

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy.

Autores: Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun.

Publicado em: Journal of Thrombosis and Hemostasis JTH. March 27, 2020

DOI: doi.org/10.1111/jth.14817

Tratamento com anticoagulante foi associado com decréscimo de mortalidade em pacientes com coagulopatia e casos graves de doença do Coronavírus 2019

Pontos chaves

- Tratamento com heparina fora recomendado para COVID-19, entretanto ainda é necessário ser validado.
- A mortalidade ao 28º dia entre usuários de heparina e não-usuários fora comparada em pacientes estratificados.
- A mortalidade ao 28º dia de usuários de heparina fora menor do que de não-usuários em pacientes com SIC score ≥ 4 ou D-dímero > 3.0 ug/mL.
- Tratamento com heparina parece ser associado com melhores prognósticos em pacientes com coagulopatias e com COVID-19 grave.

Resumo

Antecedentes: A relativa alta mortalidade de casos graves de doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) é preocupante, a aplicação de heparina em COVID-19 fora

recomendada por consenso de alguns especialistas devido ao risco de coagulação intravascular disseminada e tromboembolismo venoso. Entretanto, sua eficácia ainda precisa ser validada.

Métodos

Resultados de coagulação, medicações e resultados de pacientes consecutivos sendo classificados como COVID-19 grave no hospital de Tongji foram retrospectivamente analisados. As mortalidades ao 28º dia entre pacientes usuários de heparina e não-usuários foram comparadas, também em diferentes riscos de coagulopatia, os quais foram estratificados pelo escore de coagulopatia induzida por sepse (SIC) ou o resultado do D-dímero.

Resultados

Havia 449 pacientes com COVID-19 grave envolvidos no estudo, 99 deles receberam heparina (principalmente heparina de baixo peso molecular, LMWH) por 7 dias ou mais. O D-dímero, o tempo de protrombina e a idade foram positivamente correlacionados com a mortalidade ao 28º dia, e a contagem de plaquetas foi negativamente correlacionada, em análise multivariada.

Não foi achada diferença na mortalidade ao 28º dia entre usuários de heparina e não usuários (30,3% contra 29,7%, P=0,910). Entretanto, a mortalidade ao 28º dia de usuários de heparina foi menor do que de não-usuários em pacientes com escore de SIC ≥ 4 (40,0% contra 64,2%, P=0,029), ou D-dímero >6 vezes o limite superior normal (32,8% contra 52,4%, P=0,017).

Conclusões

A terapia anticoagulante principalmente com LMWH parece estar associada com melhor prognóstico em casos graves de COVID-19 com escore SIC ou níveis elevados de D-dímero.

Palavras-chaves: doença do Coronavírus 2019, sepse, coagulopatia, D-dímero, heparina de baixo peso molecular

Como estudos recentes descreveram [1-3], a doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) grave comumente apresenta complicações como coagulopatia, coagulação intravascular disseminada (DIC) pode existir na maioria dos casos de mortes. Devido a evidência de infecção viral e disfunção respiratória, muitos pacientes com COVID-19 grave contemplam o Terceiro Consenso Internacional de Definição de Sepse (sepsis-3) [4]. Além disso, o repouso a longo prazo e o provável tratamento hormonal também aumentam o risco de tromboembolismo venoso (TEV) em COVID-19 grave. Por essas razões, a aplicação ativa de anticoagulantes (como heparina) para pacientes com COVID-19 grave fora recomendada por um consenso de especialistas na China [5], embora, sua eficácia ainda necessita de validação.

A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) propôs uma nova categoria, identificando uma fase precoce de DIC associada a sepse, chamada "coagulopatia induzida por sepse" (SIC) [6], em que casos de pacientes que contemplaram os critérios diagnósticos de SIC se beneficiaram de terapia anticoagulante foram confirmados [7]. Nosso estudo mirou validar a utilidade do escore SIC e outros parâmetros de coagulação, em triagem de pacientes

que podem se beneficiar de anticoagulante por uma análise retrospectiva.

Métodos

Consecutivos pacientes com COVID-19 grave, admitidos no Hospital Tongji da Universidade de Huazhong de Ciência e Tecnologia em Wuhan de 1º de janeiro a 13 de fevereiro de 2020, foram retrospectivamente inscritos. Como critérios de exclusão foram uma predisposição a sangramentos, hospitalização por menos de sete dias, falta de informação sobre parâmetros de coagulação e medicações e idade menor que 18 anos. Uma revisão retrospectiva das características desses pacientes foi realizada pelo prontuário eletrônico do nosso hospital, as medicações e resultados (mortalidade ao 28º dia) foram monitorados até 13 de março de 2020. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Tongji (Wuhan, China).

O diagnóstico de COVID-19 foi de acordo com a orientação da Organização Mundial da Saúde [8] e confirmado pela detecção de RNA do SARS-CoV-2 no laboratório clínico do Hospital Tongji. A COVID-19 grave foi definida como contemplando qualquer um dos seguintes itens, de acordo com o Plano de Diagnóstico e Tratamento de COVID-19 sugerido pela Comissão Nacional de Saúde da China [9]: frequência respiratória ≥ 30 respirações/min; Saturação arterial de oxigênio $\leq 93\%$ em repouso; PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg.

O sistema de escore SIC incluindo PT, contagem de plaquetas e *sequential organ failure assessment* (SOFA) - em português, avaliação de falha de órgãos sequenciais – foi descrito na tabela 1 [6], em que o escore SOFA foi desenvolvido por um grupo internacional de especialistas para descrever o tempo de curso de seis disfunções de órgãos usando um limitado número de variáveis rotineiramente medidas [10]. Enquanto isso, em nosso estudo prévio [3], D-dímero e tempo de protrombina altos (PT) na admissão foram associados com piores prognósticos em pacientes com COVID-19. Consequentemente esses três parâmetros foram incluídos nesse estudo e os resultados foram gravados enquanto os pacientes contemplavam a definição de COVID-19 grave. O grupo de tratamento anticoagulante

foi definido como recebendo heparina não-fractionada (UFH) ou heparina de baixo-peso molecular (LMWH) por sete dias ou mais [11], que foi a terapia anticoagulante mais comumente usada para COVID-19 em nosso hospital.

Os testes de coagulação incluindo PT e D-dímero foram detectados usando um analisador de coagulação STA-R MAX e reagentes originais (Diagnostica Stago, Saint-Denis, França). As contagens de plaquetas foram analisadas pelo analisador hematológico Sysmex XE-2100 (Sysmex, Kobe, Japão).

As variáveis quantitativas distribuídas normalmente e anormalmente foram comparadas usando-se o teste t de Student e o teste Mann-Whitney U, respectivamente. Variáveis categóricas foram comparadas usando o teste chi-quadrado. Os resultados foram dados como a média +ou- desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) ou quantidade (porcentagem), sempre que apropriados. Variáveis categóricas e consecutivas foram avaliadas pela análise logística regressa pela sua habilidade de prever a mortalidade ao 28º dia. O valor de $P < 0,05$ foi considerado insignificante estatisticamente. Dados foram analisados usando SPSS 21.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Quatrocentos e quarenta e nove pacientes (181 mulheres e 268 homens) classificados como COVID-19 grave foram inscritos no estudo de 1786 casos confirmados consecutivos. A idade média na instauração da doença fora $65,1 \pm 12,0$ anos. Duzentos e setenta e dois pacientes (60,6%) tinham uma ou mais doenças crônicas, principalmente hipertensão ($n=177$, 39,4%), diabetes ($n=93$, 20,7%) e doenças cardíacas ($n=41$, 9,1%). Noventa e nove pacientes (22,0%) receberam tratamento com heparina por pelo menos sete dias, em que 94 receberam LMWH (40-60 mg enoxaparina/dia) e 5 receberam UFH (10000–15000 U/dia), e nenhum outro anticoagulante além da heparina foi usado por 7 dias ou mais em nossos pacientes. Todos os pacientes receberam antiviral e terapias de suporte apropriadas depois da admissão. Noventa e sete (21,6%) pacientes preencheram o

critério SIC (escore total ≥ 4) em que foram classificados como casos graves. No final de 13 de março, 315 (70,2%) ainda sobreviviam e 134 (29,8%) pacientes tinham morrido (Figura 1). Nenhuma diferença ao 28º dia de mortalidade fora achada entre usuários e não-usuários de heparina (30,3% contra 29,7%, $P=0,910$).

Os parâmetros de teste de coagulação e características clínicas entre sobreviventes e não sobreviventes foram comparados (Tabela 2). Então esses parâmetros foram examinados em um modelo logístico multivariado regresso para identificar fator correlativo independente do 28º dia de mortalidade de COVID-19 grave (Tabela 3). O D-dímero, PT e idade foram positivamente, e contagem de plaquetas foi negativamente, correlacionado com a mortalidade ao 28º dia.

A associação entre tratamento com heparina e resultados em pacientes estratificados de acordo com escore SIC ou D-dímero foram avaliados (Tabela 4 e Figura2). O tratamento com heparina fora associado com menor mortalidade em pacientes com escore SIC ≥ 4 (40,0% contra 64,2%, $P=0,029$), mas não naqueles com escore SIC < 4 (29,0% contra 22,6%, $P=0,419$). Como os pacientes foram estratificados pelo resultado do D-dímero, a mortalidade em usuários de heparina basicamente se manteve no mesmo nível, mas em não-usuários, a mortalidade cresceu com o aumento do D-dímero. Quando o D-dímero excedeu 3,0 $\mu\text{g/mL}$ (6 vezes acima o limite normal, 6 ULN), aproximadamente 20% de redução na mortalidade com tratamento com heparina fora constatado (32,8% contra 52,4%, $P=0,017$).

Discussão

A disfunção de células endoteliais induzida pela infecção resulta em excesso de produção de trombina e menor fibrinólise, o que indica um estado de hipercoagulabilidade em paciente com infecção [12, 13], como a COVID-19. Em adição, a hipóxia achada em COVID-19 grave consegue estimular trombose, não apenas por aumentar a viscosidade sanguínea, mas também por uma via de sinalização dependente de fator de transcrição induzida por hipóxia [14]. Como prova, oclusão e formação de microtrombozes em pequenos

vasos pulmonares de pacientes críticos com COVID-19 fora reportado de uma recente dissecação de pulmão [15]. Consequentemente, a aplicação precoce de terapia anticoagulante em COVID-19 grave fora sugerida na China por melhores resultados [5], entretanto, nenhum critério específico de inclusão ou exclusão fora pontuado. Como anticoagulante fora raramente usado em estágios precoces devido à falta de entendimento dessa doença e cada vez mais usada tardiamente durante esse surto de COVID-19, nós podemos retrospectivamente incluir casos suficiente para analisar a diferença nos resultados entre paciente com e sem uso de anticoagulante.

LMWH foi o anticoagulante mais usado em nosso hospital para prevenir DIC e CTE em pacientes, também pelo seu efeito anti-inflamatório [16]. Outra razão é que outros anticoagulantes, como antitrombina ou trombomodulina solúvel recombinante, não estão disponíveis na China ainda. A dose profilática de LMWH fora usada na maioria dos usuários de heparina, complicações como sangramentos foram incomuns e geralmente suaves, não é sabido se doses maiores poderiam ser melhores. Devido as evidências sugerirem que a prevalência e fatores de riscos genéticos de VTE variam significativamente entre populações étnicas e a incidência de VTE em populações asiáticas (21-29 casos por 100 000 indivíduos por ano) é menor [17, 18], uma dose maior de LMWH poderia ser considerada em pacientes não-asiáticos com COVID-19 grave. Entretanto, a eficácia de terapia anticoagulante para DIC associada a sepse ainda é controversa [19,20], até o *guideline* japonês para manejo de sepse possui contras ao uso de heparina ou análogos de heparina como um tratamento padrão em DIC associado a sepse [21], alguns estudos sugeriram que paciente sépticos podem apenas se beneficiar de reconhecimento precoce e tratamento específico [22, 23]. Como decréscimo da contagem de plaquetas e prolongação de PT estão correlacionados com aumento da mortalidade e hipofibrinogemia não é comum em sepse, o ISTH desenvolveu o critério SIC para guiar a terapia anticoagulante, a utilidade desse escore simples fora validade previamente [7].

Como a disfunção do órgão é limitada principalmente no pulmão e o vírus é o principal patógeno, a coagulação característica de COVID-19 grave pode não ser idêntica com a da sepse em geral. Talvez devido ao aumento reacional de trombopoeitina seguido da inflamação pulmonar [24], contagem de plaquetas pode não ser um marcador sensível para coagulopatia de COVID-19, no estudo, apenas 21,6% dos pacientes com COVID-19 grave preencheram os critérios SIC, o que sugeriu pacientes limitados precisando de tratamento anticoagulante. Contudo, como um marcador indireto de ativação de coagulação, D-dímero elevado (>6 ULN) marcadamente também sugeriu benefício com o tratamento com heparina, em grupos maiores de pacientes graves (161 de 449, 35,9%).

Como a ativação da coagulação também contribui para a compartimentalização dos patógenos e reduz sua invasão [25], portanto, tratamento anticoagulante em paciente sem coagulopatia significativa possui risco potencial. Isso pode explicar a mortalidade relativamente maior de usuários de heparina comparado com não-usuários de pacientes com D-dímero ≤ 1 ULN, embora a diferença não fora estatisticamente significativa ($P=0,260$).

Houve significativas limitações nesse estudo. Primeiro, potencial viés de seleção existe nesse estudo retrospectivo, por exemplo, LMWH pode tender a ser usada em pacientes com sintomas alvo ou histórico médico, em que não controlamos. Segundo, devido aos recursos médicos insuficientes no início do surto de COVID-19 em Wuhan, China, a severidade e mortalidade dos pacientes inclusos pode não ser representativa. Terceiro, a influência de outras terapias nesses pacientes não foram avaliadas, em adição, como nós inscrevemos pacientes em um período de 6 semanas, é possível que alguma mudança não-farmacológica pode ter se apresentado no manejo dos pacientes enquanto os médicos aprendiam mais sobre essa doença. Não obstante, esse estudo incluiu uma grande população de pacientes críticos e devido à falta de drogas específicas contra a infecção de SARS-CoV-2 até agora [26], a maioria dos pacientes com COVID-19 grave deve ter recebido tratamento suporte similar depois de

admitidos. Conseqüentemente, nós acreditamos que os resultados do estudo ainda possuem significância clínica.

Concluindo, a relativa maior mortalidade de COVID-19 grave está preocupando, nosso estudo sugere que anticoagulantes podem não beneficiar pacientes não

selecionados, por outro lado, apenas pacientes contemplando critérios SIC ou com D-dímero elevado podem talvez se beneficiar de terapia anticoagulante principalmente com LMWH. Estudos futuros são necessários para confirmar esse resultado.

Tabela 1 Sistema de pontuação ISTH SIC

Item	Ponto	Alcance
Contagem de plaquetas	1	100-150
($\times 10^9 / L$)	2	<100
PT -INR	1	1.2-1.4
	2	> 1,4
Escore SOFA	1	1
	2	≥ 2
Pontuação total para SIC	≥ 4	

INR, razão normalizada internacional; SOFA, avaliação seqüencial de falência de órgãos.

Tabela 2 Características clínicas e de coagulação dos pacientes classificados como COVID-19 grave

Parâmetros	Normal alcance	Total (n = 449)	Sobreviventes (n = 315)	Não sobreviventes (n = 134)	Valores <i>P</i>
Anos de idade)		65,1 ± 12,0	63,7 ± 12,2	68,7 ± 11,4	<0,001
Proporção de sexo (masculino / feminino)		268/181	178/137	90/44	0,036
Com doenças subjacentes		272 (60,6%)	181 (57,5%)	91 (67,9%)	0,136
Recebendo heparina		99 (22,0%)	69 (21,9%)	30 (22,4%)	0,910
Atendendo aos critérios do SIC		97 (21,6%)	42 (13,3%)	55 (41,0%)	<0,001
Parâmetros de coagulação					
PT (s)	11,5-14,5	15,2 ± 5,0	14,6 ± 2,1	16,5 ± 8,4	<0,001
Contagem de plaquetas (× 10 ⁹ / L)	125-350	215 ± 100	231 ± 99	178 ± 92	<0,001
D-dímero (ug / mL)	<0,5	1,94 (0,90-9,44)	1,47 (0,78-4,16)	4,70 (1,42-21,00)	<0,001

Tabela 3 Fatores correlativos multivariados da mortalidade em 28 dias no COVID-19 grave

	Análise multivariada	
	Probabilidade (IC95%)	Valor <i>p</i>
Idade	1.033 (1.013-1.055)	0,002
Relação sexual	0,677 (0,425-1,078)	0.100
Com doenças subjacentes	0,861 (0,538-1,379)	0,534
Tratamento com heparina	1,647 (0,929-2,921)	0,088
Tempo de protrombina	1.107 (1.008-1.215)	0,033
Contagem de plaquetas	0,996 (0,993-0,998)	0,001
Dímero D	1.058 (1.028-1.090)	<0,001

Tabela 4 Associação entre tratamento com heparina e desfechos em pacientes estratificados

Pacientes com	Mortalidade em 28 dias		Análise univariada	
	Tratar com Heparina	Sem tratamento com heparina	Probabilidade (IC 95%)	Valor <i>p</i>
SIC ≥ 4 (n = 97)	40,0%	64,2%	0,372 (0,154-0,901)	0,029
Escore SIC ≤ 4 (n = 352)	29,0%	22,6%	1,284 (0,700-2,358)	0,419
D-dímero ≤ 1 ULN (n = 34)	33,3%	9,7%	4,666 (0,320-68,03)	0,260
Dímero D > 1 LSN (n = 415) 30,2%		32,7%	0,934 (0,569-1,533)	0,788
Dímero D > 2 LSN (n = 317) 32,1%		36,9%	0,810 (0,477-1,375)	0,435
Dímero D > 3 LSN (n = 253) 31,1%		42,5%	0,611 (0,344-1,086)	0,093
Dímero D > 4 LSN (n = 224) 33,3%		44,5%	0,623 (0,345-1,127)	0,118
Dímero D > 5 LSN (n = 190) 34,9%		48,8%	0,563 (0,301-1,050)	0,071
Dímero D > 6 LSN (n = 161) 32,8%		52,4%	0,442 (0,226-0,865)	0,017
Dímero D > 8 LSN (n = 150) 33,3%		54,8%	0,412 (0,207-0,817)	0,011

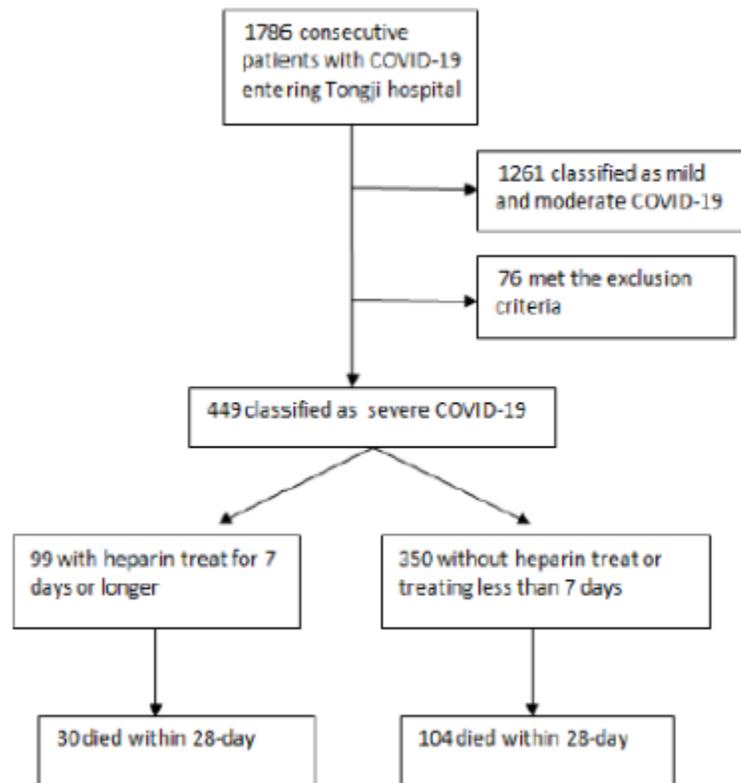


Figura 5: A evolução de pacientes com COVID-19 grave

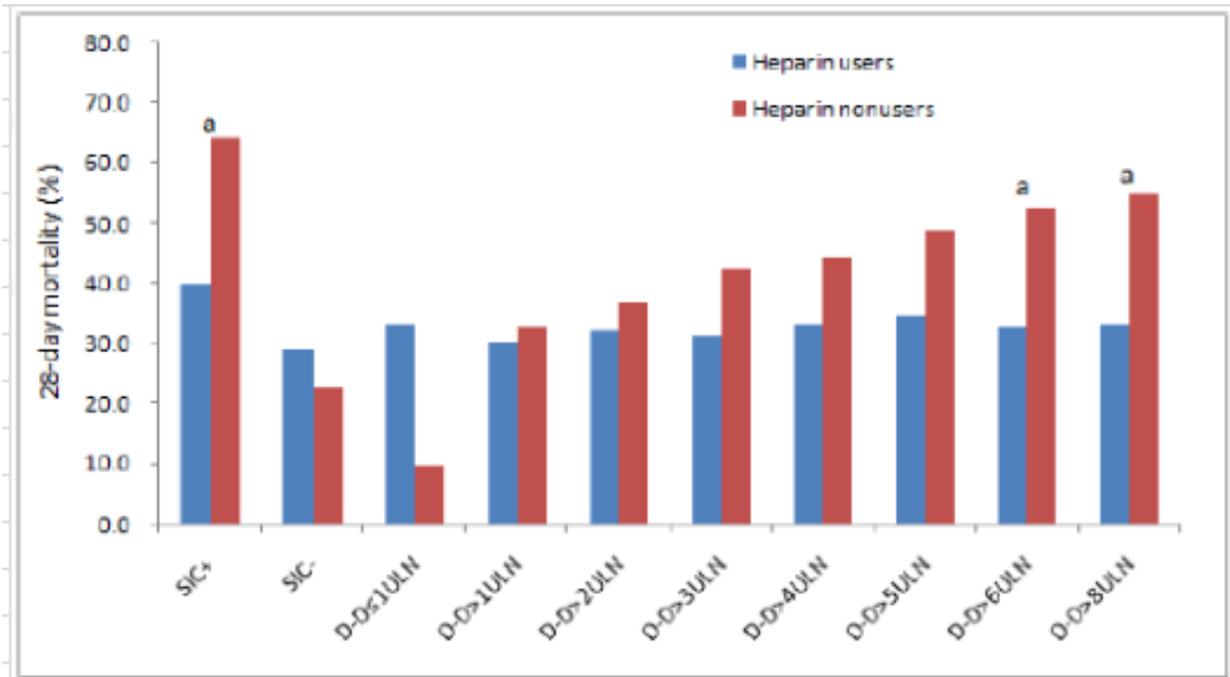


Figura 6: Um gráfico de barras pareado mostrando a mortalidade entre usuários de heparina e não usuários em pacientes

Referências

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-513.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506.
3. 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 [published online ahead of print].
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801–810.
5. Shanghai Clinical Treatment Expert Group for COVID-19. Comprehensive treatment and management of coronavirus disease 2019: expert consensus statement from Shanghai (in Chinese). *Chin J Infect*. 2020, 38 [published online ahead of print].
6. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(11):1989–1994.
7. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*.
8. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Published January 28, 2020. Accessed January 31, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
9. National Health Commission of China. The diagnosis and treatment plan for the novel coronavirus disease (the seventh edition). 2020.
10. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7):707–710.
11. Venclauskas L, Llau JV, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Jans Ø; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35(2):134–138.
12. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017; 149:38–44.
13. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care*. 2019; 9(1):19.
14. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019; 181:77–83.
15. Luo W, Yu H, Gou J, et al. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). Preprints. 2020, 2020020407.
16. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects?. *Thromb Haemost*. 2017; 117(3):437–444.
17. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med*. 2004; 116(7):435–442.

18. Zakai NA, McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2011; Accepted Article This article is protected by copyright. All rights reserved 9(10):1877–1882.
19. Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, et al. Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial. *Shock.* 2011; 35(4):349–354.
20. Liu XL, Wang XZ, Liu XX, et al. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study. *Exp Ther Med.* 2014; 7(3):604–608.
21. Nishida O, Ogura H, Egi M, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *Acute Med Surg.* 2018; 5(1):3–89.
22. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, Yuhara H, Fujimi S. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(3):518–530.
23. Iba T, Gando S, Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(7):1010–1019.
24. Menter DG, Kopetz S, Hawk E, et al. Platelet "first responders" in wound response, cancer, and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2017; 36(2):199–213.
25. Sun H, Wang X, Degen JL, Ginsburg D. Reduced thrombin generation increases host susceptibility to group A streptococcal infection. *Blood.* 2009; 113(6):1358–1364.
26. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020; 14(1):58–60.

Traduzido por¹: João Lucas Lasta e Mateus Henrique Verplotz

Revisado por¹: Alessandra Antonioli, Luís Fernando Rafalski Pereira, Pablo Guarisco Ferreira

Supervisão²: Patricia Leen Kosako

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.