

Caso clínico: tromboembolismo pulmonar secundário em um paciente com COVID-19

Clinical case: secondary pulmonary embolism in a patient with COVID-19

André Luiz Cicilini¹ , Alana Ferreira de Oliveira¹ , Cássio Murilo Trovo Hidalgo Filho¹ ,
Renata Freitas Nogueira Salles² , Michele Higa Fróes³ , Jamilton de Medeiros Eduardo⁴ 

RESUMO

A COVID-19 é a doença infecciosa cujo agente etiológico é um betacoronavirus, o SARS-CoV-2. Sua emergência se deu em uma província chinesa em dezembro de 2019, tornando-se uma pandemia que desafia a saúde pública global. Habitualmente, apresenta-se como uma síndrome gripal, com possibilidade de evolução para síndrome respiratória aguda grave. Além disso, pode provocar alterações na coagulação e resposta inflamatória do indivíduo, levando a complicações tromboembólicas. Este artigo relata o caso de um paciente de 58 anos, diagnosticado com COVID-19, que seguia em isolamento domiciliar e, evoluiu com dispneia e hemoptise no quarto dia de doença. O diagnóstico do tromboembolismo pulmonar (TEP) foi confirmado através de tomografia contrastada de tórax. O paciente foi internado para tratamento clínico, necessitando de acompanhamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) entre o terceiro e quinto dia de internação. Após alta da UTI, o paciente evoluiu sem demais intercorrências, recebendo alta no décimo dia de internação hospitalar.

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

ABSTRACT

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) whose etiologic agent is a betacoronavirus, SARS-CoV-2. Emerged in a chinese province in December of 2019, becoming a pandemic that challenges global public health. It usually presents as a flu-like syndrome, with the possibility of progressing to severe acute respiratory syndrome. In addition, it can lead to cytokine storm syndrome that results in hyperinflammation, exacerbates immune response and may generate changes in the individual's coagulation, causing thromboembolic complications. This article reports the case of a 58-year-old patient diagnosed with COVID-19, who was still in-home isolation and developed dyspnea and hemoptysis on the fourth day of illness. The diagnosis of pulmonary thromboembolism (PTE) was confirmed by contrast-enhanced pulmonary artery tomography. The patient was admitted for clinical treatment, requiring follow-up in the Intensive Care Unit (ICU) between the third and fifth day of hospitalization. After discharge from the ICU, the patient evolved without further complications, being discharged on the tenth day of hospitalization.

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

1. Médico(a) Residente do Programa de Clínica Médica, Departamento de Clínica Médica, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM), São Paulo (SP), Brasil.
2. Médica coordenadora do Centro Respiratório, Departamento de Clínica Médica, HSPM, São Paulo (SP), Brasil.
3. Médica coordenadora do Centro Respiratório, Departamento de Moléstias Infecciosas, HSPM, São Paulo (SP), Brasil.
4. Médico preceptor de Urgência e Emergência, Departamento de Clínica Médica, HSPM, São Paulo (SP), Brasil.

✉ André Luiz Cicilini. Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM). Rua Castro Alves, 60 – Acimação. CEP: 01532-000. São Paulo (SP), Brasil.

acicilini6@gmail.com | Recebido em: 30/05/2020 | Aprovado em: 20/08/2020



INTRODUÇÃO

A *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19) é a zoonose cujo agente etiológico é um retrovírus da família *coronaviridae*, o SARS-CoV-2. Sua emergência se deu, em dezembro daquele ano, em Wuhan, província de Hubei, na China tornando-se uma pandemia que tem desafiado a saúde pública global^{1,2}.

Esta doença que em sua maioria se comporta como uma síndrome gripal pode ser acompanhada de resposta inflamatória generalizada e estado de hipercoagulabilidade²⁻⁵ que parece envolver ativação endotelial, hipoxemia, anticorpos, tempestade de citocinas e resposta TH1 e TH17^{4,6,7}.

Consequentemente, complicações tromboembólicas como o tromboembolismo pulmonar (TEP) e a coagulação intravascular disseminada (CIVD) são potenciais causas de deterioração clínica de pacientes com COVID-19 com ou sem gravidade prévia^{4,8}.

Neste relato, apresentamos o caso de um paciente masculino adulto, sem fatores de risco para tromboembolismo venoso (TEV), infectado por SARS-CoV-2 que evoluiu com TEP secundário após 04 dias de isolamento domiciliar necessitando de internação em unidade de terapia intensiva (UTI).

Eventos tromboembólicos na COVID-19 com este desfecho têm sido descritos e se relacionam com prognóstico, tempo de internação e mortalidade. Portanto, este manuscrito espera contribuir para a literatura médica, bem como para a prática clínica relatando nossa experiência. Aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

CASO CLÍNICO

Trata-se de paciente masculino, 58 anos, branco, natural e residente em São Paulo (SP), agente funerário, casado e católico. Sobrepeso (IMC 29,32 kg/m²), hipertenso controlado, em uso de losartana 50mg/dia. Sem antecedentes de eventos cardiovasculares ou internações. Imunizado em 30/03/2020 com vacina para influenza.

Procurou o Centro Respiratório do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM) pela primeira vez com queixa de febre intermitente, tosse

seca esporádica, dispneia, náuseas e dor abdominal iniciados há 02 dias. Negava contato com caso suspeito ou comprovado de COVID-19. Coletado exames laboratoriais e realizado Tomografia computadorizada (TC) de tórax com opacidades em vidro fosco com alta probabilidade de pneumonia por SARS-CoV-2⁹ (figura 1). Não apresentava, na ocasião, critérios para internação, sendo orientado isolamento domiciliar.

Retornou após 04 dias devido à escarro hemoptoico, piora da dispneia, dor epigástrica ascendente e tontura subjetiva. Negava dor precordial e irradiação. Deu entrada acianótico, afebril (36°C), hemodinamicamente estável com Pressão Arterial (PA) 132 x 78 mmHg/ frequência cardíaca (FC) 82 bpm, sem alterações em ausculta cardíaca. Taquipneico com frequência respiratória (FR) 29 irpm / saturação de oxigênio (SatO₂) em ar ambiente (a.a) de 91% e estertor crepitante em base pulmonar direita. Abdome globoso, indolor e sem outras alterações.

O *Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) para pesquisa de SARS-CoV-2 testou positivo. As três amostras de hemoculturas, negativas. Apresentava relação PaO₂/ FiO₂ de 342,85 mmHg, de acordo com a gasometria arterial (tabela 1). Os demais exames laboratoriais também estão contidos na tabela 1.

Exames de imagem: eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) sem alterações. A angiotomografia de artéria pulmonar (angio-TC) revelou pequena falha de enchimento em ramo arterial pulmonar segmentar para o lobo pulmonar inferior esquerdo, relacionada a tromboembolismo pulmonar associada a alterações com alta probabilidade de COVID-19 (figuras 2 e 3).

Optamos pelo tratamento com enoxaparina 100mg subcutânea (SC)12h/12h. Utilizamos ceftriaxone associada a azitromicina e, apesar de mais de 48 horas dos sintomas, oseltamivir terapêutico.

Inicialmente, foi encaminhado para a enfermaria, porém no 3º dia de internação hospitalar (DIH) apresentou taquipneia (FR 26ipm) e hipoxemia (SatO₂ 81% em a.a e 91% com cateter de O₂ a 4 litros/minuto) sendo transferido para UTI. Nesta unidade, foi iniciado hidroxicloroquina com avaliação diária do intervalo QTc no ECG. O paciente não necessitou de ventilação mecânica invasiva. Em 02 dias retornou para enfermaria.

Tabela 1

Exames laboratoriais

	Parâmetros	Resultado	Valores de referência*
Gasometria arterial da admissão	pH	7,41	7,35 – 7,45
	pCO ₂	32mmHg	35 – 45mmHg
	PaO ₂	72mmHg	80 – 100mmHg
	HCO ₃	20mmol;	22 – 26mmH
	BE	-3,1	-3 - +3
	CO ₂ total	20,9 mmol/L	23 – 27 mmol/L
	SatO ₂	95%	95-98%
Hemograma da admissão	Hemoglobina	15,8g/dL	13 - 17,5g/dL
	Hematócrito	46,7%	37 - 50%
	Leucócitos Totais	4800mm ³	3500 - 10500mm ³
	Bastões	1160mm ³	0 - 84000mm ³
	Segmentados	1940mm ³	1700 - 7000mm ³
	Linfócitos	1260mm ³	1000 - 3000mm ³
	Plaquetas	126000mm ³	150000 - 450000mm ³
Outros exames laboratoriais	D-dímero da admissão	237ng/mL	Até 198ng/mL
	D-dímero do 3º DIH**	259ng/mL	Até 198ng/mL
	D-dímero do 5º DIH**	111ng/mL	Até 198ng/mL
	D-dímero do 7º DIH**	99 ng/mL	Até 198ng/mL
	Desidrogenase Láctica (DHL)	369U/L	125 – 220U/L
	Proteína C reativa (PCR)	12,21mg /L	Inferior a 1mg/dL
	Troponina	<0.01µg/mL	Até 0, 026µg/mL
	Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	63U/L	5 – 34U/L
	Transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	92U/L	0 – 55U/L
	Ureia	36mg/dL	15 – 45mg/dL
	Creatinina	1,19mg/dL	0,7 – 1,25mg/dL
	Sódio	138mmol/L	136 -145mmol/L
	Potássio	4,5mmol/L	3,5 – 5,1mmol/L
	Tempo de Protrombina (TP)	13,8 segundos	Sem referência
<i>International Normalized Ratio (INR)</i>	1	0,80 – 1,25	
Tempo de Tromboplastina parcial ativado (TTPa)	51s	20 – 40s	

*Valores padronizados pelo laboratório

** Dia de Internação Hospitalar

Realizou ecocardiograma transtorácico (ECott) no 9º DIH com disfunção diastólica de ventrículo esquerdo de grau I (tipo alteração de relaxamento), aumento discreto de átrio esquerdo 45

mm (VR 27 a 40mm), pressão sistólica em artéria pulmonar (PSAP) normal (23mmHg).

No 10º DIH evoluiu para alta domiciliar com prescrição de rivaroxabana e seguimento ambulatorial.

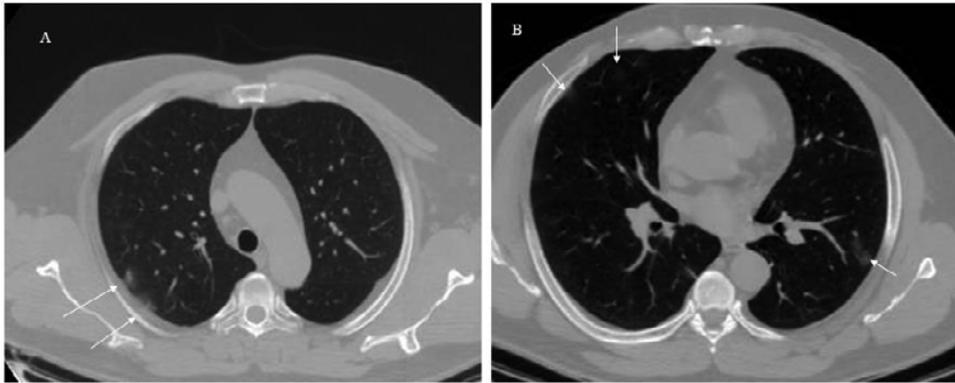


Figura 1: Imagens de TC de tórax convencional. (A) opacidades em vidro fosco com aspecto focal de distribuição periférica; (B) Nota-se acometimento bilateral em mais de um lóbulo. Os achados são compatíveis com infecção por SARS-CoV-2⁹

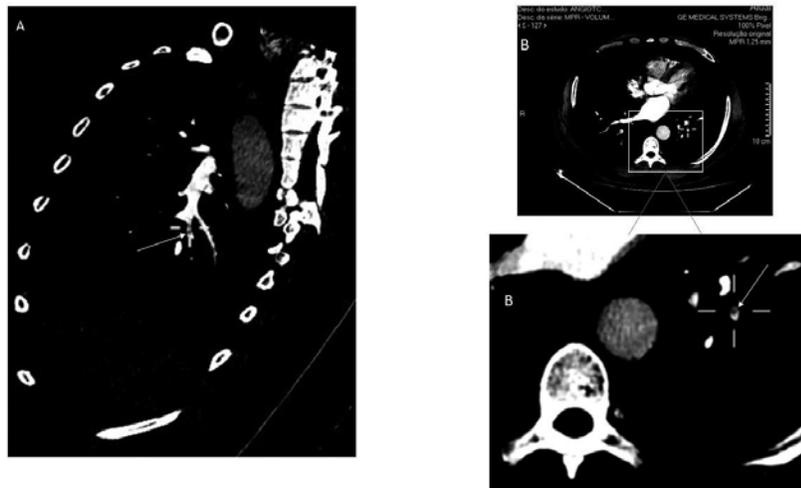


Figura 2: Imagens de angio-TC de artéria pulmonar. (A) Na seta - corte sagital oblíquo com pequena falha de enchimento em ramo arterial pulmonar segmentar para o lobo inferior esquerdo, relacionada a TEP. (B) Na seta – corte axial ampliado com o mesmo achado da imagem A.

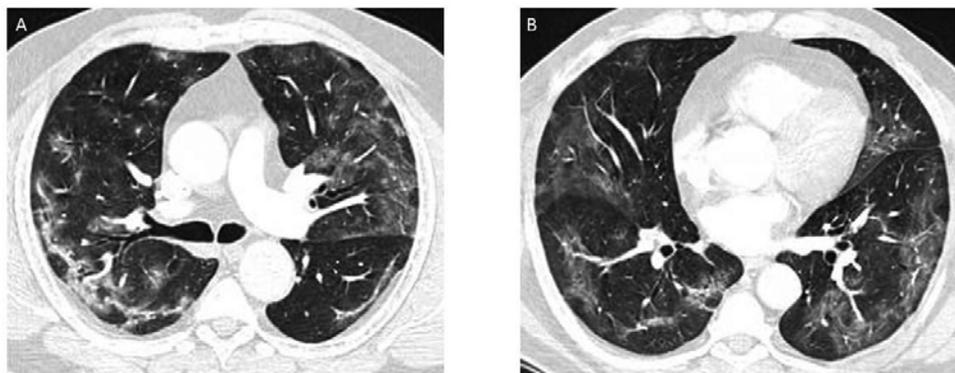


Figura 3: Imagens de angio-TC de artéria pulmonar (A e B) Opacidades em vidro fosco com aspecto focal de distribuição periférica e difusa; acometimento bilateral e em mais de um lóbulo. Nota-se aumento do comprometimento do parênquima pulmonar em relação a figura 1. Os achados são compatíveis com infecção por SARS-CoV-2⁹.

DISCUSSÃO

Para este paciente a hipótese de TEP secundário a COVID-19 se deu por apresentar a tríade clássica (dispneia, dor torácica e hemoptise) e pelo seu antecedente no centro respiratório. Consideramos a queixa de dor epigástrica ascendente como dor torácica atípica, pela apresentação global do caso e por se impor como de maior gravidade do que se fosse considerada como sintoma dispéptico.

A tríade clássica do TEP, apesar de muito sugestiva, está presente em menos de 15% dos casos e é manifestação incomum na infecção por SARS-CoV-2 (até 5%)^{10,11}. Na embolia pulmonar (EP) a maioria dos pacientes tem fatores de risco predisponentes e em 70% dos casos o sítio primário é uma trombose venosa profunda (TVP)¹⁰. Nosso paciente não apresentava fator significativo e nem sinais de oclusão em membros inferiores.

Há outros casos semelhantes, como o de Casey et. al no qual um homem adulto já diagnosticado com COVID-19, sem fatores de risco para embolia, em isolamento domiciliar, procurou a emergência com a tríade clássica. O exame de imagem confirmou TEP segmentar bilateral¹². Danzi et. al relatou um caso de embolia pulmonar (EP) bilateral associada a pneumonia severa em uma mulher de 75 anos, também sem fatores de risco, com história de febre por dez dias e dispneia de início súbito. O RT-PCR foi positivo para SARS-CoV-2¹¹.

Considerando a hipótese de TEP, utilizamos o *score* de Wells¹⁰ para classificação de probabilidade. Diante do risco intermediário [4 pontos (hemoptise e diagnóstico alternativo menos provável que EP)], solicitamos o D-dímero e posteriormente a angio-TC de artéria pulmonar que revelou a oclusão de ramo arterial segmentar para o lobo inferior do pulmão esquerdo e outras alterações sugestivas de COVID-19 (figuras 2 e 3).

Independente da escala de probabilidade que se utiliza (Wells ou Geneva), a proporção de EP é de 30% para os casos intermediários. De acordo com a diretriz europeia, recomenda-se inicialmente o D-dímero para as probabilidades baixa e intermediária¹⁰.

A angio-TC é, até o momento, o exame mais utilizado para confirmar TEP. Detecta trombos de até 1 a 2 mm em um segmento específico. A TC de tórax convencional tem sensibilidade

e especificidade muito variáveis em diferentes séries¹⁰. Entretanto, é o estudo de imagem mais indicado na COVID-19⁹.

A TC de tórax nesta doença tem alta sensibilidade (97%) e baixa especificidade (25%). Os achados mais comuns são opacidade em vidro fosco focal ou difusos, periféricos, bilateral, geralmente envolvendo múltiplos lóbulos pulmonares, aumento de vasos sanguíneos, aspecto de pavimentação em mosaico e sinal do halo invertido, porém são inespecíficos^{9,13}. O RT-PCR para a detecção do SARS-CoV-2 é o exame confirmatório¹⁴.

O D-dímero tem alto valor preditivo negativo para TEP¹⁰. Portanto, tem validade diagnóstica neste evento quando seus valores estão abaixo do *cut off*. Não é recomendado isoladamente como preditor de risco para embolias em pacientes com COVID-19^{8,12}, pois estes majoritariamente possuem alteração do nível sérico desde o início da doença^{4,8,15}.

Esse biomarcador é um produto da degradação da fibrina e se altera em eventos tromboembólicos, infecções e inflamação sistêmica como na infecção por SARS-CoV-2. Tem-se demonstrado que os níveis aumentados de D-dímero se correlacionam com mau prognóstico e mortalidade na COVID-19^{4,15}.

Em nosso paciente, o valor encontrado (237 ng/mL – 1,2x a normalidade), foi interpretado não só como repercussão da infecção pelo coronavírus, mas também como resultado de uma provável complicação, haja vista sua a condição pré-existente. No protocolo de nossa instituição, o D-dímero é seriado para acompanhar a atividade da doença dos pacientes internados e tem valor como indicador de evento tromboembólico quando associado à deterioração do quadro clínico e/ou sinais sugestivos, como é recomendado em alguns estudos^{8,12}.

Acompanhamos o D-dímero no 3º, 5º e 7º DIH como marcador prognóstico, com os valores respectivos de 259 ng/mL, 111 ng/mL e 99 ng/mL. A curva com resultado decrescente foi compatível com a boa resposta clínica do paciente corroborando a possível correlação deste exame com o prognóstico.

O TP e o TTPA foram preditores independentes para complicações embólicas em pacientes com COVID-19 internados em uma UTI na Holanda¹⁶ e também parecem estar associados com o prognóstico da doença.^{4,16} A PCR, DHL e fibrinogênio são

marcadores que frequentemente estão alterados². Também utilizamos para acompanhar a doença e suas complicações.

Estes marcadores refletem a resposta inflamatória sistêmica e o estado de hipercoagulabilidade dos pacientes infectados por SARS-CoV-2. Especula-se que ao se ligar ao seu receptor, presente em diversos tecidos, desencadeia efeito citopático na célula endotelial expondo a matriz extracelular trombogênica e ativando a via do fator tecidual. Interage também com a uroquinase, receptor *toll like*, estimula a trombina e diminui a fibrinólise²⁻⁴.

A hipóxia determinada pela doença pode contribuir pela via de sinalização dependente do fator de transcrição induzível por hipóxia e hiperviscosidade^{2,4,16}. Anticorpos pró-coagulantes como anti-cardiolipina IgA, anti- β 2-glicoproteína I IgA e IgG foram encontrados em pacientes com COVID-19 que complicaram com múltiplos infartos cerebrais⁶. O vírus induz resposta celular TH1 e TH17 envolvendo diversas citocinas como IL1-b, IL-17, IL-22 e TNF α levando à resposta inflamatória sistêmica intensa e cíclica⁷.

Achados *post-mortem* revelaram dano alveolar difuso, formação de membra hialina, hemorragias e depósitos de fibrina intra-alveolares, hiperplasia de pneumócitos e infiltrado mononuclear. Em um destes pacientes, haviam alterações compatíveis com broncopneumonia bacteriana sobreposta¹⁷.

Diante deste alto risco tromboembólico, a anticoagulação com heparina profilática ou terapêutica está sendo recomendada para alguns pacientes com estudos demonstrando uma redução da mortalidade na COVID-19^{5,18}.

Para o nosso caso prescrevemos enoxaparina 100mg SC 12h/12h. Não há um esquema padrão recomendado especificamente para TEP na COVID-19, sendo optado pelos esquemas clássicos nas diversas experiências publicadas^{5,18}.

O ECG possibilitou a exclusão de alterações cardíacas relacionadas a EP como arritmias, sobrecargas ventriculares [principalmente de ventrículo direito (VD)] e infarto agudo do miocárdio com supra ST. Em alguns casos de TEP, pode ocorrer o padrão S1Q3T3¹⁰.

A troponina normal corroborou para a exclusão de isquemia aguda. Seus níveis aumentados estão relacionados com pior prognóstico no TEP¹⁰.

Na infecção por SARS-CoV-2, ela pode ser indício de envolvimento cardíaco¹⁹.

O ECott foi realizado no 9º DIH, pois em pacientes hemodinamicamente estáveis não é essencial no momento do diagnóstico, muito embora possa ajudar no diagnóstico diferencial de dispneia¹⁰. Entretanto, é preciso ressaltar que quando opta-se pela realização pós-evento, como no caso, alterações agudas transitórias podem não ser identificadas. Este exame pode ser mais útil em casos de TEP hemodinamicamente instáveis para avaliar principalmente o VD¹⁰.

Em uma paciente com miocardite pelo coronavírus, o ECott revelou discreta alteração de função sistólica de ventrículo esquerdo, aumento de espessura do septo interventricular com aparência “eco-brilhante” difusa do miocárdio, hipocinesia e derrame pericárdico ao redor das câmaras direitas sem tamponamento¹⁹.

Não realizamos ultrassom (US) em nosso paciente, uma vez que não havia sinais de TEV em membros inferiores, bem como o estudo contrastado já comprovara TEP, assim o tratamento não sofreria alterações caso aquele exame fosse positivo para oclusão venosa.

O achado na US de compressão venosa incompleta da região inguinal e/ou fossa poplítea, em qualquer um dos lados, sugere coágulo e tem especificidade para EP de 94%, porém baixa sensibilidade (41%). Essa estratégia é mais indicada quando há contraindicação à angio-TC de artéria pulmonar¹⁰.

Utilizamos antibioticoterapia para cobertura de pneumonia bacteriana da comunidade, pois não era possível a exclusão da associação. Há potencial coinfeção como relatado¹⁷. Nosso esquema é uma cefalosporina de terceira geração (ceftriaxone) associada a um macrolídeo (azitromicina).

A utilização de antibióticos para tratamento/suspeita de coinfeção com pneumonia bacteriana consta nas Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da COVID-19 do Ministério da Saúde, com base em diversas experiências internacionais¹⁴.

Considerando como critério a piora da síndrome gripal diante da possibilidade de pneumonia por H1N1, optou-se por oseltamivir²⁰. A vacina para influenza havia sido realizada 06 dias antes, a proteção imunológica não estava estabelecida e o exame para COVID-19, em análise. Nosso paciente não era tabagista e nem tinha antecedentes

para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Apesar do escarro hemoptoico, o quadro era agudo e sem epidemiologia para Tuberculose pulmonar, mas deve-se avaliar cada caso.

A hidroxicloroquina foi prescrita pois na época era um tratamento em discussão, empregado em caráter emergencial. De acordo com as evidências mais recentes, foi excluída do protocolo da instituição e não é mais recomendada pela falta de comprovação de benefícios, risco aumentado de arritmias cardíacas e lesão hepática²¹. É necessário salientar que acompanhávamos o intervalo QTc diariamente, bem como as transaminases para evitar malefícios com esta terapêutica.

Os resultados do estudo clínico randomizado do grupo "Recovery" da Universidade de Oxford apontam benefícios na redução de mortalidade com o uso da dexametasona na dose de 6mg em pacientes com COVID-19 sob ventilação mecânica ou necessidade de oxigênio suplementar²². Não utilizamos em nosso paciente, pois o nosso caso é anterior a esta nova evidência e as experiências científicas da época não recomendavam o uso de glicocorticoides no manejo desta doença^{23,24}.

Diante da evolução favorável, recebeu alta com rivaroxabana e será acompanhado em nossos ambulatórios. A decisão de anticoagulante oral deve ser individualizada e de acordo com a realidade econômica, comorbidades e possibilidade de acompanhamento médico. Nenhum fármaco na literatura foi encontrado como preferencial para esta situação.

CONCLUSÃO

Em suma, a COVID-19, devido ao seu estado de hipercoagulabilidade e inflamação sistêmica, pode ter o TEP como uma de suas complicações. Deve ser suspeitado na deterioração do quadro clínico de uma síndrome gripal ou associação desta com hemoptise ou mesmo na presença da tríade clássica, justamente por serem pouco frequentes na manifestação dessa infecção viral. Sua abordagem e tratamento não difere do clássico manejo conhecido. A heparina profilática pode ser capaz de reduzir essas complicações em alguns pacientes e, é terapia de escolha no tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Mar 17;26(4):450–2.
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;1–13.
3. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;0–2.
4. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol [Internet]*. 2020;104362. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>
5. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;
6. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med [Internet]*. 2020 Apr 8 [cited 2020 Apr 16];e38. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2007575>
7. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect [Internet]*. 2020;(xxxx):17–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
8. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200067.
9. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV). *Radiology*. 2020 Feb 4;295(1):202–7.
10. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galiè N, Gibbs JSR, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS) [Internet]. Vol. 41, *European Heart Journal*. Poland; 2020 [cited 2020 Apr 18]. p. 543–603. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/41/4/543/5556136>
11. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020;2020.
12. Casey K, Itean A, Nicolini R, Auten J. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: Acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection. *Am J Emerg Med [Internet]*. 2020 Apr [cited 2020 Apr 18]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675720302394>

13. Chate RC, Kaiser E, Nunes U, Bastos R, Passos D, Borges G, et al. Apresentação tomográfica da infecção pulmonar na COVID-19 : experiência brasileira inicial. *J Bras Pneumol.* 2020;46(2):2-5.
14. Ministério da Saúde. Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da COVID-19 [Internet]. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Saúde. Insumos Estratégicos em Saúde. 2020 [cited 2020 Apr 19]. Available from: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/07/ddt-covid-19.pdf>
15. Yumeng Y, Cao J, Qingqing W, Liu K, Zheo L, Kaihuan Y, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. 2020 Apr 4;
16. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM Van Der, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020;(xxxx):1-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
17. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological Study of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) through Post-Mortem Core Biopsies. Preprints [Internet]. 2020;10-2. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0311/v1>
18. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;3-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
19. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;2019:4-9.
20. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis B. Protocolo de tratamento de Influenza: 2017 [recurso eletrônico] [Internet]. [cited 2020 Apr 19]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/publicacoes/protocolo_tratamento_
21. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2020 Aug 9]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014>
22. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2020 Aug 9];NEJMoa2021436. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
23. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Aug 15]. p. 473-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
24. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2020 Aug 15];323(11):1061-9. Available from: <https://jamanetwork.com/>