



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO
CURSO DE BACHALERADO EM BIOMEDICINA**

**ANDRÉ MOREIRA DE ARAÚJO
LUAN CÁSSIO ALENCAR PEREIRA**

**PATOGENIA DO SARS-CoV-2 NO SANGUE E UTILIZAÇÃO DE PLASMA
CONVASLESCENTE COMO ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

PARNAÍBA

2021

**ANDRÉ MOREIRA DE ARAÚJO
LUAN CÁSSIO ALENCAR PEREIRA**

**PATOGENIA DO SARS-CoV-2 NO SANGUE E UTILIZAÇÃO DE PLASMA
CONVASLESCENTE COMO ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada como exigência para obtenção do grau de bacharelado em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

PARNAÍBA

2021

ANDRÉ MOREIRA DE ARAÚJO
LUAN CÁSSIO ALENCAR PEREIRA

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

A663e Araújo, André Moreira de
Patogenia do SARS-COV-2 no sangue e utilização de plasma
convalescente como estratégia de tratamento: uma revisão de
literatura [recurso eletrônico] / André Moreira de Araújo, Luan
Cássio Alencar Pereira. – 2021.
1 Arquivo em PDF.

Monografia (Bacharelado em Biomedicina) - Universidade
Federal do Delta do Parnaíba, 2021.
Orientação: Prof. Dr. Jhones do Nascimento Dias.

1. COVID-19. 2. Coagulopatias. 3. Plasma. I. Título.

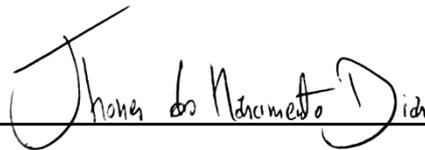
CDD 616.4

ANDRÉ MOREIRA DE ARAÚJO
LUAN CÁSSIO ALENCAR PEREIRA

**PATOGENIA DO SARS-CoV-2 NO SANGUE E UTILIZAÇÃO DE PLASMA
CONVASLESCENTE COMO ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada como exigência para obtenção do grau de bacharelado em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Jhones do Nascimento Dias

Universidade Federal do Delta do Parnaíba (Orientador)



Profa. Dra. Fabiana Brandão

Universidade de Brasília (Avaliadora)



Prof. Dr. Paulo Henrique de Holanda Veloso Júnior
(Avaliador)

Dedico este trabalho aos meus familiares que me apoiaram a chegar até aqui neste tão esperado momento, sobretudo, a Maria Ruzza Barberino.

André Moreira de Araújo

Dedico este trabalho à minha família, em especial à minha amada mãe, Elice Lopes Alencar, e ao meu amado pai, Walter Pereira, pelo incondicional e assíduo apoio durante toda a minha jornada escolar e acadêmica.

Luan Cássio Alencar Pereira

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente ao professor e orientador Drº Jhones do Nascimento Dias por sua disponibilidade em auxiliar na realização deste trabalho assim, como, a universidade e colegas pela troca de conhecimento e dedicação durante todo o meu período de formação. Ademais, também gostaria de deixar meus agradecimentos ao meu parceiro de trabalho Luan Cássio Alencar Pereira por todos os esforços possíveis prestados no engrandecimento deste labor.

André Moreira de Araújo

Agradeço primeiramente a minha família, especialmente aos meus pais, por todo o incentivo e apoio em minha jornada acadêmica. Agradeço a todos os professores do curso de Biomedicina da UFdPar, pelo esforço para transmitir conhecimento e nos preparar para a profissão. Especial agradecimento ao Profº Drº Jhones do Nascimento Dias pela orientação e paciência durante a confecção deste trabalho. Agradeço ao colega de curso e amigo André Moreira de Araújo pela parceria e cooperação nesta monografia. E, por fim, agradeço a instituição UFdPar por nos proporcionar um ambiente propício ao estudo.

Luan Cássio Alencar Pereira

RESUMO

No ano de 2020 o mundo foi surpreendido com a emergência de um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. Pertencente à mesma família dos já conhecidos SARS-CoV e MERS-CoV, ele se alastrou pelo mundo provocando número expressivo de mortes e sobrecarregando sistemas de saúde. Dentre as principais complicações observadas em pacientes graves encontram-se as coagulopatias, que são desequilíbrios nos mecanismos de coagulação sanguínea. Nesse contexto, além da necessidade de vacinas, também houve demanda para o desenvolvimento de estratégias de tratamento para os infectados, especialmente os gravemente acometidos. Uma dessas estratégias consiste no uso de plasma convalescente, que é o plasma rico em anticorpos proveniente de um indivíduo que se recuperou da doença. Apesar do avanço da vacinação na população atualmente, o uso de plasma convalescente pode ser uma via alternativa ao combate da doença. Essa estratégia poderá ser usada não apenas para Sars-Cov-2, mas também para outras doenças de origem viral enquanto vacinas ou outros mecanismos mais eficientes ainda não estejam disponíveis

Palavras chave: COVID-19; coagulopatias; plasma.

ABSTRACT

In 2020 the world was surprised by the emergence of a new coronavirus, SARS-CoV-2. Belonging to the same lineage as the already known SARS-CoV and MERS-CoV, it has spread across the world causing a significant number of deaths and overloading health systems. Among the main complications observed in critically ill patients are coagulopathies, which are imbalances in blood coagulation mechanisms. In this context, in addition to the need for vaccines, there was also a demand for the development of treatment strategies for those infected, especially those severely affected. One of these strategies is the use of convalescent plasma, which is plasma rich in antibodies from an individual who has recovered from the disease. Despite the advance of vaccination in the population, the use of convalescent plasma can be an alternative way to fight the disease. This strategy could be used not only for Sars-Cov-2, but also for other viral diseases while vaccines or other more efficient mechanisms are not yet available.

Keywords: COVID-19; coagulopathies; plasma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Esquematização do vírion Sars-Cov-2	16
Figura 2: Modelo de infecção pelo SARS-CoV2 Via ACE2	18
Figura 3: Representação do processo normal de coagulação.....	24
Figura 4: Exemplificação de tromboembolismo causado pelo vírus SARS-CoV-2	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Esquematização da taxonomia dos coronavírus, destacando o SARS-CoV-2	15
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

DS – proteína *spike*

M – proteína de membrana

E – proteína do envelope

N – proteína do nucleocapsídeo

nsp – proteínas não estruturais

ACE2 – enzima conversora de angiotensina 2

CIV – coagulação intravascular disseminada

TARV – terapia antirretroviral

EBV – vírus Epstein Barr

DSS – Síndrome do choque hemorrágico da dengue

DHF- Febre hemorrágica da Dengue

TTPA- tempo de tromboplastina parcial

TEV- Tromboembolismo Venoso

IgG- Imunoglobulina G

SARS- Síndrome respiratória aguda grave

RBD- domínio de ligação ao receptor

S-NTD- domínio do tipo galectina N-terminal

OMS- Organização Mundial da Saúde

SarsCov-2- Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

MERS- Síndrome respiratória do Oriente Médio

HBV- Vírus da hepatite B

PT- protrombina

Fib- Fibrinogênio

FT- Fator Tecidual

EBOV- EbolaVírus

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1. SARS-CoV-2	14
2.2. Família Coronaviridae	14
2.3. Morfologia e estrutura viral.....	16
2.4. Patogênese	17
2.5. Disseminação.....	19
2.6. Complicações clínicas.....	21
2.7. Coagulação Sanguínea.....	23
2.8. Distúrbios da Coagulação	25
2.9. Coagulopatias Provocadas Por Vírus.....	26
2.10. Papel do Sars-Cov-2 na Coagulação.....	27
2.11. Plasma sanguíneo	29
2.12. Plasma convalescente no tratamento de doenças virais	30
2.13. Plasma convalescente no tratamento da COVID-19.....	31
2.14. Limitações da terapia convalescente	32
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

No fim de 2019, na província de Hubei, China, surgiu uma pneumonia viral que, em menos de 6 meses, atingiria praticamente todos os continentes, ceifando milhares de vidas e atingindo o status epidemiológico de pandemia. (VELAVAN; MEYER, 2020).

Em janeiro de 2020 um instituto de pesquisa científica na China anunciou que a pneumonia viral estava sendo causada por um novo coronavírus, o SARS-COV-2. A doença foi posteriormente chamada de COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (ALSHARIF; QURASHI, 2021).

A taxa de mortalidade da COVID-19 é menor do que em outras doenças causadas por coronavírus, como a síndrome respiratória severa aguda (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Entretanto, a COVID-19 é altamente transmissível e se espalha rapidamente, principalmente pelo fato de ser transmitida por meio de aerossóis (CHEN; GUO; WANG; LUO *et al.*, 2020).

A maioria dos pacientes acometidos pela doença não desenvolve complicações. Contudo, a infecção tem o potencial de se agravar, especialmente em idosos e em pessoas portadoras de doenças subjacentes, como condições crônicas de natureza cardiovascular ou pulmonar (WILLIAM; DAVID; NICHOLAS, 2020).

Dentre as complicações mais graves da COVID-19 estão as síndromes tromboembólicas. O dímero D, que é um indicador de trombose venosa profunda, tem sido frequentemente citado como um biomarcador associado com a severidade da doença, sendo também preditor de um prognóstico ruim (TANG; LI; WANG; SUN, 2020).

Dentre os diversos esquemas medicamentosos testados, poucos mostraram alguma eficácia. Por conta dessa escassez de tratamentos, formas clássicas e históricas de intervenção ressurgiram como opções para o controle da doença. Esse é o caso do plasma convalescente, uma estratégia de imunização passiva que tem sido usada na prevenção e no controle de doenças infecciosas desde o início do século XX (ROJAS; RODRIGUEZ; MONSALVE; ACOSTA-AMPUDIA *et al.*, 2020).

Em decorrência da gravidade da pandemia, a comunidade científica concentrou esforços em produzir informações sobre o vírus emergente, lançando mais de 125.000 artigos científicos relacionados à COVID-19 em 10 meses após o primeiro caso confirmado (FRASER; BRIERLEY; DEY; POLKA *et al.*, 2021). Tais estudos consistiam basicamente em observações clínicas, achados baseados em autópsia, extrapolações de estudos *in vitro* e *ex vivo* e modelagem dinâmica. O que se possibilitou com esses estudos foi um melhor entendimento dos processos de disseminação, infecção e surgimento dos sintomas, assim como o seu possível agravamento (BECKER, 2020).

O presente trabalho trás as principais temáticas estudadas a respeito das complicações causadas pelo SARS-Cov-2, centrando-se em duas esferas que se correlacionam: os danos que o vírus provoca no sangue, e a utilização do plasma convalescente para o tratamento da doença.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus conhecido por infectar humanos, sendo associado a sintomas severos em boa parte dos hospedeiros, assim como os betacoronavírus SARS-CoV-2 e Mers-CoV. Em contrapartida, as espécies HKU1, NL63, OC43 e 229E são geralmente associadas a sintomas leves (ANDERSEN; RAMBAUT; LIPKIN; HOLMES *et al.*, 2020).

Durante o início da epidemia de COVID-19 em Wuhan, cientistas sequenciaram o RNA viral a partir de amostras de cinco pacientes, evidenciando que o SARS-CoV-2 possuía um genoma 79% similar ao do SARS-CoV, o causador do surto de Sars em 2002 (WANG; ZHAO; GAO; GAO *et al.*, 2020). Além disso, os dois betacoronavírus compartilham diversas fases de leitura aberta (Open Reading Frames) com funções semelhantes nas duas espécies (ZHANG; HOLMES, 2020).

A maioria das proteínas codificadas pelo genoma do SARS-CoV-2 tem tamanhos similares às proteínas correspondentes no SARS-CoV. Além disso, nos quatro genes estruturais, as duas espécies apresentam mais de 90% de correspondência em relação aos aminoácidos gerados (HU; GUO; ZHOU; SHI, 2021).

Em comparações entre o SARS-CoV-2 e diversos outros betacoronavírus, cientistas também detectaram semelhanças com a espécie BatCov RaTG13, com 96% de correspondência genômica. Esse estudo sugere que o SARS-CoV-2 tenha evoluído naturalmente a partir do BatCov RaTG13 (WANG; ZHAO; GAO; GAO *et al.*, 2020).

2.2. Família Coronaviridae

A classificação dos coronavírus sofreu mudanças recentes de acordo com a Comitê Internacional de Taxonomia dos Vírus (ICTV), tendo sido adicionados os táxons de reino, filo, classe e ordem (HUSSEIN; HASSAN; CHINO; FEBBRAIO, 2020).

Integrante do reino *Riboviria* e da ordem *Nidovirales*, a família *Coronaviridae* compreende um grupo de vírus que infectam vertebrados. São partículas envelopadas com 100nm de diâmetro em média, contendo uma fita simples de RNA infeccioso (SIDDELL; ANDERSON; CAVANAGH; FUJIWARA *et al.*, 1983).

A classificação atual dos coronavírus reconhece 39 espécies, 27 subgêneros, 5 gêneros e 2 subfamílias pertencentes à família *Coronaviridae* (CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF, 2020).

O vírus SARS-CoV-2 integra a subfamília *Orthocoronavirinae*. Com base em relações filogenéticas e estruturas genômicas, essa subfamília é dividida em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*, sendo o SARS-CoV-2 um betacoronavírus (CUI; LI; SHI, 2019). A tabela 1 mostra a classificação taxonômica do SARS-CoV-2.

Tabela 1: Esquematização da taxonomia dos coronavírus, destacando o SARS-CoV-2

Categoria	Coronavírus
Reino	<i>Riboviria</i>
Ordem	<i>Nidovirales</i>
Subordem	<i>Coronavirinae</i>
Família	<i>Coronaviridae</i>
Subfamília	<i>Orthocoronavirinae</i>
Gênero	<i>Betacoronavirus</i>
Subgênero	<i>Sarbecovirus</i>
Espécies	Coronavírus relacionados à Síndrome Respiratória Aguda Grave
Indivíduo	SARS-CoV-2

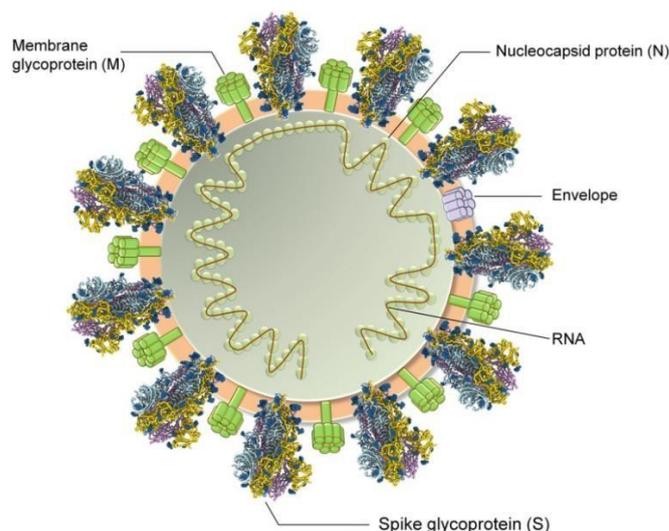
Fonte: CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF (2020)

2.3. Morfologia e estrutura viral

O vírion SARS-CoV-2, assim como os demais betacoronavírus, aparece como uma partícula aproximadamente esférica com diâmetro médio de 100nm. Possui também um denso plasma circundado por uma camada bilipídica, da qual emergem as espículas virais (S) (KE; OTON; QU; CORTESE *et al.*, 2020).

O RNA do Sars-CoV-2 consiste em uma fita simples de sentido positivo com aproximadamente 26-32kb (YADAV; POTDAR; CHOUDHARY; NYAYANIT *et al.*, 2020). Esse RNA codifica 29 proteínas, sendo que 4 são estruturais: a proteína spike (S), a de membrana (M), a do envelope (E) e a do nucleocapsídeo (YAO; SONG; CHEN; WU *et al.*, 2020). A figura 1 mostra uma esquematização da estrutura do vírion SARS-CoV-2, destacando as proteínas estruturais e o material genético.

Figura 1: Esquematização do vírion Sars-Cov-2



Fonte: KUMAR; NYODU; MAURYA e SAXENA (2020)

A proteína spike (espículas) é a responsável pelo primeiro contato do vírus com a célula do hospedeiro. Ela possui duas subunidades principais: S1 e S2. S1 desempenha as funções de reconhecimento e ancoragem no receptor celular, enquanto S2 media a fusão entre as membranas do vírus e da célula (ARYA; KUMARI; PANDEY; MISTRY *et al.*, 2021).

A subunidade S1 possui dois domínios estruturais bem definidos: o domínio de ligação ao receptor (RBD) e o domínio do tipo galectina N-terminal

(S-NTD). A estrutura cristalina do RBD realiza a ligação com o receptor humano ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2 (WALLS; PARK; TORTORICI; WALL *et al.*, 2020).

A proteína de membrana M é uma glicoproteína transmembrana com 222 aminoácidos de extensão, sendo a mais abundante proteína estrutural. Possui 3 domínios bem definidos: um ectodomínio N-terminal, três hélices transmembrana e um endodomínio C-terminal (ARYA; KUMARI; PANDEY; MISTRY *et al.*, 2021). A exemplo de outras proteínas estruturais, M interage consigo mesma (interação homotípica). Essa interação é essencial para induzir a dobra da membrana, o que facilita a entrada de novas partículas virais (UJIKE; TAGUCHI, 2015).

Com 75 aminoácidos de extensão, a proteína E é a menor dentre as proteínas estruturais e participa dos processos de montagem e brotamento viral. Na célula hospedeira, ela se aloja no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi (MITTAL; MANJUNATH; RANJAN; KAUSHIK *et al.*, 2020). Já a proteína N é a única que se liga ao RNA, além de também estar envolvida na montagem e no brotamento (MALIK, 2020).

As demais proteínas que compõem o vírion são não-estruturais (nsp), e desempenham funções regulatórias, tais como a mediação do processamento e replicação do RNA (nsp1); separação da proteína traduzida (nsp3) e contensão da RNA polimerase dependente de RNA (nsp12) (WANG; ZHAO; GAO; GAO *et al.*, 2020).

2.4. Patogênese

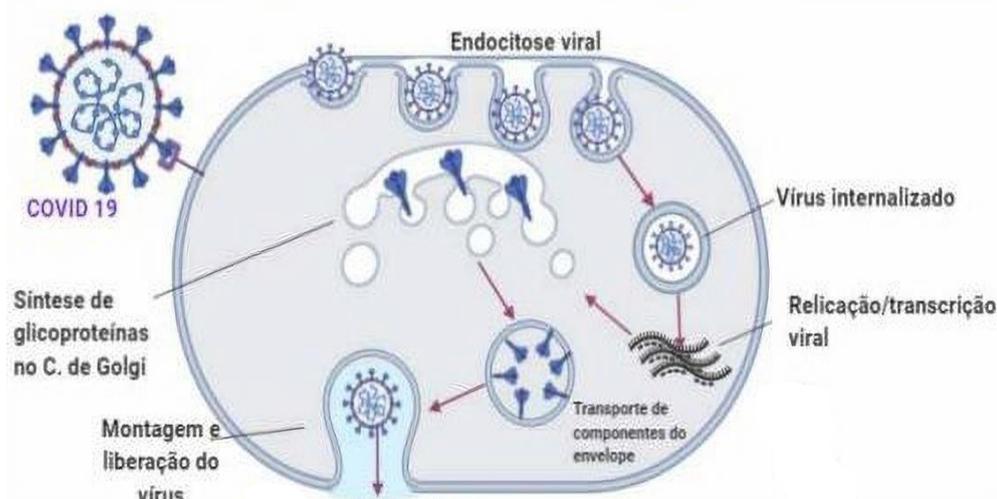
A pandemia de COVID-19 tem sido de dificultoso controle, assim como a implementação de novas metodologias para frear o aumento de sua letalidade, que tem levado a milhares de mortes diariamente (KUMAR; PRASOON; SEKHAWAT; PAREEK *et al.*, 2021).

Existem variadas formas de acometimento e desenvolvimento da doença, porém, é de consenso quase geral que a desregulação causada no sistema imunológico sem dúvidas desempenha um papel determinante na patogenia (KISELEVSKIY; SHUBINA; CHIKILEVA; SITDIKOVA *et al.*, 2020).

O início da infecção ocorre por meio da ligação da proteína de superfície do viral ao receptor celular ACE2. (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Pelo que se pode presumir, essa interação se dá através da clivagem da proteína endotelial TMPRSS2 que compete com a metaloproteínase ADAM17 para o processamento da ACE2. Assim, quando há essa clivagem se nota uma entrada impulsionada do vírus (HEURICH; HOFMANN-WINKLER; GIERER; LIEPOLD *et al.*, 2014). A proteína ACE2 também serve como receptor para o SARS-CoV-1 e para um vírus de resfriado comum em humanos, o Cov NL63 (KUMAR; PRASOON; SEKHAWAT; PAREEK *et al.*, 2021).

Figura 2: Modelo de infecção pelo SARS-CoV2 Via ACE2

Figura 1 – Ciclo do Coronavírus Sars-CoV-2 (Covid-19)



Fonte: Kramer, 2020

Ao se estabelecer nas células epiteliais do trato respiratório, o vírus inicia sua replicação e migra pelas vias aéreas em direção aos pulmões, infectando células alveolares. A rápida multiplicação viral nas células pulmonares pode desencadear uma produção exacerbada de citocinas, resultando em uma síndrome respiratória aguda, que pode evoluir para insuficiência respiratória (HU; GUO; ZHOU; SHI, 2021).

A causa desta síndrome respiratória se dá justamente pelo fato de que o SARS-CoV-2 induz extremas e prolongadas respostas de citocinas/quimosinas, fenômeno conhecido como de “tempestade de citocinas” que, por sua vez,

possuem a capacidade de promover a morte de células principalmente a nível alveolar, promovendo um acúmulo de células mortas e muco que dificultará as trocas gasosas, caracterizando as sintomatologias (ROWLEY; SHULMAN; ARDITI, 2020). Alguns fatores que contribuem com a mortalidade de certos grupos de pessoas são as comorbidades. Dentre estas, a que mostrou ser alvo de grande atenção é a hipertensão, com uma alta taxa de mortalidade principalmente entre pacientes idosos (CHATTERJEE; SAHA; MUNOZ, 2020).

É sugestível que a causa do aumento de mortalidade quando está presente o fator hipertensão esteja relacionado à ACE2, e pelo fato de que certas medicações utilizadas no tratamento da doença elevam os níveis desse receptor (LIPPI; WONG; HENRY, 2020). Alguns compostos que conseguiriam inibir a interação da proteína S com a ACE2, como o arbidol, que está sendo levado a estudos para uma possível avaliação de sua eficácia (LOPES, 2020).

2.5. Disseminação

Desde quando surgiu ao final de 2019 em Wuhan, China, o vírus Sars-Cov-2 tem mostrado uma grande capacidade de disseminação, se espalhando para todas as províncias da China e, a partir de março de 2020, para mais de 58 países (LI; PEI; CHEN; SONG *et al.*, 2020).

Por conta da rápida disseminação, a OMS declarou estado de emergência global, sendo com esta, apenas a 6ª vez que este tipo de emergência global foi anunciada (LIU; MANZOOR; WANG; ZHANG *et al.*, 2020). Até março de 2020 os países que apresentavam os maiores número de casos eram: China (81.397), Itália com (59.138), EUA com (32.057), Espanha com (28.603) e Alemanha (23.794) (AHMED, 2020).

Em decorrência disso, estratégias de contenção têm sido desenvolvidas de modo a frear a transmissão viral (BECKER; GRANTZ; HEGDE; BERUBE *et al.*, 2021). As duas formas mais frequentes de transmissão do vírus ocorrem quando: o indivíduo infectado, ao espirrar ou tossir, contamina superfícies através da liberação das gotículas, infectando outras pessoas que ali tenham contato; ou ainda, de pessoa para pessoa (WHO, 2020).

Atualmente, pelo que se sabe, existem cerca de duas formas de transmissão bem definidas e mais duas ainda em processo de estudos e aprofundamento, são elas: transmissão via toque direto, na qual uma pessoa com a infecção ao tossir e utilizar as suas mãos para tapar a boca pode vir a contaminar outras pessoas por meio de contato físico ao levarem as mãos a olhos, nariz e boca, a transmissão via inalação de aerossóis-gotículas se dar por meio tanto da tosse quanto da fala, levando esses vírus a ficarem suspensos no ar em um certo local e até atingir superfícies contaminando outras pessoas, o que a difere um pouco da terceira forma de transmissão, na qual, um estudo recente mostrou que vírus com características semelhantes ao da COVID -19 podem se ligar a partículas de poeira e ser carregados por uma distância bastante considerável, aumentando sua chance de contaminação (SHAIKH; NAZERUDDIN; BLOUKH; EDIS *et al.*, 2020). E por último a transmissão via oral-fecal por meio de fezes, já que vírus foram isolados em amostras fecais humanas e também em esgoto, essa poderia ser uma forma de transmissão possivelmente viável, porém mais estudos necessitam ser feitos (SENAPATI; KSHATRI; PRASAD; TURUK *et al.*, 2020).

Os modelos de prevenção mais implementados para conter a propagação do vírus são o de distanciamento, isolamento e quarentena para retardar o alastramento da doença, conforme recomendado pela OMS (PEIXOTO; MARCONDES; PEIXOTO; QUEIROZ *et al.*, 2020).

Porém, neste período notam-se problemas que devem ser solucionados para melhor implementar as medidas de prevenção, sendo uma delas a de acelerar o rastreio de pessoas que foram confirmadas com a doença, especialmente a daqueles tidos como assintomáticos, que geralmente não estão cientes do risco que oferecem para outras pessoas, sendo menos propensos a manter o isolamento (MOGHADAS; FITZPATRICK; SAH; PANDEY *et al.*, 2020).

Além disso, outro fator que dificulta o controle e categorização desta enfermidade são suas características genéticas peculiares, que permitem o surgimento de novas variantes, aumentando a transmissibilidade e letalidade (RAHIMI; TALEBI BEZMIN ABADI, 2020). Juntando tais fatores, foi possível notar o grande perigo que o vírus representava, visto que após pouco mais de 5 meses de seu surgimento, ele já havia alcançado mais de 200 países, infectando

mais de 4 milhões de pessoas e matando em torno de 300.000 (YUAN; HUANG; YE; CHEN *et al.*, 2020).

Dada essa rápida oscilação de incidência e letalidade, é importante reforçar os importantes preceitos da promoção de saúde através da higienização, uma vez que, o processo de vacinação ainda se encontra dificultado pelo grande número populacional mundial em relação a quantidade de doses, o que se soma à escassez de métodos eficazes de tratamento (VASCONCELOS; FERREIRA; RIBEIRO JUNIOR; PIMENTEL *et al.*, 2020).

2.6. Complicações clínicas

As complicações causadas por essa síndrome acontecem principalmente nos sistemas respiratório, renal e cardiovascular, o que pode levar a falência múltipla dos órgãos (MIRMOHAMMADI; KIANMEHR; AREFI; MAHROOZ, 2020). As principais complicações clínicas causadas por essa doença são leves em 81% dos casos, com presença de febre, fadiga e tosse seca, podendo ou não haver pneumonia; 14% dos casos são tidos como severos, pois já há necessidade de tratamento intensivo em decorrência de quadro grave de dispneia. Geralmente, aqui já se nota alguma doença preexistente que reforça o agravamento do quadro. E, por fim, inclusas nos últimos 5%, se observam as manifestações de casos críticos que, em geral, evoluem para óbito, pois envolvem injúrias cardiovasculares e falência de múltiplos órgãos (HU; GUO; ZHOU; SHI, 2021).

Em relação às complicações no sistema respiratório, é notável que a pneumonia causada pela doença está associada a uma considerável taxa de mortalidade (BOMPARD; MONNIER; SAAB; TORDJMAN *et al.*, 2020). Esse estado de infecção evolui a partir de uma linfopenia somada a uma hipercitocinemia (BERMEJO-MARTIN; ALMANSA; MENENDEZ; MENDEZ *et al.*, 2020). Até o atual momento, em relação às complicações respiratórias o que se pode afirmar é que a mortalidade de pacientes gravemente enfermos com a pneumonia causada pela SARS-CoV-2 é substancial. Em pacientes com síndrome de dificuldade respiratória do adulto observa-se elevação da mortalidade (SANTOSO; PRANATA; WIBOWO; AL-FARABI *et al.*, 2021).

Outro órgão muito acometido por essa infecção é o rim. Em imagens obtidas por tomografia computadorizada de pacientes foram observados quadros de infartos renais, provocados por trombos nos ramos arteriais (AMMOUS; GHAFAR; EL-CHARABATY; EL-SAYEGH, 2021). Tais danos também foram observados durante autópsias de pacientes que morreram pela doença. No entanto, ainda pouco se sabe sobre as características clínicas das complicações relacionadas aos rins, incluindo hematuria, proteinúria e insuficiência renal aguda (PEI; ZHANG; PENG; LIU *et al.*, 2020). Porém, recentes descobertas vem mostrando que o acometimento destes órgãos possa se dar justamente pelo tropismo do vírus pela ACE2, assim como a diafonia do órgão (PORTOLES; MARQUES; LOPEZ-SANCHEZ; DE VALDENEBRO *et al.*, 2020).

Em relação aos danos cardiovasculares foi observado que o SARS-CoV-2, assim como outros vírus semelhantes (e.g. MERS-CoV), também pode causar danos ao coração (ZHENG; MA; ZHANG; XIE, 2020). Um dos principais fatores associados a essa patogenia é a interrupção do receptor para ACE2, pois favorece o surgimento da cardiopatia. Geralmente, o que mais se observa é que em casos nos quais há lesão cardiovascular provocada pelo SARS-CoV-2, nota-se o aumento das troponinas I e T (BABAPOOR-FARROKHRAN; GILL; WALKER; RASEKHI *et al.*, 2020). Apesar de existirem alterações de menor expressão no órgão, sem nenhuma dúvida, a severidade dos casos se dá pela vasculite sistêmica e os distúrbios da coagulação mediados por citocinas, sendo o último um dos principais fatores da falência múltipla de órgãos em pacientes em estado grave (PONTI; MACCAFERRI; RUINI; TOMASI *et al.*, 2020).

O fenômeno da coagulação do sangue é bem conhecido por ser protetor em lesões externas de células / tecidos. No entanto, o surgimento de alterações trombóticas incomuns como as provocadas pela COVID-19 é algo preocupante (BISWAS; THAKUR; KAUR; KHAN *et al.*, 2021). Um dos fatores preponderantes para isso é o fato de que o receptor ACE2 está amplamente presente nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, o que facilita a entrada do vírus nas paredes desses vasos. Isso causa danos, principalmente por meio da produção de citocinas inflamatórias, com o endotélio podendo contribuir por meio da produção de mediadores solúveis como o Anti-IL-6, o que aumenta a gravidade da doença

em diversos órgãos (SAICHI; LADJEMI; KORNIOTIS; ROUSSEAU *et al.*, 2021). Estudos recentes também demonstraram que o tipo de sangue pode contribuir para o risco de COVID-19 grave. Em um estudo feito com 14.112 indivíduos com tipo sanguíneo conhecido, os riscos de intubação e morte se mostraram maiores em indivíduos com o tipo O- (ZIETZ; ZUCKER; TATONETTI, 2020)

2.7. Coagulação Sanguínea

O processo de coagulação sanguínea é muito importante para manter o processo de hemostasia do organismo, uma vez que é responsável pela interrupção de um sangramento em vasos sanguíneos ou tecidos. Quando a coagulação é iniciada, cada fator de coagulação, exceto o fibrinogênio, é convertido em uma forma enzimática ativa. Esta ativação ocorre em uma sequência na qual cada nova enzima formada reage com seu substrato específico (SPRONK; GOVERS-RIEMSLAG; TEN CATE, 2003). Quando um vaso sanguíneo é danificado, o sistema de coagulação interrompe a hemorragia e o bloqueio do vaso é posteriormente eliminado por fibrinólise (DE MOERLOOSE; BOEHLEN, 2008) .

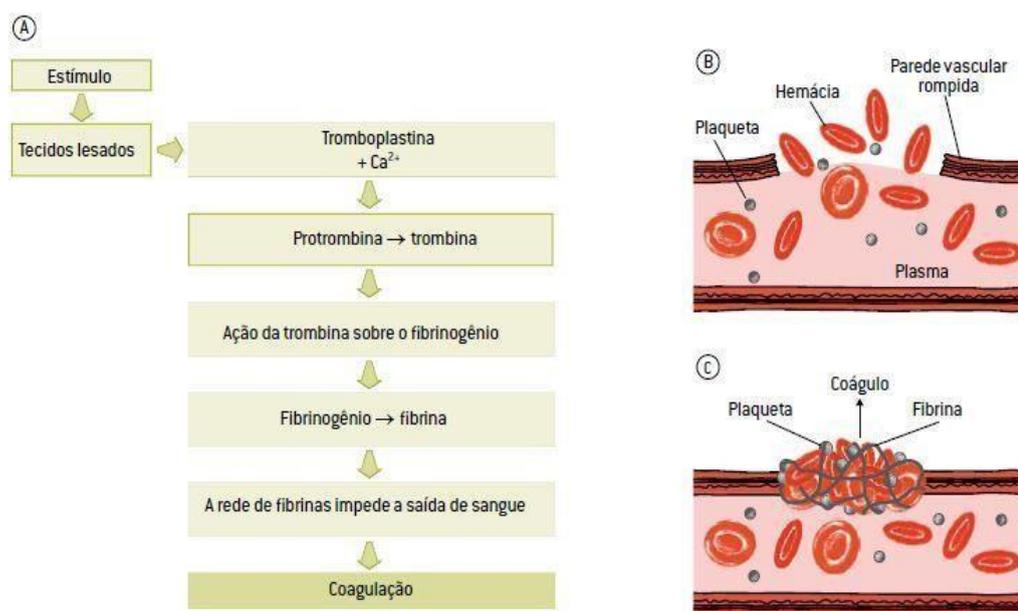
É praticamente unanimidade na comunidade científica que todos os organismos multicelulares complexos com alto desenvolvimento de sistemas cardiovasculares desenvolveram mecanismos rigidamente regulados de hemostasia, visando a manutenção do fluxo de circulação sanguínea (WALSH; AHMAD, 2002). Esse, por si só, é tido como um processo relativamente complexo já que requer interações coordenadas entre enzimas derivadas do plasma, zimógenos, cofatores, inibidores sanguíneos e células vasculares. Esses processos servem para iniciar e localizar eventos catalíticos para superfícies vasculares feridas (RAND; LOCK; VAN'T VEER; GAFFNEY *et al.*, 1996)

A bioquímica da cascata de coagulação do sangue foi cuidadosamente estudada, e muito se sabe sobre a sequência de eventos dentro da cascata e como a mesma é regulada até a geração da fibrina. Essa cascata é reconhecida como uma série de eventos proteolíticos localizados principalmente na superfície das plaquetas ativadas. Uma vez que sua ativação ocorre pela exposição do endotélio ativado, elas liberam mediadores como o fator de Von Willebrand que

promovem micro vesículas, formação e aderência das plaquetas (GREEN,2006).

A hemostasia da coagulação requer a formação de uma plaqueta impermeável e um tampão de fibrina no local da lesão vascular, mas também requer que poderosas substâncias pró-coagulantes ativadas neste processo permaneçam localizadas no local da lesão. Esse controle da coagulação do sangue é realizado pela localização das reações pró-coagulantes e eventos em superfícies celulares específicas para evitar que a coagulação se espalhe por todo o sistema vascular (HOFFMAN, 2003). É justamente burlando esse mecanismo que a COVID-19 causa a coagulação intravascular disseminada (CIV); pelo aumento de produtos da degradação de fibrina, se espalhando por todo o sistema vascular (GIANNIS; ZIOGAS; GIANNI, 2020). Pelo que se entende em relação ao modelo clássico, após sofrer uma lesão as plaquetas irão liberar a tromboplastina no local lesado, esta por sua vez, juntamente com os ions de cálcio, transformará a enzima protrombina em trombina, sendo essa uma enzima proteolítica que transforma o fibrinogênio em monômeros de fibrina através da remoção de alguns peptídeos, formando fios de fibrina onde ficarão aprisionadas as hemácias, plaquetas e o plasma, formando assim o coágulo (LEVINE, 2011). A figura 3 ilustra esse processo.

Figura 3: Representação do processo normal de coagulação



Fonte: Cola da Web (2018). Domínio Público.

2.8. Distúrbios da Coagulação

O processo de coagulação sanguínea consiste na participação de uma série de glicoproteínas ligadas que, após a ativação, induzem a geração de enzimas, formando uma malha de fibrina, processo este, extremamente necessário para se manter a homeostasia (SPRONK; GOVERS-RIEMSLAG; TEN CATE, 2003). Em uma situação de perfeita harmonia fisiológica, os eventos da homeostasia primária só são desencadeados em resposta ao dano da parede vascular, o que levava à exposição do sangue ao tecido subendotelial (DAHLBACK, 2005).

Existem patologias que levam à ativação desta via, o que acarreta em diversos danos. Um exemplo clássico é o da bactéria *Staphylococcus aureus*, que secreta polipeptídios que se ligam e ativam a protrombina, convertendo fibrinogênio em Fibrina (MCADOW; MISSIAKAS; SCHNEEWIND, 2012). Isso se dá pelo fato de que o sistema de coagulação desempenha um papel importante na defesa do hospedeiro, pois os fatores de coagulação podem aprisionar bactérias dentro dos coágulos e gerar peptídeos antibacterianos (BERENDS; KUIPERS; RAVESLOOT; URBANUS *et al.*, 2014).

Além da ativação por meio de uma infecção bacteriana, existe ainda a ativação por meio de infecções virais e doenças autoimunes. Um exemplo seria a penfigoide bolhoso, que é uma doença de pele autoimune na qual os eosinófilos causam a formação de bolhas. Em estudos, tal condição se mostrou estar associada com o aumento trombótico, especificamente, com a ativação de 2 fatores da coagulação: a protrombina e a fibrina (CUGNO; TEDESCHI; BORGHI; BUCCIARELLI *et al.*, 2015).

A ativação do sistema de coagulação pode ter implicações no local de infiltração dos eosinófilos e sistematicamente na corrente sanguínea (MARZANO; TEDESCHI; BERTI; FANONI *et al.*, 2011). Com isso, podem ocorrer lesões vasculares por conta da obstrução da livre passagem sanguínea e, dependendo do tamanho da lesão, pode haver choque hemorrágico (MIGLIORINI; EBID; SCHERBAUM; ANDERS, 2013).

2.9. Coagulopatias Provocadas Por Vírus

As principais doenças virais causadoras de quadros de coagulopatia são: hepatite B, mononucleose infecciosa, dengue, Ebola e a recente COVID-19. Na Hepatite B cerca de 25% dos pacientes infectados com o vírus (HBV) morrem de doenças crônicas graves do fígado. Nestes casos, nota-se distúrbios de coagulação, o que se justifica principalmente pelo tempo de protrombina prolongado (PT) e fibrinogênio diminuído (Fib) (LI; YANG; GUAN; KE *et al.*, 2008).

Dados recentes também têm mostrado que em pacientes infectados simultaneamente com HIV e HBV, e que tenham iniciado a terapia antirretroviral (TARV), são observados biomarcadores para inflamação e coagulação aumentados, o que eleva o risco de morte (ANDRADE; HULLSIEK; BOULWARE; RUPERT *et al.*, 2013). O vírus Epstein-Barr (EBV) possui uma capacidade um pouco maior de causar quadros de coagulopatias. Em alguns pacientes esse vírus provocará uma excessiva ativação de células T e macrófagos, levando a uma produção excessiva de citocinas, o que causa coagulopatia fatal (MILLER; LEE; KARAYIANNIS; HOLMES *et al.*, 1989).

Outra doença muito presente no Brasil que tem essa peculiaridade em sua patogenia é a dengue. Em laboratório foi evidenciado que o vírus da dengue pode ativar diretamente o plasminogênio. *In vivo* especula-se que a infecção pode ativar a fibrinólise, por degradar o fibrinogênio induzindo a ativação secundária de mecanismos homeostáticos (WILLS; ORAGUI; STEPHENS; DARAMOLA *et al.*, 2002).

Na febre hemorrágica da dengue (DHF) e síndrome do choque da dengue (DSS), também observou-se que há anormalidades significativas nos sistemas de coagulação e inflamação, com os níveis de fator tecidual (FT) e IL-8 demonstrando dano às células vasculares (HUERTA-ZEPEDA; CABELLO-GUTIÉRREZ; CIME-CASTILLO; MONROY-MARTÍNEZ *et al.*, 2008). Destas patologias, certamente a que apresenta maior letalidade é a causada pelo Ebolavírus (EBOV). A coagulação intravascular disseminada (CIV) é uma manifestação proeminente nesta infecção, e o fator tecidual desempenha um papel extremamente importante (GEISBERT; YOUNG; JAHRLING; DAVIS *et al.*,

2003). Nos últimos anos houve avanços substanciais na compreensão da EBOV como: patogenia, transmissão e letalidade. Até hoje, essa infecção só foi identificada dentro do continente africano (HENSLEY; GEISBERT, 2005).

2.10. Papel do Sars-Cov-2 na Coagulação

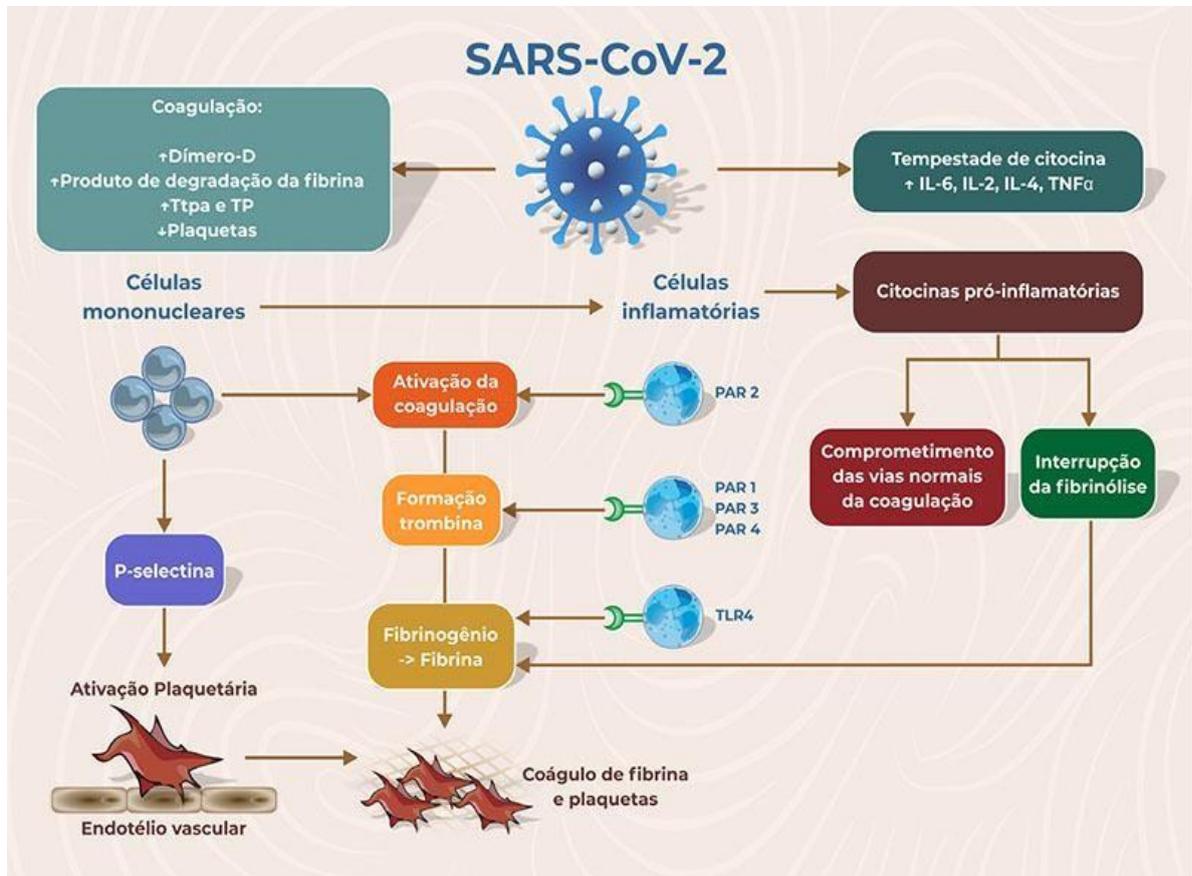
O vírus causador da atual pandemia, também possui capacidade de perturbar a hemostasia e desencadear processos de coagulação. Ele induz uma inflamação grave e ativação do sistema coagulativo, resultando em um estado pró-trombótico (FRYDMAN; BOYER; NAZARIAN; VAN COTT *et al.*, 2020). Estudos mostram que pacientes com COVID-19 estão sempre sujeitos a sofrer complicações por distúrbios de coagulação, algo que se conclui por conta do tempo de tromboplastina parcial (TTPA) prolongado, dímero elevado e complicações como a coagulação intravascular disseminada (JIN; JIN; XU; HONG *et al.*, 2020).

Os D-dímeros são marcadores que se encontram comumente elevados em pacientes com COVID-19, superando o valor normal que é de até 500 ng/mL. Esse, como um dos produtos da degradação de fibrina, é muito utilizado como um marcador que busca avaliar o funcionamento da cascata de coagulação (TRIMAILLE; THACHIL; MARCHANDOT; CURTIAUD *et al.*, 2020). Estudos mais recentes têm mostrado que, embora a infecção tenha como característica marcante a elevação de D-Dímero e produtos da divisão de fibrina, o tempo de protrombina se mostra com modéstia ou nenhuma alteração (HADID; KAFRI; AL-KATIB, 2020). Isso demonstra que os D-dímeros são marcadores mais adequados para a avaliação de tendência a coagulopatia, principalmente por serem marcadores sensíveis ao tromboembolismo (KELLY; RUDD; LEWIS; HUNT, 2002).

Outros eventos patológicos muito observados são coagulopatias trombogênicas associadas a uma trombocitopenia leve, além de tromboes que variam de pequenos vasos até maiores, com grandes coágulos que levam os pacientes a terem tromboes microvasculares, êmbolos pulmonares e até

trombos aorto-ilíacos (LO; KEMPER; WOODRUFF, 2020). A figura 4 mostra a ação do SARS-CoV-2 na formação de trombos.

Figura 4: Exemplificação de tromboembolismo causado pelo vírus SARS-CoV-2



Fonte: Publicações Cardiol (2020).

As altas taxas de tromboembolismo venoso (TEV) que foram relatadas nos primeiros estudos, levaram alguns investigadores a recomendar escalonamento empírico de doses de anticoagulantes, porém, houve dificuldades em definir a dose profilática padrão (AL-SAMKARI; KARP LEAF; DZIK; CARLSON *et al.*, 2020). No entanto, o que se pode inferir até o atual momento é que o tratamento com anticoagulantes está associado a uma mortalidade mais baixa, sendo necessário realizar o ajuste de anticoagulantes com base na gravidade dos sintomas (CARFORA; SPINIELLO; RICCIOLINO; DI MAURO *et al.*, 2021).

2.11. Plasma sanguíneo

O plasma sanguíneo humano é obtido do sangue coletado com um anticoagulante (e.g. EDTA, heparina ou citrato), e posterior centrifugação, com o objetivo de remover eritrócitos, leucócitos e uma variedade de fatores de coagulação, dependendo do protocolo utilizado (KALUARACHCHI; BOULANGE; KARAMAN; LINDON *et al.*, 2018). O fluido consiste em um complexo material com centenas de proteínas, compreendendo uma enorme diversidade de funções biológicas. As proteínas mais abundantes são a albumina e a imunoglobulina G (IgG), que juntas, representam em torno de 80% do conteúdo proteico (BURNOUNF, 2007).

ANDERSON E ANDERSON (2002) classificam as proteínas plasmáticas nos seguintes grupos funcionais: proteínas secretadas por tecidos sólidos; imunoglobulinas; ligantes de receptores de “longa distância” (e.g. proteínas hormonais); ligantes de receptores locais (e.g. citocinas); passageiras temporárias (e.g. proteínas lisossomais); produtos de vazamento tecidual (e.g. troponinas cardíacas); secreções aberrantes (marcadores tumorais) e proteínas estrangeiras (e.g. secreções de organismos infecciosos) (ANDERSON; ANDERSON, 2002).

Por conta dessa grande diversidade proteica, o plasma pode fornecer uma riqueza de informações sobre a saúde de um indivíduo, não somente por conta das proteínas, mas também pelo conteúdo de DNA e RNA livres, metabólitos, lipídios e outras moléculas pequenas (SCHWENK; OMENN; SUN; CAMPBELL *et al.*, 2017).

Para além do uso em diagnóstico laboratorial, o plasma também é coletado em grandes quantidades para a obtenção de produtos proteicos terapêuticos. Essa utilização se faz possível pelo fato de o plasma de indivíduos previamente infectados ser rico em anticorpos (ANDERSON; ANDERSON, 2002).

2.12. Plasma convalescente no tratamento de doenças virais

A terapia com plasma convalescente consiste na transferência de plasma de um paciente recuperado para um paciente infectado. O plasma convalescente contém anticorpos que conferem proteção ao receptor (GARRAUD, 2017).

A imunização passiva para prevenção e tratamento de doenças infecciosas é uma prática que remonta ao século XX, quando anticorpos específicos eram retirados do plasma ou soro de animais sensibilizados (MARANO; VAGLIO; PUPELLA; FACCO *et al.*, 2016). O conhecimento adquirido com modelos animais foi aplicado em humanos pela primeira vez em 1916, quando 26 pacientes com poliomielite aguda foram tratados com soro de pessoas que haviam sobrevivido à doença (WINKLER; KOEPESELL, 2015).

Após essa primeira experiência, o soro convalescente passou a ser utilizado no tratamento de muitas doenças infecciosas, incluindo influenza, assim como na profilaxia contra o sarampo (MCGUIRE; REDDEN, 1918) (NABARRO; SIGNY, 1931). Já no século XXI, com o surto do vírus ebola na África Ocidental, as atenções retornaram ao possível uso de sangue total ou plasma convalescente para o tratamento da infecção, dada a indisponibilidade de vacinas, remédios ou outros tratamentos específicos (MARANO; VAGLIO; PUPELLA; FACCO *et al.*, 2016).

Em estudo realizado por BROWN *et al.* (2018), no qual foram avaliados os níveis de anticorpos em plasma convalescente e a carga viral após infusões de plasma em pacientes com o vírus ebola, observou-se que o plasma com alta concentração de anticorpos pode estar associado a uma redução de carga viral (BROWN; DYE; TOZAY; JEH-MULBAH *et al.*, 2018).

Em outra análise realizada por VAN GRIENSVEN *et al.* (2016), foi feita a comparação de dois grupos de pacientes acometidos pelo vírus ebola. Um grupo recebeu plasma convalescente com níveis desconhecidos de anticorpos e o outro serviu como controle. Foi constatado que grupo que recebeu o tratamento apresentou uma menor duração dos sintomas. Entretanto, os resultados não foram significativos o suficiente para se associar o uso de plasma convalescente

a um aumento da sobrevivência (VAN GRIENSVEN; EDWARDS; DE LAMBALLERIE; SEMPLE *et al.*, 2016).

O plasma convalescente também foi usado no tratamento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), causada pelo coronavírus SARS-CoV. CHENG *et al.* (2005) relatam que pacientes que receberam o tratamento antes dos 14 dias de duração dos sintomas, apresentaram melhora significativa após 22 dias. (CHENG; WONG; SOO; WONG *et al.*, 2005).

Em outro estudo com 3 pacientes acometidos por SARS, constatou-se que, passado um dia após a infusão de plasma convalescente, a carga viral havia diminuído de centenas de milhares de cópias/mL para valores próximos de zero. Também foi observado um aumento das imunoglobulinas IgG e IgM após a infusão (YEH; CHIUEH; SIU; LIN *et al.*, 2005).

2.13. Plasma convalescente no tratamento da COVID-19

Atualmente, o tratamento da COVID-19 é desafiador, e existem poucas evidências clínicas da eficácia de agentes antivirais contra o vírus SARS-CoV-2. Esquemas terapêuticos com Lipinavir/Ritonavir falharam em reduzir a mortalidade. A combinação de Azitromicina com Hidroxicloroquina foi associada a piora quando a Hidroxicloroquina é administrada em altas doses. Portanto, ainda não há um medicamento seguro e eficaz contra a doença (ROJAS; RODRIGUEZ; MONSALVE; ACOSTA-AMPUDIA *et al.*, 2020).

Em virtude do uso bem-sucedido do plasma convalescente como tratamento ou como profilaxia pós-exposição contra outros coronavírus, diversas análises têm sido conduzidas para avaliar a eficácia deste tratamento contra a COVID-19 (BLOCH; SHOHAM; CASADEVALL; SACHAIS *et al.*, 2020).

Em um dos primeiros estudos a esse respeito, 5 pacientes em ventilação mecânica foram submetidos à terapia convalescente. Todos apresentavam pneumonia grave com rápida evolução e carga viral progressivamente alta, apesar do tratamento com antivirais. Após a transfusão de plasma contendo anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 (titulação 1:1000) foi constatada a

normalização da temperatura corporal e diminuição progressiva da carga viral (SHEN; WANG; ZHAO; YANG *et al.*, 2020).

Em outro estudo, 10 pacientes graves de COVID-19 receberam uma dose de 200 mL de plasma convalescente com titulação de anticorpos 1:650, como um complemento à terapia intensiva e tratamento com antivirais. Após a transfusão foi observada uma melhora significativa nos sintomas clínicos, com aumento da saturação de oxihemoglobina, aumento na contagem de linfócitos e diminuição da proteína C reativa (DUAN; LIU; LI; ZHANG *et al.*, 2020).

Os anticorpos neutralizantes presentes no plasma são essenciais na proteção antiviral. Esses anticorpos se ligam à proteína spike, inibindo a entrada do vírus na célula e limitando a replicação. Além disso, outras vias mediadas por anticorpos, como ativação do sistema complemento e de fagócitos, também cumprem importante papel no efeito terapêutico do plasma convalescente (ROJAS; RODRIGUEZ; MONSALVE; ACOSTA-AMPUDIA *et al.*, 2020).

A proteção advinda deste tratamento pode durar de semanas a meses. Além disso a abundante quantidade de pacientes recuperados de COVID-19 representa uma valiosa fonte de plasma convalescente (BROWN; MCCULLOUGH, 2020).

2.14. Limitações da terapia convalescente

Apesar dos indícios de possível eficácia, o tratamento com plasma convalescente apresenta diversas limitações, que vão desde reações adversas, passando por riscos envolvendo o processo transfusional e chegando a possibilidade de reinfecção (NAGOBA; GAVKARE; JAMADAR; MUMBRE *et al.*, 2020).

As reações adversas variam de febre leve até reações alérgicas e broncoespasmos com alto risco de morte. As reações alérgicas podem ser severas, sendo que a resposta imunológica ao plasma do doador pode levar a anafilaxia (ZHOU; ZHAO; WANG; JIANG *et al.*, 2003).

Embora seja uma ocorrência rara, a administração de plasma convalescente possui o risco de transmissão de patógenos, como os vírus da hepatite B e hepatite C, o vírus HIV, a bactéria *Treponema palidum*, além do próprio SARS-CoV-2. Sendo assim, a triagem do plasma em busca presença de patógenos é essencial para minimizar os riscos de infecções transfusionais (SULLIVAN; ROBACK, 2020).

A terapia convalescente pode levar a supressão ou atenuação da resposta imune humoral do paciente, inibindo assim a síntese de anticorpos contra o SARS-CoV-2. Isso pode deixar o indivíduo susceptível a uma reinfecção pelo vírus (NAGOBA; GAVKARE; JAMADAR; MUMBRE *et al.*, 2020).

Existe ainda uma remota possibilidade de intensificação da doença, num processo no qual os anticorpos presentes no plasma do doador podem exacerbar a infecção por meio da facilitação da entrada do vírus na célula hospedeira (ZHOU; ZHAO; WANG; JIANG *et al.*, 2003).

Outra limitação da terapia convalescente, diz respeito à quantidade de anticorpos neutralizantes. O requisito mais importante para a doação é a alta titulação de anticorpos no plasma do doador. Estudos mostram que nem todos os pacientes recuperados da COVID-19 desenvolvem níveis de anticorpos suficientemente elevado para doação. Estima-se que 30% dos pacientes recuperados da doença desenvolvem anticorpos em titulações muito baixas (WU; WANG; LIU; WANG *et al.*, 2020).

Uma outra importante limitação é a necessidade de infusões em grandes volumes. Diferentes estudos mostram que os volumes necessários variam de 200 ml até 2400 ml. Além disso, não há uma padronização da dose transfusional, e diferentes doses têm sido praticadas em diferentes estudos (AHN; SOHN; LEE; CHO *et al.*, 2020)

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O vírus SARS-CoV-2 possui em sua estrutura elementos que podem levar a complicações envolvendo a coagulação sanguínea, especificamente com a formação de trombos. Esse agravamento é um dos principais responsáveis pela mortalidade COVID-19. Ao mesmo tempo em que provoca coagulopatias no sangue do hospedeiro, o vírus também estimula a produção de anticorpos, que se acumulam no plasma e podem, posteriormente, servir como elemento terapêutico para outros pacientes.

O uso de plasma convalescente tem se mostrado uma possível arma no combate ao agente causador da doença, podendo conferir uma proteção por um considerável período de tempo, sendo no momento uma estratégia terapêutica com mais resultados positivos quando comparada aos medicamentos testados até o momento. Entretanto, a terapia convalescente possui limitações que suscitam parcimônia na sua utilização. Além disso, faz-se necessária a realização de testes clínicos mais robustos, com maior número de pacientes para uma avaliação mais fidedigna da eficácia.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, A. E. Incidence of coronavirus disease (COVID-19) and countries affected by malarial infections. **Travel Med Infect Dis**, 37, p. 101693, Sep - Oct 2020.

AHN, J. Y.; SOHN, Y.; LEE, S. H.; CHO, Y. *et al.* Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. **J Korean Med Sci**, 35, n. 14, p. e149, Apr 13 2020.

AL-SAMKARI, H.; KARP LEAF, R. S.; DZIK, W. H.; CARLSON, J. C. T. *et al.* COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Blood**, 136, n. 4, p. 489-500, Jul 23 2020.

ALSHARIF, W.; QURASHI, A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. **Radiography (Lond)**, 27, n. 2, p. 682-687, May 2021.

AMMOUS, A.; GHAFAR, M. A.; EL-CHARABATY, E.; EL-SAYEGH, S. Renal infarction in COVID-19 patient. **J Nephrol**, 34, n. 1, p. 267-268, Feb 2021.

ANDERSEN, K. G.; RAMBAUT, A.; LIPKIN, W. I.; HOLMES, E. C. *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nat Med**, 26, n. 4, p. 450-452, Apr 2020.

ANDERSON, N. L.; ANDERSON, N. G. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. **Mol Cell Proteomics**, 1, n. 11, p. 845-867, Nov 2002.

ANDRADE, B. B.; HULLSIEK, K. H.; BOULWARE, D. R.; RUPERT, A. *et al.* Biomarkers of inflammation and coagulation are associated with mortality and hepatitis flares in persons coinfecting with HIV and hepatitis viruses. **J Infect Dis**, 207, n. 9, p. 1379-1388, May 1 2013.

ARYA, R.; KUMARI, S.; PANDEY, B.; MISTRY, H. *et al.* Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. **J Mol Biol**, 433, n. 2, p. 166725, Jan 22 2021.

BABAPOOR-FARROKHRAN, S.; GILL, D.; WALKER, J.; RASEKHI, R. T. *et al.* Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. **Life Sci**, 253, p. 117723, Jul 15 2020.

BECKER, A. D.; GRANTZ, K. H.; HEGDE, S. T.; BERUBE, S. *et al.* Development and dissemination of infectious disease dynamic transmission models during the

COVID-19 pandemic: what can we learn from other pathogens and how can we move forward? **Lancet Digit Health**, 3, n. 1, p. e41-e50, Jan 2021.

BECKER, R. C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. **J Thromb Thrombolysis**, 50, n. 1, p. 54-67, Jul 2020.

BERENDS, E. T.; KUIPERS, A.; RAVESLOOT, M. M.; URBANUS, R. T. *et al.* Bacteria under stress by complement and coagulation. **FEMS Microbiol Rev**, 38, n. 6, p. 1146-1171, Nov 2014.

BERMEJO-MARTIN, J. F.; ALMANSA, R.; MENENDEZ, R.; MENDEZ, R. *et al.* Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. **J Infect**, 80, n. 5, p. e23-e24, May 2020.

BISWAS, S.; THAKUR, V.; KAUR, P.; KHAN, A. *et al.* Blood clots in COVID-19 patients: Simplifying the curious mystery. **Med Hypotheses**, 146, p. 110371, Jan 2021.

BLOCH, E. M.; SHOHAM, S.; CASADEVALL, A.; SACHAIS, B. S. *et al.* Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. **J Clin Invest**, 130, n. 6, p. 2757-2765, Jun 1 2020.

BOMPARD, F.; MONNIER, H.; SAAB, I.; TORDJMAN, M. *et al.* Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. **Eur Respir J**, 56, n. 1, Jul 2020.

BROWN, B. L.; MCCULLOUGH, J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. **Transfus Apher Sci**, 59, n. 3, p. 102790, Jun 2020.

BROWN, J. F.; DYE, J. M.; TOZAY, S.; JEH-MULBAH, G. *et al.* Anti-Ebola Virus Antibody Levels in Convalescent Plasma and Viral Load After Plasma Infusion in Patients With Ebola Virus Disease. **J Infect Dis**, 218, n. 4, p. 555-562, Jul 13 2018.

BURNOUF, T. Modern plasma fractionation. **Transfus Med Rev**, 21, n. 2, p. 101-117, Apr 2007.

CARFORA, V.; SPINIELLO, G.; RICCIOLINO, R.; DI MAURO, M. *et al.* Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. **J Thromb Thrombolysis**, 51, n. 3, p. 642-648, Apr 2021.

CHATTERJEE, S. K.; SAHA, S.; MUNOZ, M. N. M. Molecular Pathogenesis, Immunopathogenesis and Novel Therapeutic Strategy Against COVID-19. **Front Mol Biosci**, 7, p. 196, 2020.

CHEN, H.; GUO, J.; WANG, C.; LUO, F. *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. **The Lancet**, 395, n. 10226, p. 809-815, 2020/03/07/ 2020.

CHENG, Y.; WONG, R.; SOO, Y. O.; WONG, W. S. *et al.* Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, 24, n. 1, p. 44-46, Jan 2005.

CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF, V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nat Microbiol**, 5, n. 4, p. 536-544, Apr 2020.

CUGNO, M.; TEDESCHI, A.; BORGHI, A.; BUCCIARELLI, P. *et al.* Activation of Blood Coagulation in Two Prototypic Autoimmune Skin Diseases: A Possible Link with Thrombotic Risk. **PLoS One**, 10, n. 6, p. e0129456, 2015.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nat Rev Microbiol**, 17, n. 3, p. 181-192, Mar 2019.

DAHLBACK, B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. **J Intern Med**, 257, n. 3, p. 209-223, Mar 2005.

DE MOERLOOSE, P.; BOEHLEN, F. Chapter 12 Blood coagulation and fibrinolysis: mechanisms of thrombosis. *In: Handbook of Clinical Neurology*: Elsevier, 2008. v. 92, p. 239-246.

DUAN, K.; LIU, B.; LI, C.; ZHANG, H. *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 117, n. 17, p. 9490-9496, Apr 28 2020.

FRASER, N.; BRIERLEY, L.; DEY, G.; POLKA, J. K. *et al.* The evolving role of preprints in the dissemination of COVID-19 research and their impact on the science communication landscape. **PLoS Biol**, 19, n. 4, p. e3000959, Apr 2021.

FRYDMAN, G. H.; BOYER, E. W.; NAZARIAN, R. M.; VAN COTT, E. M. *et al.* Coagulation Status and Venous Thromboembolism Risk in African Americans: A Potential Risk Factor in COVID-19. **Clin Appl Thromb Hemost**, 26, p. 1076029620943671, Jan-Dec 2020.

GARRAUD, O. Use of convalescent plasma in Ebola virus infection. **Transfus Apher Sci**, 56, n. 1, p. 31-34, Feb 2017.

GEISBERT, T. W.; YOUNG, H. A.; JAHRLING, P. B.; DAVIS, K. J. *et al.* Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola hemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. **J Infect Dis**, 188, n. 11, p. 1618-1629, Dec 1 2003.

GIANNIS, D.; ZIOGAS, I. A.; GIANNI, P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. **J Clin Virol**, 127, p. 104362, Jun 2020.

GREEN, D. Coagulation cascade. **Hemodial Int**, 10 Suppl 2, p. S2-4, Oct 2006.

HADID, T.; KAFRI, Z.; AL-KATIB, A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. **Blood Rev**, p. 100761, Oct 8 2020.

HENSLEY, L. E.; GEISBERT, T. W. The contribution of the endothelium to the development of coagulation disorders that characterize Ebola hemorrhagic fever in primates. **Thromb Haemost**, 94, n. 2, p. 254-261, Aug 2005.

HEURICH, A.; HOFMANN-WINKLER, H.; GIERER, S.; LIEPOLD, T. *et al.* TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. **J Virol**, 88, n. 2, p. 1293-1307, Jan 2014.

HOFFMAN, M. Remodeling the blood coagulation cascade. **J Thromb Thrombolysis**, 16, n. 1-2, p. 17-20, Aug-Oct 2003.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nat Rev Microbiol**, 19, n. 3, p. 141-154, Mar 2021.

HUERTA-ZEPEDA, A.; CABELLO-GUTIÉRREZ, C.; CIME-CASTILLO, J.; MONROY-MARTÍNEZ, V. *et al.* Crosstalk between coagulation and inflammation during Dengue virus infection. **Thromb Haemost**, 99, n. 11, p. 936-943, // 30.11.2017 2008.

HUSSEIN, H. A.; HASSAN, R. Y. A.; CHINO, M.; FEBBRAIO, F. Point-of-Care Diagnostics of COVID-19: From Current Work to Future Perspectives. **Sensors (Basel)**, 20, n. 15, Jul 31 2020.

JIN, S.; JIN, Y.; XU, B.; HONG, J. *et al.* Prevalence and Impact of Coagulation Dysfunction in COVID-19 in China: A Meta-Analysis. **Thromb Haemost**, 120, n. 11, p. 1524-1535, Nov 2020.

KALUARACHCHI, M.; BOULANGE, C. L.; KARAMAN, I.; LINDON, J. C. *et al.* A comparison of human serum and plasma metabolites using untargeted (1)H NMR spectroscopy and UPLC-MS. **Metabolomics**, 14, n. 3, p. 32, Feb 13 2018.

KE, Z.; OTON, J.; QU, K.; CORTESE, M. *et al.* Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. **Nature**, 588, n. 7838, p. 498-502, Dec 2020.

KELLY, J.; RUDD, A.; LEWIS, R. R.; HUNT, B. J. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. **Arch Intern Med**, 162, n. 7, p. 747-756, Apr 8 2002.

KISELEVSKIY, M.; SHUBINA, I.; CHIKILEVA, I.; SITDIKOVA, S. *et al.* Immune Pathogenesis of COVID-19 Intoxication: Storm or Silence? **Pharmaceuticals (Basel)**, 13, n. 8, Jul 26 2020.

KUMAR, A.; PRASOON, P.; SEKHAWAT, P. S.; PAREEK, V. *et al.* Pathogenesis guided therapeutic management of COVID-19: an immunological perspective. **Int Rev Immunol**, 40, n. 1-2, p. 54-71, 2021.

KUMAR, S.; NYODU, R.; MAURYA, V. K.; SAXENA, S. K. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics**, p. 23-31, 2020.

LEVINE, M. Blood Coagulation. *In*, 2011. p. 175-201.

LI, R.; PEI, S.; CHEN, B.; SONG, Y. *et al.* Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). **Science**, 368, n. 6490, p. 489-493, May 1 2020.

LI, Y. M.; YANG, H. Z.; GUAN, W. B.; KE, Q. S. *et al.* Therapeutic effect of traditional Chinese medicine on coagulation disorder and accompanying intractable jaundice in hepatitis B virus-related liver cirrhosis patients. **World J Gastroenterol**, 14, n. 39, p. 6060-6064, Oct 21 2008.

LIPPI, G.; WONG, J.; HENRY, B. M. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. **Pol Arch Intern Med**, 130, n. 4, p. 304-309, Apr 30 2020.

LIU, H.; MANZOOR, A.; WANG, C.; ZHANG, L. *et al.* The COVID-19 Outbreak and Affected Countries Stock Markets Response. **Int J Environ Res Public Health**, 17, n. 8, Apr 18 2020.

LO, M. W.; KEMPER, C.; WOODRUFF, T. M. COVID-19: Complement, Coagulation, and Collateral Damage. **J Immunol**, 205, n. 6, p. 1488-1495, Sep 15 2020.

MALIK, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. **Malays J Pathol**, 42, n. 1, p. 3-11, Apr 2020.

MARANO, G.; VAGLIO, S.; PUPELLA, S.; FACCO, G. *et al.* Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? **Blood Transfus**, 14, n. 2, p. 152-157, Mar 2016.

MARZANO, A. V.; TEDESCHI, A.; BERTI, E.; FANONI, D. *et al.* Activation of coagulation in bullous pemphigoid and other eosinophil-related inflammatory skin diseases. **Clin Exp Immunol**, 165, n. 1, p. 44-50, Jul 2011.

MCADOW, M.; MISSIAKAS, D. M.; SCHNEEWIND, O. Staphylococcus aureus secretes coagulase and von Willebrand factor binding protein to modify the coagulation cascade and establish host infections. **J Innate Immun**, 4, n. 2, p. 141-148, 2012.

MCGUIRE, L. W.; REDDEN, W. R. The Use of Convalescent Human Serum in Influenza Pneumonia-a Preliminary Report. **Am J Public Health (N Y)**, 8, n. 10, p. 741-744, Oct 1918.

MIGLIORINI, A.; EBID, R.; SCHERBAUM, C. R.; ANDERS, H. J. The danger control concept in kidney disease: mesangial cells. **J Nephrol**, 26, n. 3, p. 437-449, May-Jun 2013.

MILLER, E. J.; LEE, C. A.; KARAYIANNIS, P.; HOLMES, S. *et al.* Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. **J Med Virol**, 28, n. 2, p. 96-100, Jun 1989.

MIRMOHAMMADI, S.; KIANMEHR, A.; AREFI, M.; MAHROOZ, A. Biochemical parameters and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection in vital organs: COVID-19 outbreak in Iran. **New Microbes New Infect**, 38, p. 100792, Nov 2020.

MITTAL, A.; MANJUNATH, K.; RANJAN, R. K.; KAUSHIK, S. *et al.* COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. **PLOS Pathogens**, 16, n. 8, p. e1008762, 2020.

MOGHADAS, S. M.; FITZPATRICK, M. C.; SAH, P.; PANDEY, A. *et al.* The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 117, n. 30, p. 17513, 2020.

NABARRO, D. N.; SIGNY, A. G. Convalescent Serum in Prophylaxis of Measles. **Br Med J**, 1, n. 3652, p. 12-13, Jan 3 1931.

NAGOBA, B.; GAVKARE, A.; JAMADAR, N.; MUMBRE, S. *et al.* Positive aspects, negative aspects and limitations of plasma therapy with special reference to COVID-19. **J Infect Public Health**, 13, n. 12, p. 1818-1822, Dec 2020.

PEI, G.; ZHANG, Z.; PENG, J.; LIU, L. *et al.* Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. **J Am Soc Nephrol**, 31, n. 6, p. 1157-1165, Jun 2020.

PEIXOTO, P. S.; MARCONDES, D.; PEIXOTO, C.; QUEIROZ, L. *et al.* Potential dissemination of epidemics based on Brazilian mobile geolocation data. Part I: Population dynamics and future spreading of infection in the states of São Paulo and Rio de Janeiro during the pandemic of COVID-19. **medRxiv**, p. 2020.2004.2007.20056739, 2020.

PONTI, G.; MACCAFERRI, M.; RUINI, C.; TOMASI, A. *et al.* Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. **Crit Rev Clin Lab Sci**, 57, n. 6, p. 389-399, Sep 2020.

PORTOLES, J.; MARQUES, M.; LOPEZ-SANCHEZ, P.; DE VALDENEBRO, M. *et al.* Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. **Nephrol Dial Transplant**, 35, n. 8, p. 1353-1361, Aug 1 2020.

RAHIMI, F.; TALEBI BEZMIN ABADI, A. Ethical and Sensible Dissemination of Information During the COVID-19 Pandemic. **Am J Bioeth**, 20, n. 7, p. W4-W6, Jul 2020.

RAND, M. D.; LOCK, J. B.; VAN'T VEER, C.; GAFFNEY, D. P. *et al.* Blood clotting in minimally altered whole blood. **Blood**, 88, n. 9, p. 3432-3445, 1996.

ROJAS, M.; RODRIGUEZ, Y.; MONSALVE, D. M.; ACOSTA-AMPUDIA, Y. *et al.* Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. **Autoimmun Rev**, 19, n. 7, p. 102554, Jul 2020.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **J Autoimmun**, 109, p. 102433, May 2020.

ROWLEY, A. H.; SHULMAN, S. T.; ARDITI, M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. **J Clin Invest**, 130, n. 11, p. 5619-5621, Nov 2 2020.

SAICHI, M.; LADJEMI, M. Z.; KORNIOTIS, S.; ROUSSEAU, C. *et al.* Single-cell RNA sequencing of blood antigen-presenting cells in severe COVID-19 reveals multi-process defects in antiviral immunity. **Nat Cell Biol**, 23, n. 5, p. 538-551, May 2021.

SANTOSO, A.; PRANATA, R.; WIBOWO, A.; AL-FARABI, M. J. *et al.* Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: A meta-analysis. **Am J Emerg Med**, 44, p. 352-357, Jun 2021.

SCHWENK, J. M.; OMENN, G. S.; SUN, Z.; CAMPBELL, D. S. *et al.* The Human Plasma Proteome Draft of 2017: Building on the Human Plasma PeptideAtlas from Mass Spectrometry and Complementary Assays. **J Proteome Res**, 16, n. 12, p. 4299-4310, Dec 1 2017.

SENAPATI, S.; KSHATRI, J. S.; PRASAD, P.; TURUK, J. *et al.* A pilot study to investigate the fecal dissemination of SARS-CoV-2 virus genome in COVID-19 patients in Odisha, India. **medRxiv**, p. 2020.2005.2026.20113167, 2020.

SHAIKH, V. S.; NAZERUDDIN, G. M.; BLOUKH, Y. I. S. S. H.; EDIS, Z. *et al.* A Recapitulation of Virology, Modes of Dissemination, Diagnosis, Treatment, and Preventive measures of COVID-19: A Review. **Engineered Science**, 10, p. 11-23, 2020-05-26 2020.

SHEN, C.; WANG, Z.; ZHAO, F.; YANG, Y. *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. **JAMA**, 323, n. 16, p. 1582-1589, Apr 28 2020.

SIDDELL, S. G.; ANDERSON, R.; CAVANAGH, D.; FUJIWARA, K. *et al.* Coronaviridae. **Intervirology**, 20, n. 4, p. 181-189, 1983.

SPRONK, H. M.; GOVERS-RIEMSLAG, J. W.; TEN CATE, H. The blood coagulation system as a molecular machine. **Bioessays**, 25, n. 12, p. 1220-1228, Dec 2003.

SULLIVAN, H. C.; ROBACK, J. D. Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic. **Transfus Med Rev**, 34, n. 3, p. 145-150, Jul 2020.

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**, 18, n. 4, p. 844-847, Apr 2020.

TRIMAILLE, A.; THACHIL, J.; MARCHANDOT, B.; CURTIAUD, A. *et al.* D-Dimers Level as a Possible Marker of Extravascular Fibrinolysis in COVID-19 Patients. **J Clin Med**, 10, n. 1, Dec 24 2020.

UJIKE, M.; TAGUCHI, F. Incorporation of spike and membrane glycoproteins into coronavirus virions. **Viruses**, 7, n. 4, p. 1700-1725, Apr 3 2015.

VAN GRIENSVEN, J.; EDWARDS, T.; DE LAMBALLERIE, X.; SEMPLE, M. G. *et al.* Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. **N Engl J Med**, 374, n. 1, p. 33-42, Jan 7 2016.

VASCONCELOS, L. A. d.; FERREIRA, I. P.; RIBEIRO JUNIOR, W. O.; PIMENTEL, T. M. *et al.* Immunization in the context of COVID-19. **Research, Society and Development**, 9, n. 9, p. e24996655, 08/09 2020.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Trop Med Int Health**, 25, n. 3, p. 278-280, Mar 2020.

WALLS, A. C.; PARK, Y. J.; TORTORICI, M. A.; WALL, A. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, 181, n. 2, p. 281-292 e286, Apr 16 2020.

WALSH, P. N.; AHMAD, S. S. Proteases in blood clotting. **Essays Biochem**, 38, p. 95-111, 2002.

WANG, M. Y.; ZHAO, R.; GAO, L. J.; GAO, X. F. *et al.* SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Front Cell Infect Microbiol**, 10, p. 587269, 2020.

WILLIAM, G.; DAVID, S.; NICHOLAS, B. The coronavirus and the risks to the elderly in long-term care. **J Aging Soc Policy**, 32(4-5), p. 310-315, 04/2020 2020.

WILLS, B. A.; ORAGUI, E. E.; STEPHENS, A. C.; DARAMOLA, O. A. *et al.* Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic Fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with Dengue shock syndrome. **Clin Infect Dis**, 35, n. 3, p. 277-285, Aug 1 2002.

WINKLER, A. M.; KOEPESELL, S. A. The use of convalescent plasma to treat emerging infectious diseases: focus on Ebola virus disease. **Curr Opin Hematol**, 22, n. 6, p. 521-526, Nov 2015.

WU, F.; WANG, A.; LIU, M.; WANG, Q. *et al.* Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. **medRxiv**, p. 2020.2003.2030.20047365, 2020.

YADAV, P. D.; POTDAR, V. A.; CHOUDHARY, M. L.; NYAYANIT, D. A. *et al.* Full-genome sequences of the first two SARS-CoV-2 viruses from India. **Indian J Med Res**, 151, n. 2 & 3, p. 200-209, Feb & Mar 2020.

YAO, H.; SONG, Y.; CHEN, Y.; WU, N. *et al.* Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. **Cell**, 183, n. 3, p. 730-738 e713, Oct 29 2020.

YEH, K. M.; CHIUEH, T. S.; SIU, L. K.; LIN, J. C. *et al.* Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. **J Antimicrob Chemother**, 56, n. 5, p. 919-922, Nov 2005.

YUAN, X.; HUANG, W.; YE, B.; CHEN, C. *et al.* Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. **Int J Hematol**, 112, n. 4, p. 553-559, Oct 2020.

ZHANG, Y. Z.; HOLMES, E. C. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. **Cell**, 181, n. 2, p. 223-227, Apr 16 2020.

ZHENG, Y. Y.; MA, Y. T.; ZHANG, J. Y.; XIE, X. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nat Rev Cardiol**, 17, n. 5, p. 259-260, May 2020.

ZIETZ, M.; ZUCKER, J.; TATONETTI, N. P. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. **medRxiv**, Sep 10 2020.

ZHOU, X. Z.; ZHAO, M.; WANG, F. S.; JIANG, T. J. *et al.* [Epidemiologic features, clinical diagnosis and therapy of first cluster of patients with severe acute respiratory syndrome in Beijing area]. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, 83, n. 12, p. 1018-1022, Jun 25 2003.