriasis, rheumatoid arthritis, and atherosclerosis. Some of the roles of these cytokines are well-established: increased cellular expression of adhesion molecules, chemotaxis of inflammatory cells, stimulation of cell differentiation and production of acute phase proteins, and proliferation of smooth muscle cells. All of these processes amplify the local and systemic inflammatory response, involving platelets and the fibrinolysis and coagulation systems.^{2,14,22,38,42}

Just as in COVID-19, atherosclerosis involves a predominance of T_H1 response, involving IFN- γ , TNF- α , and TNF- β , which amplify the inflammatory response. IFN- γ is considered one of the principal pro-atherogenic cytokines, promoting the participation of these cells in the inflammatory response by activating macrophages.^{2,10,14,38,43}

Additionally, studies have demonstrated the production of IL-12 by monocytes in response to oxidized low density lipoprotein. These results prove that IL-12 expressed in atherosclerotic lesions can amplify responses of T_H1 CD4+ T lymphocytes, considerably contributing to the immunopathology of atherosclerosis. Notwithstanding, this process can be highly regulated by the action of anti-inflammatory cytokines, such as IL-10.^{2,5,10,14,22,38,44} In view of the above, it is clear that amplification of the atherosclerotic process is triggered by a specific immunoresponse, which generates T_H1 pathway cytokines, such as IL-12 and IFN- γ .^{27,38,39,43}

In addition to the cytokines, positive acute phase proteins, particularly C-reactive protein, have also been targeted in several different studies of the pathogenesis

of atherosclerosis. In addition to their classic role of opsonization of antigens, other interesting aspects have been investigated, such as their elevation in conditions of obesity, inflammation, metabolic syndrome, diabetes, and arterial hypertension, making them a predictive marker of risk of CVD.^{10,22,44}

Cardiovascular diseases and metabolic syndrome are also consequences of immune system imbalances. People who have these diseases, even the youngest among them who have incipient atherosclerosis or metabolic syndrome, are more susceptible to the severe form of COVID-19, since they already have a hyperactive and dysregulated immune “territory”.

Considering that chronic inflammatory processes of the endothelium with a secondary autoimmune component and with specific immune responses against self-antigens are involved in the pathophysiology of atherosclerosis and the cardiometabolic diseases, we postulated that these individuals could have a more active expression of innate immune system cells ready to recognize SARS-CoV-2.^{10,43} After recognition, these cells would stimulate the production of IFN- γ by NK cells which, in turn, would induce macrophages to present viral antigens to T and B lymphocytes in an exaggerated and uncontrolled manner when compared to the cells of healthy individuals.

COVID-19 immunopathology is characterized by the elevation of IL-6 and TNF- α . These cytokines are products of activation of Toll 4 receptors (TLR4), which are components of innate immunity.^{16,42,45} A study conducted by computer simulation¹⁶ concluded that the SARS-CoV-2 spike protein (the same protein that binds to the ACE2 receptors) interacts with TLR4, thereby suggesting that this is the receptor responsible for recognition of SARS-CoV-2 by the immune system.

That TLR4 is involved in the pathogenesis of atherosclerosis is already well known. Several different types of cells present in atherosclerotic plaques express TLR4 and several proatherogenic ligands appear to activate TLR4. These receptors also participate in the pathophysiology of cardiometabolic diseases such as obesity and diabetes; TLR4 is involved in lipotoxicity and pancreatic beta cell dysfunction.^{16,42,45} Hyperexpression of TLR4 may even be genetically coded.^{16,42}

Another mechanism probably responsible for worse progression in COVID-19 involves the ACE2 receptor. The reduction in ACE2 activity caused by SARS-CoV-2 has implications for CVD because they amplify dysregulation of the RAAS and immune system (Figure 1).^{18,43} Additionally, ACE2 receptors and dipeptidyl peptidase are enzymes that break down bradykinin, a vasoactive peptide. After SARS-CoV-2 binds to ACE2, the viral complex undergoes

endocytosis, and the surface ACE2 is inhibited. As a result, the potential for breakdown of bradykinins is reduced.^{18,43} It has been speculated that excess bradykinin can complicate SARS-CoV-2 infection because of vasodilation effects, increased vascular permeability, and exacerbation of the coughing reflex.

ACE1 also breaks down bradykinin, and drugs that inhibit this enzyme (angiotensin-converting enzyme inhibitors [ACEi]) cause an increase in tissue bradykinin and can provoke coughing and angioedema in hypersensitive individuals. However, published studies have shown that the use of medications that block RAAS, such as ACEi and angiotensin receptor blockers (ARB), did not increase COVID-19 mortality and may even be a protective factor.¹⁸

The elderly population is at increased risk of death from COVID-19. Aging is a condition associated with inflammation, whereas the neonatal period is linked to an immature and anti-inflammatory immunoresponse.²⁵ Men appear to be more susceptible than women to the severe form of COVID-19. Sexual differences (genetic, environmental, and hormonal) are reflected in differences in the immune system, resulting in variable responses to infection.⁹

A series of cases with immunodeficiencies also yielded interesting evidence. COVID-19 followed a mild clinical course in patients with agammaglobulinemia without B lymphocytes but progressed aggressively in common variable immunodeficiency. These results suggest mechanisms for possible therapeutic targets.^{12,14,20}

■ COAGULATION ABNORMALITIES IN COVID-19

Hyperinflammatory states cause platelet activation, endothelial dysfunction, and blood stasis, conditions that are directly related to venous and arterial thrombosis.⁴⁶⁻⁴⁸ Coagulopathy in severe COVID-19 infection is similar to sepsis-induced coagulopathy (SIC), characterized by disseminated intravascular coagulation (DIC) and thrombotic microangiopathy. Furthermore, since the lungs are the organ most affected in COVID-19, hypoxemia is a risk factor for thrombosis.³¹

Adequate pulmonary function is totally dependent on an intact alveolar-capillary membrane. The SARS-CoV-2 virus provokes SARS. This syndrome is the body's response to severe pulmonary aggression that triggers a series of physiological defense mechanisms, culminating in a form of autoaggression. This amplifies the inflammatory response, which can progress to Systemic Inflammatory Response Syndrome and multiple organ failure.^{5,10,21,34,44}

Authors have also observed a build-up of insoluble fibrin in the alveolar space in SARS, due to incomplete fibrinolysis. One hypothesis is that the fibrinogen leaks from plasma because of diffuse alveolar damage and is not completely eliminated due to hypofibrinolysis. This insoluble fibrin will then contribute to pulmonary fibrosis and its negative outcomes.⁴⁹⁻⁵¹

It should be understood that alveolar thrombotic microangiopathy is a primary thrombosis triggered by COVID-19 and differs from pulmonary arterial thrombosis secondary to classic venous thromboembolism (VTE). In classic pulmonary embolism (PE), the thrombus is actually an embolus that migrates, primarily from the deep veins of the lower limbs, whereas in COVID-19 the primary thromboses apparently predominantly originate in pulmonary capillaries.³⁴ To date, there are no conclusive studies of the incidence of VTE in COVID-19.

Thrombotic complications appear to emerge as an important issue in patients infected by COVID-19. A retrospective French study suggested that systematic investigation of VTE and early therapeutic anticoagulation are warranted in patients with severe COVID-19 in the intensive care unit (ICU). Eight of a total of 26 patients were given prophylactic anticoagulation and 18 were given full anticoagulation, depending on their level of VTE risk. Of these patients, 69% exhibited VTE; 100% in the group given prophylactic anticoagulation and 56% in the group given full anticoagulation ($p = 0.03$). Surprisingly, we realized that the incidence of VTE was still high even in those given full anticoagulation. Moreover, there were six cases of PE among these patients.⁴⁹

According to the experience accumulated over the 6 months since the disease emerged, the most important coagulation abnormalities observed were: increased generation of thrombin, D-dimers, and fibrinogen (initially), and prolongation of the prothrombin time (PT); with reduced fibrinolysis and platelet counts.^{3,8,31,48,49} These abnormal coagulation parameters have been observed in COVID-19 since the initial reports from China. Among the first 99 patients hospitalized in Wuhan, it was observed that 6% exhibited prolonged activated partial thromboplastin time (TTPa), 5% had elevated PT, and 36% had high D-dimers, in addition to increases in biomarkers of inflammation, including IL-6, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein. Thrombocytopenia occurred in 12% of cases, five patients had other coinfections (one bacterial and four fungal) and four patients had septic shock.^{9,52,53}

D-dimer levels can help with early recognition of patients at greater risk of death, warning of the need for increased care. Preliminary data show that, in

patients with severe COVID-19, the anticoagulant treatment appears to be associated with lower mortality in the subset that fulfills the criteria for SIC or has extremely elevated D-dimer levels.^{31,51}

Thrombocytopenia is relatively common among patients with COVID-19 and is associated with an increased risk of hospital mortality. The lower the platelet count, the higher the mortality. However, many patients with severe COVID-19 do not yet exhibit this finding when admitted to the ICU.^{25,46,47,51}

Prolongation of the PT is also an important marker of severity. In situations with thrombocytopenia and a prolonged PT, it may be useful to assay fibrinogen, as recommended by the International Society of Thrombosis and Haemostasis (SITH), to evaluate the possibility of DIVC.⁵¹

The SITH has produced diagnostic criteria for DIVC and has developed and validated criteria for SIC. The coagulation abnormalities associated with SIC are less severe and occur later than those associated with DIVC.⁵¹

Tang et al. found that 71% of patients who died from COVID-19 fulfilled the SITH criteria for DIVC, whereas only 0.6% of the survivors had DIVC. These researchers also observed a statistically significant increase in D-dimer levels and PT and a reduction in fibrinogen levels from days 10 to 14 of the disease among those who did not survive.⁵²

A retrospective study from China suggests that the endothelial dysfunction induced by COVID-19 is responsible for the excessive thrombin production and fibrinolysis deficiency, which indicates a hypercoagulable state.^{9,15} A total of 449 individuals were studied, the majority were men (59.7%), with a mean age of 65.1 ± 12.0 years and one or more chronic diseases (60.6%). Of these, 99 (22.0%) were given anticoagulant for at least 7 days, 94 of whom were given low molecular weight heparin (LMWH), enoxaparin 40-60 mg/day, and five were given 10,000-15,000 UI/day of unfractionated heparin (UFH).⁹

The study assessed factors predictive of mortality, comparing survivors and non-survivors of COVID-19, with or without treatment with heparin. No significant difference in mortality at 28 days was observed between those given and not given heparin (30.3% vs. 29.7%, $p = 0.910$). However, anticoagulation with heparin was associated with lower mortality among patients with SIC score ≥ 4 (40.0% vs. 64.2%, $p = 0.029$), but not among those with SIC score < 4 (29.0% vs. 22.6%, $p = 0.419$). In patients with D-dimers elevated to more than six times the upper limit of normality, the use of heparin also reduced mortality by around 20% (32.8% vs. 52.4%, $p = 0.017$). Hemorrhagic complications were rare and generally mild.⁹

This study prompted the creation of a flow diagram to guide anticoagulation decisions in COVID-19 according to disease severity criteria, SIC score, and/or D-dimer levels. The increased risk of thrombi can also be seen in the arteries, not just the veins. Depending on the vessel affected, there may be different clinical manifestations: stroke, mesenteric ischemia, acute myocardial infarction, or lower limb arterial occlusion.^{9,51,52}

Oxley et al. reported hospital admission of five patients with SARS-CoV-2 and severe stroke over a period of 2 weeks. According to the publication, this observation constitutes a significant increase in patients under the age of 50 years suffering severe strokes compared to admissions data for the preceding 12 months. Two of these patients had no risk factors or previous history of stroke, one had dyslipidemia and hypertension, one was diagnosed with diabetes at the service, and the last had a history of stroke and diabetes.⁵⁴

Compatible with the hypothesis of vascular aggression, some cases with characteristics of shock toxic syndrome or Kawasaki disease were reported by the United Kingdom Paediatric Intensive Care Society, the Spanish Pediatrics Association and the Italian Society of Pediatricians.⁵⁵ Kawasaki disease is a vasculitis of the medium vessels and can be triggered by COVID-19. Its etiology is unknown as yet, but epidemiological and clinical presentation suggest that the cause is an abnormal infection or immunoresponse to a pathogen in genetically predisposed children.⁵⁵

■ TREATMENT

In line with the pathophysiology described in the previous sections, and respecting the proposed scope of the article, we will cover the treatments formulated in attempts to improve the resolution of severe forms of the disease. To date, there is no specific treatment with proven efficacy against COVID-19. Therapeutic strategies are based on early recognition of complications and optimized support to relieve symptoms.

A search made on June 25, 2020, on clinicaltrials.gov using the keywords “Covid and treatment” returned 1,563 registered studies, 366 in phases III and IV. Several antiviral and immunomodulatory treatments are being tested in the different stages of COVID-19 and results will be published over the coming months. Until a vaccine is available, we need to increase understanding of what leads some patients to suffer such poor outcomes, to avoid fatal outcomes using the measures and treatments available.

In response to the urgent need to identify effective treatments for COVID-19 in controlled and randomized studies, certain agents are being used in various countries on the basis of evidence obtained in vitro. The results from other viral diseases are being extrapolated and treatments are also being chosen based on observational studies and small clinical trials. Figure 2 illustrates treatment strategies by the disease phase.

The risk factors related to unfavorable disease outcomes can be divided into modifiable and

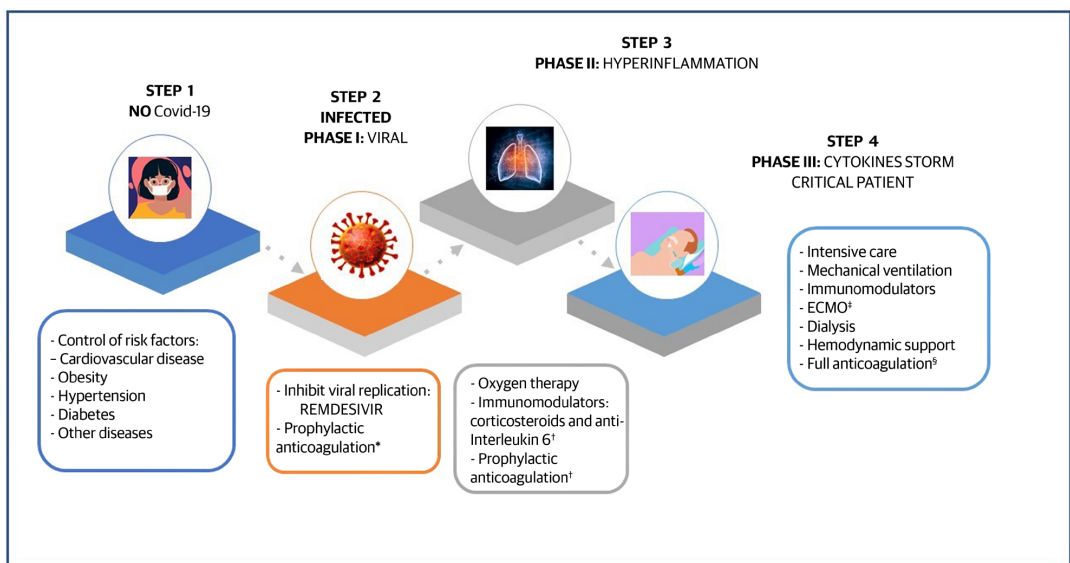


Figure 2. Strategies for treatment of COVID-19 according to clinical disease phase. *Studies in progress; †Dose adjustment by weight and creatinine clearance (CrCl); ‡ECMO (extracorporeal membrane circulation); §When there is a strong clinical suspicion of venous thromboembolism or confirmation of pulmonary embolism or proximal deep venous thrombosis (adjustment to weight and CrCl).

nonmodifiable. Male sex and advanced age are nonmodifiable factors. However, the most elderly people should be isolated as a priority, particularly if they have chronic inflammatory diseases.²⁵ Active smokers also require greater care, since the lungs are the organ in which the disease's complications set in from phase II onwards and because smoking is an important risk factor for atherosclerosis.¹

Patients with CVD and metabolic syndrome and its principal components (obesity, diabetes, and hypertension) merit great care.²⁴ Therapeutic management of these factors appears to be a fundamental measure for reducing the reactivity of the endothelium and, as a result, reducing its vulnerability to COVID-19.⁴⁰ Optimization of drug treatment with the use of hypoglycemics, antihypertensives, antihyperlipidemics (primarily statins) and platelet antiaggregants such as acetylsalicylic acid (AAS) can help stabilize the endothelium and reduce its reactivity.

Drugs such as ACEi and ARB help to balance the RAAS. As discussed above, this system appears more dysregulated in COVID-19. Additionally, observational studies in patients hospitalized with COVID-19 have suggested that the risk of death is lower among patients on these medications, especially those on ACEi.¹⁸

Once infected with SARS-CoV-2, the first step is the early use of drugs that can prevent replication and facilitate viral clearance. We do not yet have an ideal drug, but studies are ongoing all over the world with antimalarials, antivirals, antibacterials, and antiparasitics. There are unpublished reports of success with a "hit early and hit hard" approach. This hypothesis is being tested in multicenter clinical trials in Brazil and abroad with some of these drug classes.^{56,57}

In the midst of the pandemic, conduct is being adjusted as knowledge evolves and much of what is already routine treatment for critical patients is being applied to the treatment of COVID-19. The most important complications of COVID-19 are SARS, SIC, VTE, and DIVC. All of these conditions are well-known in sepsis and in COVID-19 they appear to be the consequence of the dysregulated inflammatory response.

SARS is the first major complication and specific treatment protocols for it exist.^{4,7} Measures such as supplemental oxygen, support in the ICU, and mechanical ventilation are fundamentally important.

While still in the hyperinflammatory phase, drugs that inhibit or reduce the effects of proinflammatory cytokines appear very relevant. IL-6 inhibitors and also glucocorticoids can avert or minimize the cytokine storm. New medications that modulate

inflammatory response are fundamental in this phase to avoid excessive inflammation, which attacks the endothelium and many different organs with great intensity and has the potential to cause multiple organ failure and death.⁵⁸

Studies have shown an increased risk of deep venous thrombosis (DVT) and PE in patients hospitalized with COVID-19⁴⁹ and it is important to monitor these patients using clinical scores for DVT and PE.⁵⁹ In relation to VTE, studies indicate that hospitalized patients should be given pharmacological thromboprophylaxis with LMWH or fondaparinux (preferably with UFH), unless the risk of bleeding outweighs the risk of thrombosis.^{31,47,51}

Adjusting the heparin dose for obesity and for patients with renal failure is recommended (Table 1).^{25,51} We do not yet have studies that can support the use of anticoagulants in patients without a clinical need for hospital admissions for COVID-19 or the use of intermediate anticoagulation dosages, without at least a strong suspicion of VTE. Studies are ongoing into the use of anticoagulants in the different phases of COVID-19. There is a tendency to suggest that prophylaxis should be maintained after hospital discharge, because of the hypercoagulable state triggered by the disease.^{50,60-62}

There is a risk of bleeding in anticoagulant patients, particularly so as the disease worsens. The profile of DIVC in COVID-19 is initially thrombotic, but it can progress to hemorrhagic as the disease progresses. It is very important to monitor platelet counts and serum fibrinogen levels and also to calculate the risk of bleeding scores such as IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism). Patients with an IMPROVE score < 7 are at a low risk of bleeding and should be kept on pharmacological prophylaxis. Cases with scores > 7 are at high risk of bleeding and mechanical prophylaxis is indicated.⁶³

With relation to the treatment of COVID-19, the therapeutic strategy is based on early recognition of complications and optimized support for the relief of symptoms. To date, there is no specific treatment with proven efficacy against COVID-19. Figure 2 illustrates the principal therapeutic recommendations by the clinical phase of COVID-19.

■ CONCLUSIONS

COVID-19 immunopathology appears to share the same TLR4 receptor as CVD and metabolic syndrome. It is possible that inappropriate activation of this receptor is the factor responsible for the exaggerated immunoresponse seen in patients with the severe form of SARS-CoV-2.

Table 1. Adapted summary of consensus recommendations for antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic.

COVID-19 phases	Antithrombotic treatments
<p>OUTPATIENTS PHASE I</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Encourage walking; - Assess risk of VTE vs. hemorrhagic risk; - Consider pharmacological prophylaxis if there is a high thrombotic risk without high hemorrhagic risk; - Patients on antithrombotic treatment: maintain treatment; - Patients on antivitamin K without adequate control: suggest transition to direct oral anticoagulant or enoxaparin.
<p>HOSPITALIZED PHASE II and III WITHOUT DIVC</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Assess risk of VTE vs. hemorrhagic risk; - Initiate prophylactic dosage LMWH - subcutaneous enoxaparin 40 mg once a day* (if contraindicated, use mechanical prophylaxis).
<p>HOSPITALIZED PHASE III WITH DIVC</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pharmacological prophylaxis if no risk of bleeding; - No recommendation for intermediate or full dosage of LMWH or routine UFH; - Users of full anticoagulation: maintain treatment. Consider reduction of dose according to risk of bleeding; - Users of double platelet antiaggregation: assess individualized risk/benefit of suspension or maintenance. If platelets > 50,000, maintain double treatment; platelets from 25,000 to 50,000, maintain one antiplatelet drug; platelets < 25,000, withdraw antiaggregation; - After hospital discharge: assess risk of VTE and consider pharmacological prophylaxis for up to 45 days. Encourage physical activity and walking.

*Avoid enoxaparin if creatinine clearance < 30 mL/min; choose UFH 5,000 UI, 2 or 3 times/day. DIVC = disseminated intravascular coagulation; LMWH = low molecular weight heparin; UFH = unfractionated heparin; VTE = venous thromboembolism.

In summary, while we await a vaccine, the best treatment for COVID-19 is perhaps that which encompasses treatments that improve patients’ cardiovascular and metabolic conditions, in addition to medications that reduce viral replication, hyperinflammation, and the risk of thrombosis.

REFERENCES

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>. PMID:32167524.
2. Wang C, Xie J, Zhao L, et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine.* 2020;57:102833. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102833>. PMID:32574956.
3. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>. PMID:32305883.
4. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;NEJMcp2009249. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp2009249>. PMID:32329974.
5. Swirski FK. Inflammation and CVD in 2017: from clonal haematopoiesis to the CANTOS trial. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(2):79-80. <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2017.208>. PMID:29263444.
6. Brasil. Coronavírus COVID-2019: diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
7. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-87. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>. PMID:32222812.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. PMID:32109013.
9. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>. PMID:32220112.
10. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>. PMID:32346093.
11. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>. PMID:32251768.
12. Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):211-213.e4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.013>. PMID:32333914.
13. Panda SK, Colonna M. Innate lymphoid cells in mucosal immunity. *Front Immunol.* 2019;10:861. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00861>. PMID:31134050.
14. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0). PMID:32192578.
15. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). PMID:32171076.
16. Choudhury A, Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike

- glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J Med Virol.* 2020;92(10):2105-13. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25987>. PMID:32383269.
17. Saghazadeh A, Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus: a perspective. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(5):465-70. <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2020.1750954>. PMID:32237901.
 18. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671-81. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>. PMID:32302265.
 19. Marques RE, Marques PE, Guabiraba R, Teixeira MM. Exploring the homeostatic and sensory roles of the immune system. *Front Immunol.* 2016;7:125. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00125>. PMID:27065209.
 20. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>. PMID:32251717.
 21. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *TURKISH J Med Sci.* 2020;50(S1-1):620-32. <http://dx.doi.org/10.3906/sag-2004-168>.
 22. Wan W, Murphy PM. Regulation of atherogenesis by chemokines and chemokine receptors. *Arch Immunol Ther Exp.* 2013;61(1):1-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-012-0202-1>. PMID:23224338.
 23. Kim AGR. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): management in hospitalized adult [Internet]. 2020 [citado 2020 maio 10]. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-COVID-19-management-in-hospitalized-adults>
 24. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1966>. PMID:32444366.
 25. Beeching NJ, Fletcher Tom EFR. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practice.* 2020.
 26. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613-20. <http://dx.doi.org/10.1002/art.38690>. PMID:24782338.
 27. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>. PMID:26892962.
 28. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):247-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>. PMID:32247212.
 29. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Torres A, González-Rivera M, Kelvin DJ. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):e132-3. <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaa140>. PMID:32420587.
 30. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-32. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>. PMID:32651579.
 31. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-40. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020060000>. PMID:32339221.
 32. Pintão MCTFR. Coagulação intravascular disseminada. *Medicina.* 2001;34:282-91.
 33. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5). PMID:32325026.
 34. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endotheliitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>. PMID:32437596.
 35. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5). PMID:32526193.
 36. Godoi ETAM, Brandt CT, Lacerda HR, et al. Intima-media thickness in the carotid and femoral arteries for detection of arteriosclerosis in human immunodeficiency virus-positive individuals. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(1):3-11. . PMID:28146208.
 37. Costa IBSS, Bittar CS, Rizk SI, et al. O coração e a COVID-19: o que o cardiologista precisa saber. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):805-16. <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20200279>. PMID:32401847.
 38. Corrêa-Camacho CR, Dias-Melicio LASA. Atherosclerosis, anti-inflammatory response. *Arq Ciênc Saúde.* 2007;14(1):41-8.
 39. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res.* 2018;123(10):1118-20. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313816>. PMID:30359201.
 40. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>. PMID:32320003.
 41. Abbas A, Lichtman A, Pillai S, Baker D, Baker A. *Imunologia celular e molecular.* 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p. 27-99, p. 138-209, p. 439-469.
 42. Eguchi K, Manabe I. Toll-Like receptor, lipotoxicity and chronic inflammation: the pathological link between obesity and cardiometabolic disease. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(7):629-39. <http://dx.doi.org/10.5551/jat.22533>. PMID:24695021.
 43. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>. PMID:9887164.
 44. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>. PMID:28845751.
 45. Ferraz EG, Silveira BBSJ. Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune. *Rev Gaucha Odontol.* 2011;59(3):483-90.
 46. Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(Suppl 1):19-20. <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13230>. PMID:32311843.
 47. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>. PMID:32311448.
 48. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-7. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16727>. PMID:32304577.
 49. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743-6. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14869>. PMID:32320517.
 50. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with

- COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>. PMID:32291094.
51. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14810>. PMID:32338827.
52. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14768>. PMID:32073213.
53. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1469-72. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14848>. PMID:32302435.
54. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2009787>. PMID:32343504.
55. Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics.* 2020;75:e1894. <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2020/e1894>. PMID:32321116.
56. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-36. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>. PMID:32275812.
57. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med.* 2020. PMID:32678530.
58. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>.
59. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna J. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol.* 2001;38(2, Suppl 5):12-9. <http://dx.doi.org/10.1053/she.2001.25184>. PMID:11449339.
60. Orsi FA, De Paula EV, Santos FO, et al. Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. *Hem. Hematol Transfus Cell Ther.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.001>. PMID:32565232.
61. Ramacciotti E, Macedo AS, Biagioni RB, et al. Evidence-based practical guidance for the antithrombotic management in patients with coronavirus disease (COVID-19) in 2020. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620936350. PMID:32649232.
62. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with COVID-19. *Chest [revista eletrônica].* 2020 [citado 2020 maio 10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369220316251>
63. Decousus H, Tapson VF, Bergmann J-F, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest.* 2011;139(1):69-79. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-3081>. PMID:20453069.

Correspondence

Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi
Rua Marquês de Tamandaré, 162/1402
CEP 52061-170 - Recife (PE), Brasil
Tel.: +55 (81) 99128-8887
E-mail: godoiemmanuelle@hotmail.com

Author information

SCSB - Professor, Departamento de Medicina Clínica, Pós-graduação em Cirurgia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Board certified in Medicina Nuclear, Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN); Board certified in Cardiologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); Board certified in Maladies Cardiovasculaires, Université Toulouse III Paul Sabatier; PhD in Cardiologia, Universidade de São Paulo (USP).

ETAMG - Associate professor; Vice-chief, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Full member, Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculiar (SBACV); Board member, SBACV-PE (state of Pernambuco, Brazil); Responsible for Comissão de Métodos Diagnósticos Não-Invasivos, Pós-graduação em Cirurgia, UFPE; Board certified in Angiologia e Ecografia Vasculiar, SBACV, Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) and Université Toulouse III Paul Sabatier; Postdoctoral fellow, UFPE.

JOXR - Medical student, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) and has a scholarship with the Institutional Scientific Initiation, UFPE.

LMMPM - Board certified in Hematologia e Hemoterapia, Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH); Board certified in Área de Transplante de Medula Óssea, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO); PhD in Ciências, Universidade de São Paulo (USP); Technical director, Serviço de Hematologia de São José dos Campos.

ESCS - Associate professor IV; Coordinator, Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Supervisor, Residência Médica em Alergia e Imunologia Clínica, Hospital das Clínicas, UFPE.

Author contributions

Conception and design: SCSB, ETAMG, ESCS
Analysis and interpretation: SCSB, ETAMG, JOXR, LMMPM, ESCS
Data collection: SCSB, ETAMG, JOXR, LMMPM, ESCS
Writing the article: SCSB, ETAMG, JOXR, LMMPM, ESCS
Critical revision of the article: SCSB, ETAMG, ESCS
Final approval of the article*: SCSB, ETAMG, JOXR, LMMPM, ESCS
Análise estatística: N/A.
Overall responsibility: SCSB, ETAMG, ESCS

*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to *J Vasc Bras.*



COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica

Severe COVID-19: understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice

Simone Cristina Soares Brandão¹ , Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi¹ ,
Júlia de Oliveira Xavier Ramos¹ , Leila Maria Magalhães Pessoa de Melo² , Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho¹ 

Resumo

O SARS-CoV-2 é o responsável pela pandemia da COVID-19. O sistema imunológico é fator determinante no combate à infecção viral e, quando atua equilibrada e eficientemente, a doença é autolimitada e benigna. Uma parcela significativa da população, porém, apresenta resposta imune exacerbada. Os indivíduos diabéticos, hipertensos, obesos e com doenças cardiovasculares, infectados pelo vírus, apresentam maior chance de progredir para formas graves. Essas doenças estão relacionadas a processos inflamatórios crônicos e disfunção endotelial. Os receptores do tipo Toll estão presentes nas células de defesa e participam da imunopatologia de doenças cardiovasculares e metabólicas, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias quando ativados. Devido à ação viral e à hiperativação do sistema imune, estados de hiperinflamação, hiperativação plaquetária, disfunção endotelial e hipercoagulabilidade são desenvolvidos, predispondo a trombozes venosas e arteriais. Discutiremos sobre a interação entre a COVID-19, a imunidade, o endotélio e a coagulação, como também sobre as possíveis causas de doenças cardiometabólicas impactarem negativamente na evolução da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; endotélio; imunidade; aterosclerose; trombose.

Abstract

SARS-CoV-2 is responsible for the COVID-19 pandemic. The immune system is a determinant factor in defense against viral infections. Thus, when it acts in a balanced and effective manner the disease is self-limited and benign. Nevertheless, in a significant proportion of the population, the immune response is exaggerated. When infected, patients with diabetes, hypertension, obesity, and cardiovascular disease are more likely to progress to severe forms. These diseases are related to chronic inflammation and endothelial dysfunction. Toll-like receptors are expressed on immune cells and play an important role in the pathophysiology of cardiovascular and metabolic diseases. When activated, they can induce release of inflammatory cytokines. Hypercoagulability, hyperinflammation, platelet hyper-responsiveness, and endothelial dysfunction occur in immune system hyperactivity caused by viral activity, thereby increasing the risk of arterial and venous thrombosis. We discuss the interactions between COVID-19, immunity, the endothelium, and coagulation, as well as why cardiometabolic diseases have a negative impact on COVID-19 prognosis.

Keywords: COVID-19; endothelium; immunity; atherosclerosis; thrombosis.

Como citar: Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos JOX, Melo LMMP, Sarinho ESC. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. J Vasc Bras. 2020;19:e20200131. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>

¹ Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, PE, Brasil.

² Serviço de Hematologia de São José dos Campos, São José dos Campos, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Julho 22, 2020. Aceito em: Agosto 17, 2020.

O estudo foi realizado na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

O coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é responsável pela doença COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*). Os coronavírus causam surtos que ameaçam a saúde, incluindo o da síndrome respiratória aguda grave (SARS), que ocorreu na China em 2002, a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), em 2012, e a atual pandemia de COVID-19¹⁻³.

O SARS-CoV-2 foi identificado em pacientes com pneumonia atípica, caracterizada por febre, tosse seca e dispneia progressiva^{1,4-6}. Os dados iniciais, provenientes da China, mostram que 81% dos casos de COVID-19 apresentam sintomas leves a moderados, incluindo pacientes sem pneumonia ou com pneumonia leve. Entre os pacientes, 14% evoluem para uma doença grave e 5% tornam-se doentes críticos com falência respiratória e de múltiplos órgãos, com altíssimo risco de morte^{1,7-9}.

A grande questão é compreender por que alguns indivíduos progridem para a forma grave da COVID-19. Estudos têm revelado uma relação significativa entre gravidade da doença e marcadores imunes. Foi sugerido que, durante a resposta ao SARS-CoV-2, a desregulação imunológica e o alto nível de citocinas pró-inflamatórias poderiam ser a causa principal de lesão tecidual. Além do mais, indivíduos com doenças cardiovasculares (DCV) e metabólicas apresentam maior risco de morte pela COVID-19^{2,10-12}.

Assim, diante desta pandemia, vários desafios foram impostos à medicina, uma vez que a urgência em salvar vidas é uma necessidade. Sabemos que a resposta imune interage intimamente com o endotélio e o sistema de coagulação e que, na fisiopatologia das DCV e metabólicas, processos inflamatórios crônicos estão envolvidos. Nesta revisão, discutiremos sobre a interação entre a COVID-19, a imunidade, o endotélio e a coagulação, como também sobre os possíveis aspectos que levam as doenças cardiometabólicas a impactarem negativamente em casos de COVID-19. O objetivo é provocar uma maior reflexão sobre a influência desses fatores na abordagem terapêutica dessa nova doença.

■ COVID-19, RESPOSTA IMUNE E FASES DA DOENÇA

O sistema imunológico atua na defesa contra agentes infecciosos. Essa função é mediada por reações iniciais da imunidade inata e tardias da imunidade adaptativa, que são determinantes no combate às infecções virais. Na COVID-19, uma resposta inflamatória eficiente e equilibrada permite uma evolução autolimitada e benigna da doença. A forma grave ocorre numa

parcela de pacientes que apresenta uma resposta imune exacerbada ao SARS-CoV-2^{1,13-15}.

O SARS-CoV-2, um membro da família de betacoronavírus, possui RNA de fita simples com proteínas estruturais típicas, envolvendo as proteínas de envelope (proteína E), membrana (proteína M), nucleocapsídeo (proteína N) e espícula (proteína S, do inglês *spike*), responsáveis pela infectividade viral^{16,17}. As proteínas S na superfície do SARS-CoV-2 se ligam aos receptores humanos ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2), uma proteína transmembrana, os quais, por sua vez, transferem seu material genético para dentro da célula e, em seguida, iniciam seu processo de replicação¹⁶⁻¹⁸.

As células humanas, quando infectadas por vírus, são reconhecidas pelos sistemas imunes tanto inato como adaptativo, que iniciam a produção de citocinas. Dentre as principais citocinas produzidas, destacam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o interferon-gama (IFN- γ). O primeiro é responsável pela ativação neutrofílica, promoção da coagulação e atuação a nível central para produção de febre; o segundo induz atividade macrófagica de destruição do patógeno e amplia a liberação de citocinas (pró-inflamatórias, pró-fibróticas e regulatórias da resposta imune)^{2,10,14,19-21}.

Adicionalmente, a ECA2 é uma carboxipeptidase capaz de converter a angiotensina 2 em angiotensinas 1-7. Essa enzima é homóloga à ECA1, mas desempenha um papel de contrapeso no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)^{16,18,22}. Quando o vírus se liga ao receptor ECA2, reduz a produção de angiotensinas 1-7, podendo desencadear uma série de complicações cardiovasculares e pró-inflamatórias (Figura 1)¹⁸.

As fases da COVID-19 parecem estar relacionadas à intensidade da resposta imune. Quando existe resposta inflamatória adequada, os pacientes não progridem da fase I e ocorre resolução da infecção. À medida que existe uma resposta imune exacerbada, a doença vai evoluindo para as fases II e III.

A forma leve (fase I) geralmente se caracteriza pela presença de febre, tosse seca e fadiga. Outras manifestações são diarreia, mialgia, cefaleia, odinofagia, anosmia, ageusia e coriza. Já a forma grave (fase II) se caracteriza por dispneia, taquipneia, queda na saturação de oxigênio e infiltrado pulmonar ao raio X ou tomografia computadorizada de tórax. Os casos críticos (fase III) apresentam sinais de choque circulatório, falência respiratória e disfunção de múltiplos órgãos^{2,4,6,7,23-25}.

Uma resposta imune modulada contra o SARS-CoV-2 parece ser fundamental para a resolução da COVID-19. Ela se dá pela coordenada produção de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ e TNF- α) e

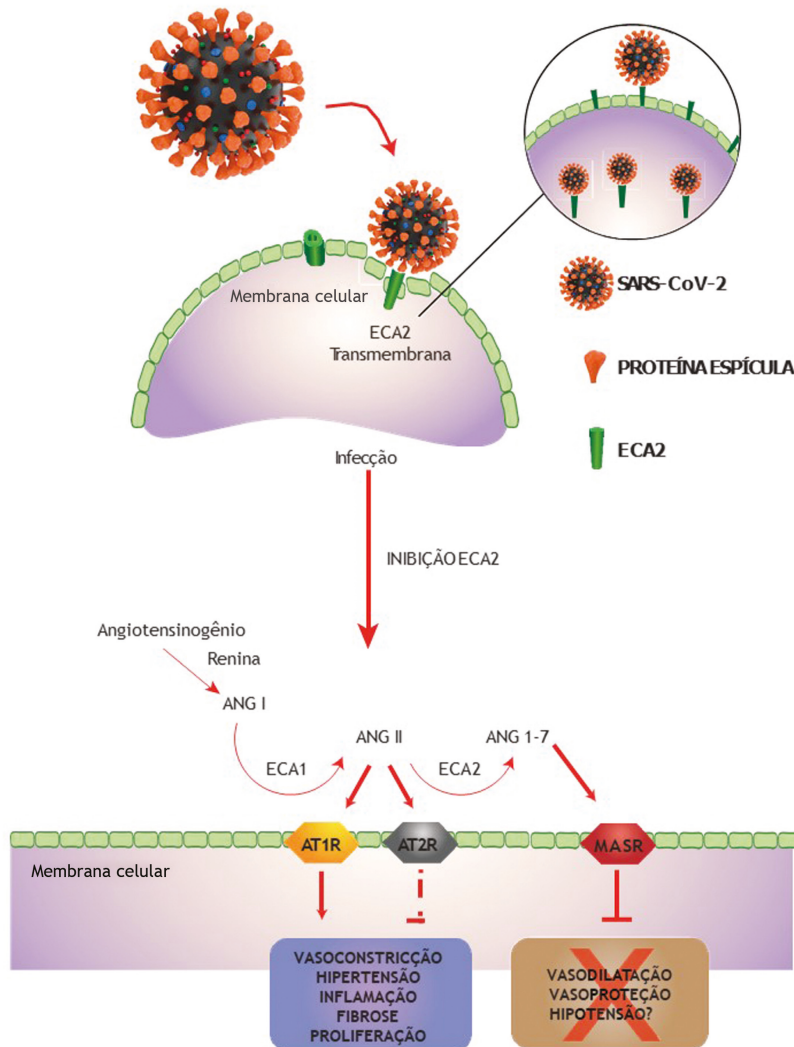


Figura 1. Ações da angiotensina 1-7, subproduto da angiotensina I, e conseqüências do seu bloqueio. A enzima conversora de angiotensina 1 (ECA1) e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) agem na angiotensina I e II. A proteína S do SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave) se liga ao receptor ECA2 da célula humana, reduzindo sua atividade enzimática. AT1R = receptor da angiotensina II tipo 1; AT2R1 = receptor da Angiotensina II tipo 2; MASR = receptor MAS da angiotensina 1-7.

anti-inflamatórias [interleucina-10 (IL-10)], a qual, junto com a atuação celular e das imunoglobulinas (Ig), age a fim de atingir o máximo potencial de combate ao vírus^{14,19,20}.

No manejo do paciente, é de grande relevância definir-se a fase da doença através de anamnese adequada^{6,7}. Uma síndrome de inflamação pulmonar e extrapulmonar, chamada de linfocitose hemofagocítica secundária (LHHs), pode estar presente na fase III. A LHHs se caracteriza por hiperativação imunológica devido à eliminação inadequada de macrófagos ativadas pelas células *natural killer* (NK) e pelos linfócitos T citotóxicos, resultando em produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias². Em sequência, há uma “tempestade” de citocinas e

uma exacerbação dos mecanismos inflamatórios. Esse quadro pode causar o óbito^{2,25}.

Desta forma, os pacientes com quadros graves da COVID-19 devem ser rastreados para a hiperinflamação, utilizando marcadores laboratoriais e o HScore²⁶. Esse escore foi a primeira pontuação validada para o diagnóstico de síndrome hemofagocítica reativa. A pontuação foi baseada no maior conjunto de dados de pacientes adultos com suspeita de síndrome hemofagocítica reativa e é composta por nove variáveis clínicas, biológicas e citológicas, adequadamente pesadas. As pontuações maiores que 169 do HScore são 93% sensíveis e 86% específicas para LHHs²⁶.

A intensidade da resposta imune ao SARS-CoV-2 interfere negativamente com a função endotelial

e as doenças preexistentes ligadas ao endotélio são fatores associados à gravidade da COVID-19. Essa rede de comunicação deixa evidente por que, na forma grave, o sistema imune/hiperinflamação, o endotélio e a coagulação estão ciclicamente envolvidos.

■ RESPOSTA DO ENDOTÉLIO À COVID-19

O endotélio é um órgão ativo, com funções endócrina, parácrina e autócrina, indispensáveis para a regulação do tônus e a manutenção da homeostase vascular^{5,27}. Na COVID-19, o recrutamento de células imunes, pela agressão direta viral ao endotélio ou imunomediada, pode resultar em disfunção endotelial generalizada associada a apoptose^{5,8,28-30}.

Nos casos de maior gravidade, o óbito acontece por falência de múltiplos órgãos. Estudos histológicos *post mortem* revelaram um quadro de endotelite linfocítica nos pulmões, coração, rins e fígado, bem como necrose celular e presença de microtrombos, que, nos pulmões, piora a insuficiência respiratória^{2,10,31-35}.

O endotélio já foi estudado em outras doenças virais, como no vírus da imunodeficiência humana (HIV). Assim como o HIV, o SARS-CoV-2 parece ter um efeito direto de agressão endotelial³⁶. Em estudos de autópsias^{33,34}, foram encontradas evidências de infecção direta do SARS-CoV-2 na célula endotelial e inflamação difusa³⁵. Adicionalmente ao impacto da imunidade, a disfunção endotelial causada pelo SARS-CoV-2 justificaria por que pacientes com comorbidades relacionadas aos vasos sanguíneos têm maior risco de desenvolver a COVID-19 grave e vice-versa^{4,28}.

■ FATORES ASSOCIADOS À COVID-19 GRAVE

Pacientes idosos, do sexo masculino ou com DCV e/ou metabólicas têm apresentado maior chance de evolução desfavorável da COVID-19. “Tempestades” de citocinas, proteínas de fase aguda elevadas e biomarcadores de lesão cardíaca são características da forma grave e preditivos de morte^{24,28,37}.

A ideia de que estados inflamatórios sejam responsáveis pela instalação de doenças ou pelo seu agravamento encontra-se bem estabelecida. A associação de células inflamatórias e seus produtos é bem reconhecida na fisiopatologia da aterosclerose, como também nos componentes da síndrome metabólica (obesidade, diabetes *mellitus* e hipertensão)^{27,28,36,38,39}.

Richardson et al.⁴⁰ avaliaram 5.700 prontuários eletrônicos de pacientes hospitalizados com COVID-19 em seis hospitais de Nova York e observaram que 57% eram hipertensos, 41% eram obesos e 34% eram diabéticos. Os dados mais recentes da literatura mundial relatam a maior mortalidade pela

COVID-19 em pacientes com essas comorbidades. Ademais, destaca-se que, nesse estudo novaiorquino, não foram relatadas mortes em menores de 18 anos. Embora as doenças cardiometabólicas possam se iniciar na infância, elas são expressivamente mais prevalentes nas fases adulta e senil.

O desafio é entender por que certas pessoas conseguem restaurar a homeostase imunológica com sucesso após sofrerem um insulto e outras não^{2,10,12,14,19,20}. Possivelmente, algumas pessoas são geneticamente suscetíveis a uma resposta inflamatória desequilibrada e, nessas pessoas, um único estímulo pode levar a consequências desastrosas, a exemplo da COVID-19 grave^{29,30}.

O SARS-CoV-2 ativa a produção de interleucina 12 (IL-12) e IFN- γ por células dendríticas, macrófagos e NK. Essas citocinas estimulam as células T CD4+ imaturas a diferenciarem em células T_H1. A principal função do fenótipo T_H1 é a produção de IFN- γ e TNF- α . O IFN- γ , além de atuar estimulando a resposta T_H1, possui papel crucial na resposta antiviral como ativador de macrófagos e produtor de IgG pelos linfócitos B⁴¹.

Dentre as várias quimiocinas e citocinas existentes, cinco (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8 e CCL2/MCP-1) estão envolvidas em doenças como psoríase, artrite reumatoide e aterosclerose. Alguns papéis já bem estabelecidos por essas citocinas são: aumento da expressão celular de moléculas de adesão, quimiotaxia de células inflamatórias, estímulo à diferenciação celular e à produção de proteínas de fase aguda e proliferação de células musculares lisas. Todos esses processos amplificam a resposta inflamatória local e sistêmica, envolvendo as plaquetas e os sistemas de fibrinólise e de coagulação^{2,14,22,38,42}.

Na aterosclerose, assim como na COVID-19, existe predominância de resposta T_H1, envolvendo IFN- γ , TNF- α e TNF- β , que amplificam a resposta inflamatória. A IFN- γ é considerada uma das principais citocinas pró-aterogênicas que, por ativar macrófagos, favorece a participação dessas células na resposta inflamatória^{2,10,14,38,43}.

Adicionalmente, estudos mostram a produção de IL-12 por monócitos em resposta a lipoproteína de baixa densidade oxidada. Esses resultados provam que a IL-12, por sua expressão nas lesões ateroscleróticas, pode levar à amplificação de respostas de linfócitos T CD4+ do tipo T_H1, contribuindo consideravelmente na imunopatologia da aterosclerose. Todavia, esse processo pode apresentar-se altamente regulado pela ação das citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10^{2,5,10,14,22,38,44}. Sendo assim, diante do exposto, torna-se evidente que uma amplificação do processo aterosclerótico ocorre a partir de uma resposta imune

específica, que gera citocinas da via T_H1 , como a IL-12 e o $IFN-\gamma$ ^{27,38,39,43}.

Além das citocinas, as proteínas positivas de fase aguda, principalmente a proteína C reativa, são alvos de vários estudos na patogênese da aterosclerose. Além de exercer o papel clássico de opsonização de antígenos, outros aspectos interessantes são investigados, como o seu aumento nas condições de obesidade, inflamação, síndrome metabólica, diabetes e hipertensão arterial, colocando-a como um marcador de risco preditivo para DCV^{10,22,44}.

As DCV e a síndrome metabólica são também consequências de desequilíbrio no sistema imunológico. As pessoas com essas doenças, até mesmo as mais jovens com aterosclerose incipiente ou síndrome metabólica, estariam mais suscetíveis à forma grave da COVID-19, uma vez que já possuem um “terreno” imune hiperativo e desregulado.

Considerando que, na aterosclerose e nas doenças cardiometabólicas, os processos inflamatórios crônicos do endotélio, com um componente autoimune secundário e com respostas imunes específicas de antígeno próprio, estão envolvidos na sua fisiopatologia, postulamos que esses indivíduos poderiam expressar mais ativamente células do sistema imune inato prontas para reconhecer o SARS-CoV-2^{10,43}. Após o reconhecimento, essas células estimulariam a produção de $IFN-\gamma$ pelas células NK que, por sua vez, induziriam a apresentação pelos macrófagos de antígenos virais aos linfócitos T e B, de forma exacerbada e descontrolada, quando comparadas às células de indivíduos saudáveis.

A imunopatologia da COVID-19 se caracteriza por elevação de IL-6 e TNF- α . Essas citocinas são produtos de ativação do receptor do tipo Toll 4 (TLR4), que faz parte da imunidade inata^{16,42,45}. Em um estudo por simulações computacionais¹⁶, concluiu-se que a proteína *spike* do SARS-CoV-2, a mesma proteína que se liga aos receptores ECA2, interage com o TLR4, sugerindo, assim, que esse receptor seria o responsável pelo reconhecimento do sistema imune ao SARS-CoV-2.

O envolvimento do TLR4 na patogênese da aterosclerose é bem conhecido. Diferentes tipos de células presentes na placa aterosclerótica expressam TLR4 e vários ligantes pró-aterogênicos parecem ativar o TLR4. As doenças cardiometabólicas, como obesidade e diabetes, também exprimem na sua fisiopatologia a participação desses receptores, estando os TLR4 envolvidos na lipotoxicidade e disfunção de células beta pancreáticas^{16,42,45}. A hiperexpressão do TLR4 pode ser inclusive geneticamente codificada^{16,42}.

Outro provável mecanismo responsável pela pior evolução da COVID-19 envolve o receptor

ECA2. A redução da atividade da ECA2 pelo SARS-CoV-2 tem implicações nas DCV por potencializarem a desregulação do SRAA e do sistema imune (Figura 1)^{18,43}. Adicionalmente, os receptores de ECA2 e dipeptidil peptidase são enzimas que decompõem a bradicinina, um peptídeo vasoativo. Após a ligação do SARS-CoV-2 ao ECA2, o complexo viral sofre endocitose, e o ECA2 de superfície é inibido. Por conseguinte, ocorre redução do potencial de decomposição das bradicininas^{18,43}. Foi especulado se o excesso de bradicinina poderia complicar a infecção pelo SARS-CoV-2 devido aos efeitos da vasodilatação, do aumento da permeabilidade vascular e da exacerbação do reflexo da tosse.

A ECA1 também degrada a bradicinina, e as drogas que inibem essa enzima [inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)] levam a um aumento na bradicinina tecidual e podem provocar tosse e angioedema em indivíduos hipersensíveis. Entretanto, estudos já publicados mostraram que o uso de medicações que bloqueiam o SRAA, como os IECA e os bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), não causou aumento de mortalidade pela COVID-19, podendo inclusive ser um fator de proteção¹⁸.

A população idosa apresenta maior risco de morte pela COVID-19. O envelhecimento é uma condição associada à inflamação, enquanto o período neonatal está relacionado a uma resposta imune imatura e anti-inflamatória²⁵. Os homens parecem ser mais suscetíveis à forma grave da COVID-19 em relação às mulheres. Diferenças sexuais (genéticas, ambientais e hormonais) refletem em diferenças no sistema imune, levando a respostas variáveis à infecção⁹.

Outra evidência interessante foi demonstrada por uma série de casos com imunodeficiências. A COVID-19 apresentou curso clínico leve em pacientes com agamaglobulinemia sem linfócitos B, enquanto se desenvolveu agressivamente na imunodeficiência comum variável. Esses resultados oferecem mecanismos para possíveis alvos terapêuticos^{12,14,20}.

■ ALTERAÇÕES NA COAGULAÇÃO NA COVID-19

Os estados hiperinflamatórios levam a ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase sanguínea, condições diretamente relacionadas a trombose venosa e arterial⁴⁶⁻⁴⁸. A coagulopatia na infecção grave por COVID-19 é semelhante à coagulopatia induzida pela sepse (SIC, de *sepsis-induced coagulopathy*), caracterizada por coagulação intravascular disseminada (CIVD) e microangiopatia trombótica. Além disso, como os pulmões são prioritariamente afetados na COVID-19, a hipoxemia é um fator de risco para trombose³¹.

A função adequada do pulmão é totalmente dependente de uma membrana alvéolo-capilar íntegra. O vírus

SARS-CoV-2 provoca a SARS. Essa síndrome é a resposta do organismo a uma agressão pulmonar grave que dispara uma série de mecanismos fisiológicos de defesa, culminando em uma forma de autoagressão. Assim, amplifica-se a resposta inflamatória que pode evoluir para a síndrome da resposta inflamatória sistêmica e disfunção de múltiplos órgãos^{5,10,21,34,44}.

Autores também observam na SARS um acúmulo de fibrina insolúvel no espaço alveolar devido à fibrinólise incompleta. Uma hipótese é que o fibrinogênio extravasa do plasma pelo dano alveolar difuso e não é eliminado completamente pela hipofibrinólise. Assim, essa fibrina insolúvel vai contribuir para a fibrose pulmonar e seus desdobramentos negativos⁴⁹⁻⁵¹.

Destaca-se que a microangiopatia trombótica alveolar é uma trombose primária desencadeada na COVID-19 e difere da trombose arterial pulmonar secundária ao tromboembolismo venoso (TEV) clássico. Na embolia pulmonar (EP) clássica, o trombo é na verdade um êmbolo que migra principalmente das veias profundas dos membros inferiores, enquanto na COVID-19, aparentemente, prevalece a trombose primária dos capilares pulmonares³⁴. Até o momento, não há estudos conclusivos sobre a incidência de TEV na COVID-19.

As complicações trombóticas parecem emergir como uma questão importante em pacientes infectados pela COVID-19. Um estudo francês retrospectivo sugere a investigação sistemática para TEV e anticoagulação terapêutica precoce em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) com COVID-19 grave. Do total de 26 pacientes, oito receberam anticoagulação profilática e 18 receberam plena, de acordo com risco de TEV. Desses pacientes, 69% apresentaram TEV, sendo em 100% no grupo da profilaxia e 56% no grupo com anticoagulação plena ($p = 0,03$). Surpreendentemente, percebemos que a incidência de TEV foi alta, mesmo nos plenamente anticoagulados. Além do mais, nessa casuística, foram relatados seis casos de EP⁴⁹.

De acordo com a experiência acumulada nesses 6 meses da doença, as principais alterações observadas na coagulação foram: aumento na geração de trombina, dímero-D, fibrinogênio (inicialmente) e no tempo de protrombina (TP); e redução na fibrinólise e contagem de plaquetas^{3,8,31,48,49}. Desde os relatórios iniciais da China, esses parâmetros anormais de coagulação foram observados na COVID-19. Entre os primeiros 99 pacientes hospitalizados em Wuhan, foi observado que 6% dos pacientes apresentaram elevação do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), 5%, do TP, 36%, do dímero-D, além de aumento em biomarcadores de inflamação, incluindo IL-6, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa. Ocorreu trombocitopenia em 12% dos casos, cinco pacientes tiveram outras coinfeções (uma bacteriana e quatro fúngicas) e quatro pacientes tiveram choque séptico^{9,52,53}.

O dímero-D pode ajudar no reconhecimento precoce de pacientes de maior risco de morte,

alertando para mais cuidado. Dados preliminares mostram que, em pacientes com COVID-19 grave, a terapia anticoagulante parece estar associada a menor mortalidade na subpopulação que atende aos critérios de SIC ou com dímero-D acentuadamente elevado^{31,51}.

A trombocitopenia é relativamente comum em pacientes com COVID-19 e está associada a risco aumentado de mortalidade hospitalar. Quanto menor a contagem de plaquetas, maior a mortalidade. Entretanto, muitos pacientes com COVID-19 grave ainda não apresentam esse achado à admissão em UTI^{25,46,47,51}.

O alargamento do TP também é importante marcador de gravidade. No cenário de trombocitopenia e TP alargado, pode ser útil dosar o fibrinogênio, conforme recomenda a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (SITH) para avaliar a possibilidade de CIVD (DIC em inglês, *disseminated vascular coagulopathy*)⁵¹.

A SITH postulou critérios diagnósticos para a CIVD, bem como desenvolveu e validou critérios para SIC. As alterações da coagulação associadas à SIC, em relação às associadas à CIVD, são menos graves e ocorrem de forma mais precoce⁵¹.

Tang et al. identificaram que 71% dos pacientes que morreram de COVID-19 preenchiam os critérios da SITH para CIVD, enquanto, nos sobreviventes, apenas 0,6% tinham CIVD. Esses pesquisadores também observaram um aumento estatisticamente significativo nos níveis de dímero-D e TP e uma diminuição nos níveis de fibrinogênio em não sobreviventes entre os dias 10 e 14 da doença⁵².

Um estudo retrospectivo chinês sugere que a disfunção endotelial induzida pela COVID-19 seja responsável pela geração de excesso de trombina e deficiência da fibrinólise, que indica um estado hipercoagulável^{9,15}. Nesse escopo, foram estudados 449 indivíduos, sendo a maioria homens (59,7%), com idade média de $65,1 \pm 12,0$ anos e uma ou mais doenças crônicas (60,6%). Desses, 99 (22,0%) receberam anticoagulante por pelo menos 7 dias, dos quais 94 receberam heparina de baixo peso molecular (HBPM), enoxaparina 40-60 mg/dia, e cinco receberam heparina não fracionada (HNF), 10.000-15.000 UI/dia⁹.

Nesse estudo, fatores preditivos de mortalidade foram avaliados comparando sobreviventes e não sobrevivente à COVID-19, com ou sem tratamento com heparina. Não foi encontrada diferença significativa na mortalidade em 28 dias entre usuários e não usuários de heparina (30,3% vs. 29,7%, $p = 0,910$). Entretanto, a anticoagulação com heparina foi associada a menor mortalidade nos pacientes com escore SIC ≥ 4 (40,0% vs. 64,2%, $p = 0,029$), mas não naqueles com escore SIC < 4 (29,0% vs. 22,6%, $p = 0,419$). Nos pacientes com dímero-D elevado, acima de seis vezes o limite superior de normalidade, o uso de heparina reduziu também mortalidade em cerca de 20% (32,8% vs. 52,4%, $p = 0,017$). As complicações hemorrágicas foram raras e geralmente leves⁹.

Esse estudo motivou a criação de um fluxograma para decisão de terapia anticoagulante na COVID-19, segundo critérios de gravidade da doença, escore SIC e/ou valor de dímero-D. O aumento de risco de trombos também pode ser visto nas artérias e não apenas nas veias. De acordo com o vaso acometido, pode haver diferentes manifestações clínicas: acidente vascular encefálico (AVE), isquemia mesentérica, infarto agudo do miocárdio ou oclusão arterial de membros inferiores^{9,51,52}.

Oxley et al. relataram a admissão hospitalar de cinco pacientes com SARS-CoV-2 e AVE grave, em um período de 2 semanas. De acordo com a publicação, esse número corresponde a um significativo aumento de pacientes com menos de 50 anos que apresentaram AVE grave quando comparado aos dados de admissão nos últimos 12 meses. Dentre os pacientes, dois não possuíam fatores de risco ou história pregressa de AVE, um possuía dislipidemia e hipertensão, um foi diagnosticado no serviço com diabetes e o último possuía história de AVE e diabetes⁵⁴.

Corroborando com a hipótese de agressão vascular, alguns casos com características da síndrome do choque tóxico ou doença de Kawasaki foram relatados pela Associação de Pediatras de Cuidados Intensivos do Reino Unido, pela Associação Espanhola de Pediatria e pela Sociedade Italiana de Pediatria⁵⁵. A doença de Kawasaki é uma vasculite de médios vasos e pode ter na COVID-19 seu gatilho. Sua etiologia ainda é desconhecida, mas a epidemiologia e a apresentação clínica sugerem como causa infecção ou resposta imunológica anormal a um patógeno em crianças geneticamente predispostas⁵⁵.

■ TRATAMENTO

Em consonância com a fisiopatologia que foi estudada nos tópicos anteriores e respeitando o escopo proposto para o presente artigo, abordaremos as propostas de tratamento na tentativa de melhor resolatividade das formas graves da doença. Até o momento, não existe tratamento específico que seja comprovadamente eficaz para a COVID-19. A estratégia terapêutica tem se baseado no reconhecimento precoce das complicações e no suporte otimizado para aliviar os sintomas.

Numa consulta realizada em 25 de junho de 2020 no clinicaltrials.gov com os descritores “*Covid and treatment*”, encontramos 1.563 estudos registrados, sendo 366 de fases III e IV. Vários tratamentos antivirais e imunomoduladores estão sendo testados em vários estágios da COVID-19 e serão publicados nos próximos meses. Até que uma vacina esteja disponível, precisamos cada vez mais compreender o que leva alguns pacientes a evoluírem tão mal para, assim, evitar o desfecho fatal através de medidas e tratamentos disponíveis.

Diante da necessidade urgente de se encontrar tratamentos eficazes para a COVID-19 por meio de estudos controlados e randomizados, certos agentes estão sendo usados em diferentes países com base em evidências *in vitro*. Também estão sendo realizadas extrapolações de resultados em outras doenças virais ou ainda sendo feitos tratamentos baseados em estudos observacionais e pequenos ensaios clínicos. Na Figura 2, organizamos as estratégias de tratamento de acordo com a fase da doença.

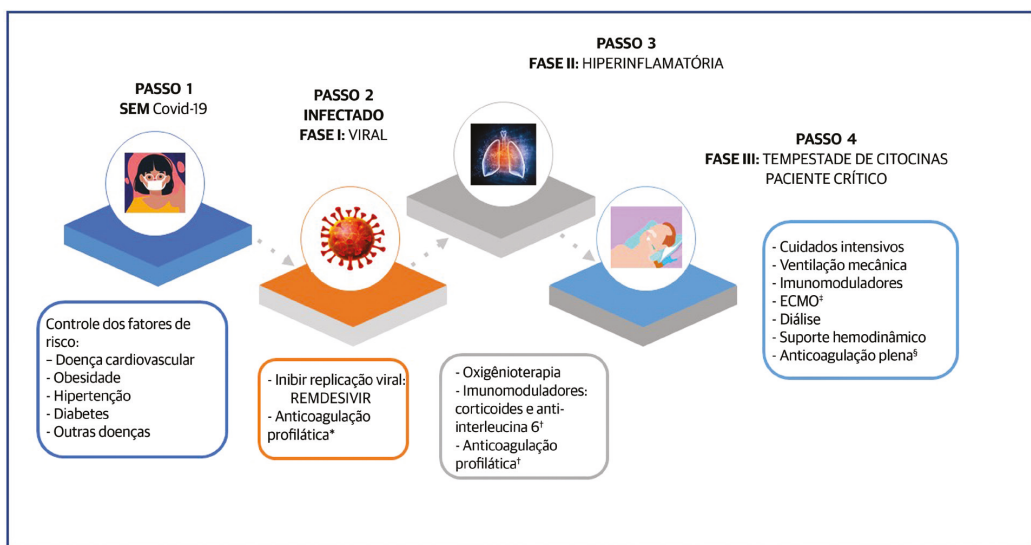


Figura 2. Estratégias de tratamento da COVID-19 de acordo com a fase clínica da doença. *Estudos em andamento; †Ajuste da dose pelo peso e clearance de creatinina (ClCr); ‡ECMO (circulação por membrana extracorpórea); §Quando forte suspeita clínica de tromboembolismo venoso ou confirmação de embolia pulmonar ou trombose venosa profunda proximal (ajuste ao peso e ClCr).

Entre os fatores de risco relacionados à evolução desfavorável da doença, podemos dividi-los em não modificáveis e modificáveis. Sexo masculino e idade avançada são fatores não modificáveis. Entretanto, as pessoas mais idosas devem ser prioritariamente isoladas, principalmente se apresentam doenças inflamatórias crônicas²⁵. Os tabagistas ativos também inspiram mais cuidado, visto que o pulmão é o órgão onde se iniciam as complicações da doença a partir da fase II, além de ser um importante fator de risco para aterosclerose¹.

Os pacientes com DCV, síndrome metabólica e seus principais componentes (obesidade, diabetes e hipertensão) merecem muita atenção²⁴. O controle terapêutico desses fatores parece uma medida fundamental como forma de deixar o endotélio menos reativo e, assim, menos vulnerável à COVID-19⁴⁰. A otimização do tratamento medicamentoso com o uso de hipoglicemiantes, anti-hipertensivos, hipolipemiantes (principalmente as estatinas) e antiagregantes plaquetários [como o ácido acetil salicílico (AAS)] poderia ajudar a estabilizar o endotélio na tentativa de deixá-lo menos reativo.

As drogas como IECA e BRA ajudam a equilibrar o SRAA. Como discutido anteriormente, esse sistema parece estar mais desregulado na COVID-19. Além do mais, estudos observacionais em pacientes hospitalizados com COVID-19 têm sugerido menor risco de morte nos pacientes em uso dessas medicações, especialmente IECA¹⁸.

Uma vez infectado com o SARS-CoV-2, o primeiro passo seria o uso precoce de drogas que possam impedir a replicação e favorecer o clareamento viral. Ainda não temos a droga ideal, mas estão em andamento no mundo inteiro estudos com antimaláricos, antivirais, antibacterianos e antiparasitários. Há relatos não publicados de sucesso com a abordagem de *hit early and hit hard* (ataque precocemente e ataque intensamente). Essa hipótese está sendo testada em ensaios clínicos multicêntricos em âmbito nacional e em outros países com algumas dessas classes de drogas^{56,57}.

Diante de uma pandemia, as condutas vão sendo readequadas de acordo com a evolução do conhecimento e muito do que já é rotina no tratamento de pacientes graves está sendo aplicado no tratamento da COVID-19. As principais complicações da COVID-19 são SARS, SIC, TEV e CIVD. Todas elas são bem conhecidas na sepse e na COVID-19 parecem ser consequência da resposta inflamatória desregulada.

A SARS seria a primeira grande complicação e existem protocolos específicos de tratamento^{4,7}. Medidas como suplementação de oxigênio, suporte em UTI e ventilação mecânica são fundamentais.

Ainda na fase hiperinflamatória, as drogas que inibam ou reduzam os efeitos das citocinas pró-inflamatórias parecem muito pertinentes. Os inibidores de IL-6, assim como glicocorticoides, poderiam evitar ou amenizar a tempestade de citocinas. Novas medicações moduladoras da resposta inflamatória são fundamentais nessa fase para evitar a inflamação excessiva, que agride intensamente o endotélio e diversos órgãos, podendo culminar com falência de múltiplos órgãos até a morte⁵⁸.

Estudos mostram maior risco de trombose venosa profunda (TVP) e EP em pacientes em pacientes hospitalizados com COVID-19⁴⁹, sendo importante acompanhar esses pacientes com escore clínico para TVP e EP⁵⁹. Em relação ao TEV, os estudos indicam que pacientes hospitalizados devem receber trombotrófica farmacológica com HBPM ou fondaparinux (preferencialmente com HNF), a menos que o risco de sangramento exceda o risco de trombose^{31,47,51}.

O ajuste de dose da heparina para obesidade e para pacientes com insuficiência renal é recomendado (Tabela 1)^{25,51}. Não temos ainda estudos que possam embasar o uso de anticoagulantes em pacientes sem necessidade clínica de hospitalização pela COVID-19, bem como o uso de doses intermediárias de anticoagulação, sem que ao menos exista uma forte suspeição de TEV. Pesquisas estão em andamento para o uso de anticoagulantes nas diferentes fases da COVID-19. A sugestão da manutenção da profilaxia após a alta hospitalar é uma tendência devido ao estado de hipercoagulação desencadeado pela doença^{50,60-62}.

O risco de sangramento em pacientes anticoagulados existe, sobretudo à medida que a doença agrava. O padrão de CIVD na COVID-19 é inicialmente trombótico, mas pode evoluir para hemorrágico com a progressão da doença. É muito importante o acompanhamento da contagem de plaquetas e do nível sérico de fibrinogênio, como também a aplicação dos escores de risco de sangramento tipo IMPROVE (*International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*). Pacientes com escore IMPROVE < 7 apresentam baixo risco de sangramento e devem seguir com a profilaxia farmacológica. Nos casos de escore > 7, existe alto risco de sangramento, sendo indicada a profilaxia mecânica⁶³.

Em relação ao tratamento da COVID-19, a estratégia terapêutica tem se baseado no reconhecimento precoce das complicações e no suporte otimizado para aliviar os sintomas. Até o momento, não existe tratamento específico que seja comprovadamente eficaz para a COVID-19. Na Figura 2, seguem as principais recomendações terapêuticas de acordo com as fases clínicas da COVID-19.

Tabela 1. Sumário adaptado do consenso de recomendações de terapia antitrombótica durante a pandemia da COVID-19.

Fases da COVID-19	Terapia antitrombótica
AMBULATORIAIS FASE I	<ul style="list-style-type: none"> · Estimular deambulação; · Avaliar risco de TEV <i>versus</i> risco hemorrágico; · Considerar profilaxia farmacológica se alto risco trombótico SEM alto risco hemorrágico; · Pacientes em uso de terapia antitrombótica: manter tratamento; · Pacientes usuários de antivitamina K sem controle adequado: sugerir transição para anticoagulante oral direto ou enoxaparina.
HOSPITALIZADOS FASE II e III SEM CIVD	<ul style="list-style-type: none"> · Avaliar risco de TEV <i>versus</i> risco hemorrágico; · Iniciar HBPM dose profilática - Enoxaparina 40 mg via subcutânea 1 vez ao dia* (se contraindicada, usar profilaxia mecânica).
HOSPITALIZADOS FASE III COM CIVD	<ul style="list-style-type: none"> · Profilaxia farmacológica se risco de sangramento ausente; · Sem recomendação de doses intermediárias ou plenas de HBPM ou de HNF de rotina; · Usuários de anticoagulação plena: manter tratamento. Considerar redução de dose de acordo com risco de sangramento; · Usuários de dupla antiagregação plaquetária: avaliar risco/benefício individualizado de suspensão ou manutenção. Se plaquetas > 50.000, manter a terapia dupla; plaquetas entre 25.000 e 50.000, deixar um único antiplaquetário; plaquetas < 25.000, suspender antiagregação; · Pós-hospitalização: avaliar risco de TEV e considerar profilaxia farmacológica por até 45 dias. Estimular atividade física e deambulação.

*Evitar enoxaparina se clearance de creatinina < 30 mL/min; optar por HNF 5.000 UI 2 ou 3 vezes/dia. CIVD = coagulação intravascular disseminada; HBPM = heparina de baixo peso molecular; HNF = heparina não fracionada; TEV = tromboembolismo venoso.

CONCLUSÕES

A imunopatologia da COVID-19 parece compartilhar o mesmo receptor TLR4 das DCV e síndrome metabólica. Talvez a ativação inapropriada desse receptor seja o fator responsável pela resposta imune exacerbada ao SARS-CoV-2 evidenciada em pacientes com a forma grave da doença.

Em resumo, enquanto aguardamos a vacina, talvez o melhor tratamento para a COVID-19 seja aquele que englobe terapias que melhoram as condições cardiovasculares e metabólicas dos pacientes, além de medicações que reduzam a replicação viral, a hiperinflamação e o risco de trombose.

REFERÊNCIAS

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>. PMID:32167524.
2. Wang C, Xie J, Zhao L, et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine.* 2020;57:102833. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102833>. PMID:32574956.
3. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>. PMID:32305883.
4. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;NEJMcp2009249. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp2009249>. PMID:32329974.
5. Swirski FK. Inflammation and CVD in 2017: from clonal haematopoiesis to the CANTOS trial. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(2):79-80. <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2017.208>. PMID:29263444.
6. Brasil. Coronavírus COVID-2019: diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
7. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-87. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>. PMID:32222812.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. PMID:32109013.
9. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>. PMID:32220112.
10. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>. PMID:32346093.
11. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>. PMID:32251768.
12. Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):211-213.e4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.013>. PMID:32333914.

13. Panda SK, Colonna M. Innate lymphoid cells in mucosal immunity. *Front Immunol.* 2019;10:861. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00861>. PMID:31134050.
14. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0). PMID:32192578.
15. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). PMID:32171076.
16. Choudhury A, Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J Med Virol.* 2020;92(10):2105-13. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25987>. PMID:32383269.
17. Saghazadeh A, Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus: a perspective. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(5):465-70. <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2020.1750954>. PMID:32237901.
18. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671-81. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>. PMID:32302265.
19. Marques RE, Marques PE, Guabiraba R, Teixeira MM. Exploring the homeostatic and sensory roles of the immune system. *Front Immunol.* 2016;7:125. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00125>. PMID:27065209.
20. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>. PMID:32251717.
21. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *TURKISH J Med Sci.* 2020;50(S1-1):620-32. <http://dx.doi.org/10.3906/sag-2004-168>.
22. Wan W, Murphy PM. Regulation of atherogenesis by chemokines and chemokine receptors. *Arch Immunol Ther Exp.* 2013;61(1):1-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-012-0202-1>. PMID:23224338.
23. Kim AGR. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): management in hospitalized adult [Internet]. 2020 [citado 2020 maio 10]. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-COVID-19-management-in-hospitalized-adults>
24. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1966>. PMID:32444366.
25. Beehing NJ, Fletcher Tom EFR. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practice.* 2020.
26. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613-20. <http://dx.doi.org/10.1002/art.38690>. PMID:24782338.
27. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>. PMID:26892962.
28. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):247-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>. PMID:32247212.
29. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Torres A, González-Rivera M, Kelvin DJ. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):e132-3. <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaa140>. PMID:32420587.
30. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-32. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>. PMID:32651579.
31. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-40. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020060000>. PMID:32339221.
32. Pintão MCTFR. Coagulação intravascular disseminada. *Medicina.* 2001;34:282-91.
33. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5). PMID:32325026.
34. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>. PMID:32437596.
35. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5). PMID:32526193.
36. Godoi ETAM, Brandt CT, Lacerda HR, et al. Intima-media thickness in the carotid and femoral arteries for detection of arteriosclerosis in human immunodeficiency virus-positive individuals. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(1):3-11. PMID:28146208.
37. Costa IBSS, Bittar CS, Rizk SI, et al. O coração e a COVID-19: o que o cardiologista precisa saber. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):805-16. <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20200279>. PMID:32401847.
38. Corrêa-Camacho CR, Dias-Melicio LASA. Atherosclerosis, anti-inflammatory response. *Arq Ciênc Saúde.* 2007;14(1):41-8.
39. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res.* 2018;123(10):1118-20. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313816>. PMID:30359201.
40. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>. PMID:32320003.
41. Abbas A, Lichtman A, Pillai S, Baker D, Baker A. *Imunologia celular e molecular.* 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p. 27-99, p. 138-209, p. 439-469.
42. Eguchi K, Manabe I. Toll-Like receptor, lipotoxicity and chronic inflammation: the pathological link between obesity and cardiometabolic disease. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(7):629-39. <http://dx.doi.org/10.5551/jat.22533>. PMID:24695021.
43. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>. PMID:9887164.
44. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>. PMID:28845751.
45. Ferraz EG, Silveira BBSJ. Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune. *Rev Gaucha Odontol.* 2011;59(3):483-90.
46. Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(Suppl 1):19-20. <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13230>. PMID:32311843.
47. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic

- therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>. PMID:32311448.
48. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-7. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16727>. PMID:32304577.
49. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743-6. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14869>. PMID:32320517.
50. Klok FA, Kruij MJHA, Van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>. PMID:32291094.
51. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14810>. PMID:32338827.
52. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14768>. PMID:32073213.
53. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1469-72. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14848>. PMID:32302435.
54. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2009787>. PMID:32343504.
55. Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics.* 2020;75:e1894. <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2020/e1894>. PMID:32321116.
56. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-36. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>. PMID:32275812.
57. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med.* 2020. PMID:32678530.
58. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>.
59. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna J. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol.* 2001;38(2, Suppl 5):12-9. <http://dx.doi.org/10.1053/shem.2001.25184>. PMID:11449339.
60. Orsi FA, De Paula EV, Santos FO, et al. Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. *Hem. Hematol Transfus Cell Ther.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.001>. PMID:32565232.
61. Ramacciotti E, Macedo AS, Biagioni RB, et al. Evidence-based practical guidance for the antithrombotic management in patients with coronavirus disease (COVID-19) in 2020. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620936350. PMID:32649232.
62. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with COVID-19. *Chest [revista eletrônica].* 2020 [citado 2020 maio 10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369220316251>
63. Decousus H, Tapson VF, Bergmann J-F, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest.* 2011;139(1):69-79. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-3081>. PMID:20453069.

Correspondência

Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi
Rua Marquês de Tamandaré, 162/1402
CEP 52061-170 - Recife (PE), Brasil
Tel: (81) 99128-8887
E-mail: godoiemmanuelle@hotmail.com

Informações sobre os autores

SCSB - Professora, Departamento de Medicina Clínica, Pós-graduação em Cirurgia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Especialista em Medicina Nuclear; Titulada, Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN); Especialista em Cardiologia; Titulada, Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); Especialista em Patologias Cardiovasculares, Université Toulouse III Paul Sabatier; Doutora em Cardiologia, Universidade de São Paulo (USP).
ETAMG - Professora Associada; Vice-chefe, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Membro titular, Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculare (SBACV); Membro, Diretoria, SBACV-PE; Responsável, Comissão de Métodos Diagnósticos Não-invasivos e da Pós-graduação em Cirurgia, UFPE; Especialista em Angiologia e Ecografia Vasculare, SBACV, Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) e Université Toulouse III Paul Sabatier; Pós-doutorado, UFPE.
JOXR - Discente de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Aluna da iniciação científica, UFPE.
LMMMPM - Especialista em Hematologia e Hemoterapia, Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH); Certificado na Área de Transplante de Medula Óssea, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO); Doutorado em Ciências, Universidade de São Paulo (USP); Atualmente Diretora Técnica do Serviço de Hematologia de São José dos Campos.
ESCS - Professor Associado IV; Coordenador, Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Supervisor da Residência Médica em Alergia e Imunologia Clínica, Hospital das Clínicas, UFPE.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: SCSB, ETAMG, ESCS
Análise e interpretação dos dados: SCSB, ETAMG, JOXR, LMMMPM, ESCS
Coleta de dados: SCSB, ETAMG, JOXR, LMMMPM, ESCS
Redação do artigo: SCSB, ETAMG, JOXR, LMMMPM, ESCS
Revisão crítica do texto: SCSB, ETAMG, ESCS
Aprovação final do artigo*: SCSB, ETAMG, JOXR, LMMMPM, ESCS
Análise estatística: N/A.
Responsabilidade geral pelo estudo: SCSB, ETAMG, ESCS

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao *J Vasc Bras.*