



Unirio - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)



Trabalho de Conclusão de Curso

**Repercussões da infecção de SARS-CoV-2 sobre o endotélio humano: uma
revisão integrativa**

Aluno: Pedro Henrique de Carvalho Gomes

Orientadora: Prof. Dra. Solange Campos Vicentini

**Rio de Janeiro
Fevereiro de 2024**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
ESCOLA DE MEDICINA E CIRURGIA**

PEDRO HENRIQUE DE CARVALHO GOMES

**REPERCUSSÕES DA INFECÇÃO DE SARS-COV-2 SOBRE O ENDOTÉLIO
HUMANO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharelado em Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dra. Solange Campos Vicentini

Rio de Janeiro

Fevereiro de 2024

PEDRO HENRIQUE DE CARVALHO GOMES

REPERCUSSÕES DA INFECÇÃO DE SARS-COV-2 SOBRE O ENDOTÉLIO HUMANO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharelado em Medicina.

Data de aprovação: 29 / 02 / 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Solange Campos Vicentini. MD.PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Orientadora

Prof.^a Dra. Eliane Dantas Rocha. PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Célia Regina de Oliveira Garritano
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Dr. Gustavo Mourão Rodrigues
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Este trabalho é dedicado ao meu querido avô Albino Henrique de Lima Carvalho, que sempre acreditou em mim e foi uma fonte inesgotável de apoio em diversos momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Antonio e Elisabete por serem a base sólida que sustenta meus sonhos, pelo amor incondicional e apoio em todas as fases da minha vida. Ao meu irmão Antonio, companheiro leal em qualquer show de rock, compartilhando risos e desafios, obrigado por tornar a caminhada mais significativa. À minha avó Alice Lourdes e minha tia Regina, fontes infinitas de carinho e pessoas fundamentais na minha criação. Sou imensamente grato pelo privilégio de ter uma família tão incrível. Aos meus avós Antonio e Maria (in memoriam), cujo carinho permanece eterno em nossos corações.

Agradeço aos meus amigos mais próximos da turma: Bianca Rosa, João Santana, Matheus Lopes e Matheus Medeiros. Vocês são responsáveis pelos melhores momentos vividos na faculdade ao longo desses 6 anos. Cada um de vocês contribuiu para a minha jornada acadêmica de maneiras únicas.

Também agradeço os bons professores que viabilizaram o desenvolvimento do meu conhecimento para além do mero caráter técnico. Sou grato especialmente pelas professoras Eliane Dantas e Solange Vicentini, as quais cultivam uma parceria de anos comigo, e pela professora Célia Garritano, que me ensinou muito mais do que cirurgia geral. Obrigado por estarem comigo em tantos momentos da minha formação e, principalmente, no fim. Incluo também médicos que, apesar de não serem oficialmente meus professores, são fontes de inspiração para o meu futuro. Agradeço às Dras. Arminda Baffica e Maria Clara Hissa, bem como aos Drs. Gustavo Mourão e Walid Nasr. Me sinto muito grato por serem profissionais tão exemplares e por tudo que me ensinaram.

Agradeço ao mangaká japonês Naoki Urasawa por ter criado Monster. Kenzo Tenma, protagonista da obra, além de um personagem excepcional, é o exemplo perfeito de como um verdadeiro médico deve ser, alguém que jamais desiste de salvar uma vida e que luta por seus pacientes sem deixar de ser uma pessoa terna.

Deixo também meu agradecimento a uma pessoa muito especial na caminhada: eu mesmo. Foram muitos momentos de dedicação, sacrifícios, erros e acertos até chegar aonde estou hoje, mas sem dúvida nenhuma faria tudo de novo. Chego no final desse ciclo orgulhoso do caminho que trilhei até aqui e ansioso pelas novas jornadas que me aguardam.

Por fim agradeço a Deus, Nossa Senhora de Aparecida e Santo Expedito, que me ajudaram e guiaram nos momentos mais obscuros dessa árdua trajetória.

“Se nossas vidas já estão escritas, é necessário um homem corajoso para reescrever o roteiro.”

Alan Wake

GOMES, Pedro Henrique de Carvalho. **Repercussões da infecção de SARS-CoV-2 sobre o endotélio humano: uma revisão integrativa**. 2024. 33 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

RESUMO

A pandemia de COVID-19 foi responsável por um massivo impacto por todo o globo, sendo um dos grandes marcos do século XXI até então. Ao passo que pesquisas recentes buscam entender melhor a fisiopatologia da doença, surgem evidências de que a disfunção endotelial é um ponto-chave na evolução clínica dessa enfermidade. O presente trabalho tem por objetivo revisar, por meio da literatura científica atual, qual a real relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e o endotélio humano. O estudo usou como metodologia a revisão integrativa, baseada em 24 artigos selecionados a partir de um total de 659, nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Web of Science, EMBASE e PubMed. Foram incluídos estudos originais, observacionais, transversais, revisões sistemáticas e metanálises, escritos nas línguas portuguesa e inglesa, publicados nas bases de dados supracitadas durante o período compreendido entre novembro de 2019 e novembro de 2022. Foi evidenciado que a COVID-19 guarda uma íntima relação com o endotélio humano, tanto pela infecção direta do vírus em células endoteliais, quanto por mecanismos indiretos, como o processo inflamatório exacerbado e a ocorrência de coagulopatia.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Endotélio; Citocinas; Coagulopatia.

GOMES, Pedro Henrique de Carvalho. **Repercussions of SARS-CoV-2 infection on the human endothelium: na integrative review**. 2024. 33 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic was responsible for a massive impact across the globe, being one of the most important events of the 21st century so far. While recent studies seek a better understanding about the disease's pathophysiology, emerging evidence shows that endothelial dysfunction is a key point in the clinical evolution of this disease. The present work aims to review, through current scientific literature, the real association between SARS-CoV-2 infection and the human endothelium. The study uses an integrative review methodology, based on 24 articles selected from a total of 659 in the following databases: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Web of Science, EMBASE and PubMed. Original studies, observational, cross-sectional studies, systematic reviews and meta-analyses, written in Portuguese and English, published in the aforementioned databases during the three-year period between November 2019 and November 2022 were included. It has been demonstrated that COVID-19 has an intimate relationship with the human endothelium, both through direct infection of the virus in endothelial cells and through indirect mechanisms, such as exacerbated inflammation and the occurrence of coagulopathy.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Endothelium; Cytokines; Coagulopathy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- (BVS) Biblioteca Virtual em Saúde
- (CAPES) Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- (CIVD) Coagulação Intravascular Disseminada
- (COVID-19) Coronavírus Disease 2019
- (ECA-2) Enzima Conversora da Angiotensina 2
- (IL-1 β) Interleucina-1 β
- (IL-18) Interleucina-18
- (IL-6) Interleucina-6
- (IL-8) Interleucina-8
- (ILs) Interleucinas
- (LDL) Lipoproteína de Baixa Densidade
- (NO) Óxido Nítrico
- (OMS) Organização Mundial de Saúde
- (SARS-CoV-2) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
- (SIRS) Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
- (SRAA) Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
- (SRAG) Síndrome Respiratória Aguda Grave
- (TNF- α) Fator de Necrose Tumoral- α
- (vWF) Fator de von Willebrand
- (WoS) Web of Science

Lista de quadros e figuras

Quadro 1.....	18
Quadro 2.....	20
Quadro 3.....	21
Figura 1.....	21

SUMÁRIO

1) INTRODUÇÃO.....	12
1.1) O SARS-COV-2 E A COVID-19.....	12
1.2) ENDOTÉLIO.....	13
2) JUSTIFICATIVA.....	15
3 OBJETIVOS.....	16
4) MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
5) RESULTADOS.....	20
6) DISCUSSÃO.....	28
7) CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

1) INTRODUÇÃO

1.1) O SARS-COV-2 E A COVID-19

A pandemia da COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, é um dos principais eventos globais na última década (1). A doença, identificada pela primeira vez na China, em dezembro de 2019, espalhou-se rapidamente por todo o mundo, afetando saúde pública, economia e o cotidiano ao redor do globo (1).

O SARS-CoV-2 é membro da família Coronaviridae. Os primeiros casos foram vinculados a um mercado de frutos do mar na província chinesa de Wuhan, onde se acredita que o vírus tenha feito o salto dos animais para os seres humanos (1). Ainda que o hospedeiro intermediário exato não seja conhecido, suspeita-se de mamíferos como pangolins (1). Após os casos iniciais, o vírus se mostrou altamente transmissível entre humanos, propagando-se principalmente por intermédio de gotículas do trato respiratório provenientes de pessoa infectada (2).

Os sinais e sintomas da COVID-19 variam amplamente, desde casos assintomáticas até quadros graves (3). Os sintomas mais comuns são típicos de uma síndrome gripal e incluem febre, tosse não produtiva e fadiga, podendo estar ou não associados a anosmia e/ou ageusia, dor de garganta, e dispneia (3). Complicações graves, como pneumonia, síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e insuficiência renal aguda também foram observadas, sendo inicialmente associadas a pessoas idosas e/ou imunossuprimidas (3).

A rápida transmissão global do SARS-CoV-2 levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar a COVID-19 como uma pandemia em 11 de março de 2020 (4). Medidas de prevenção, como distanciamento social, uso de máscaras e higienização das mãos, foram implementadas em muitos países, passando a ser parte do cotidiano (4). Em termos de mortalidade, estima-se que a taxa de mortalidade por infecção seja de cerca de 0,5% a 1%, embora isso varie significativamente dependendo da demografia da população e da capacidade do sistema de saúde (5). A introdução de vacinas no final de 2020 e início de 2021 foi um avanço fundamental para controlar a propagação do vírus e reduzir a gravidade dos casos (6).

No Brasil, a pandemia apresenta-se em fase de redução atualmente, mas os primeiros 18 meses do cenário pandêmico foram caracterizados pela sobrecarga do sistema de saúde e significativos impactos socioeconômicos (7). De acordo com o Ministério da Saúde, de 27/03/2020 a 30/12/2023 foram registrados um total de

38.210.864 casos de COVID-19 e 708.638 óbitos pela doença em todo o território nacional (8).

1.2) O ENDOTÉLIO

O endotélio, uma monocamada contínua de células epiteliais, reveste o interior de todos os vasos sanguíneos e atua como uma interface crítica entre o sangue circulante e os tecidos circundantes, alcançando até 7.000 m² de superfície (9). Historicamente considerado um mero tapete inerte que suporta a circulação sanguínea, agora é bem estabelecido que o endotélio desempenha papéis vitais em uma série de processos fisiológicos e patológicos (9,10).

Entre algumas funções essenciais do endotélio, podem ser destacadas:

- 1.2.1. Hemostase:** O endotélio apresenta, em contextos fisiológicos, uma gama de propriedades anticoagulantes, antitrombóticas e pró-fibrinolíticas (9). No entanto, sob estímulos pró-inflamatórios, passa a expressar fator tecidual e liberar fator de von Willebrand (vWF) por meio da externalização dos grânulos de Weibel-Palade, fatores envolvidos nas cascatas de coagulação (9).
- 1.2.2. Equilíbrio vasodilatador/vasoconstritor:** Em condições normais, células endoteliais promovem a vasodilatação pela produção de Óxido Nítrico (NO), modulando o fluxo sanguíneo local de forma parácrina, porém esse processo pode sofrer interferência de mecanismos que prejudiquem a síntese de NO (9). Ademais, o endotélio produz endotelina-1, um forte vasoconstritor, sob certos estímulos, como angiotensina II, trombina ou oxidação de lipoproteína de baixa densidade (LDL) (9).
- 1.2.3. Inflamação:** Em resposta a lesões ou infecções, o endotélio expressa moléculas para adesão de leucócitos e atua como o portão que controla a entrada dessas células em tecidos adjacentes a fim de combater microrganismos invasores, reparar danos e participar da cicatrização (9).
- 1.2.4. Barreira seletiva:** Sob circunstâncias fisiológicas, o endotélio regula seletivamente a permeabilidade vascular, mas uma série de alterações, como a influência de citocinas pró-inflamatórias, podem comprometer a integridade dessa barreira, gerando extravasamento de conteúdo da microvasculatura para o compartimento tecidual (9).

Por outro lado, em algumas situações específicas, o epitélio pode apresentar-se disfuncional, gerando consequências significativas sobre a homeostase (11). A disfunção endotelial é abrangida por uma fisiopatologia complexa que se baseia na redução da síntese de NO e na ativação endotelial após estimulação por vários mediadores inflamatórios, como padrões moleculares, lipoproteínas oxidadas e citocinas (11). Outros fatores, tais como o tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e processos inflamatórios são condições provavelmente associadas a mudanças morfológicas e funcionais de células endoteliais que as tornam disfuncionais (11,12).

Diante disso, nota-se que o caráter altamente inflamatório da COVID-19 tem impulsionado de forma significativa estudos que buscam identificar uma possível relação entre a disfunção endotelial e as características clínicas da doença (9,11).

2) JUSTIFICATIVA

A pandemia de COVID-19 é um dos grandes marcos para a saúde pública do século XXI, responsável por incontáveis óbitos e implicações socioeconômicas imensuráveis ao redor do globo, despertando um interesse significativo na comunidade científica devido aos seus impactos multifacetados no organismo humano. A necessidade de aprofundar o conhecimento científico a respeito dessa temática, a fim de melhor elucidar a patogênese e os fatores de risco envolvidos nessa doença, esbarra na crescente evidência de que o vírus SARS-CoV-2 pode desencadear disfunções endoteliais, as quais contribuem para complicações observadas nos pacientes afetados.

Estudos clínicos atuais têm observado consistentemente a presença de disfunção endotelial em pacientes com COVID-19, sugerindo uma ligação intrínseca entre a infecção viral e alterações vasculares (9). Compreender a resposta do endotélio humano à infecção é crucial para elucidar os mecanismos patológicos subjacentes e as complicações associadas à doença, além de contribuir para a identificação de biomarcadores que auxiliem na avaliação do risco de complicações vasculares em pacientes com COVID-19.

Em última análise, desenvolver uma mais profunda compreensão do tema é vital para melhorar a gestão clínica dos pacientes e desenvolver estratégias terapêuticas mais eficientes em detrimento das empregadas na atualidade. Portanto, a presente pesquisa visa preencher possíveis lacunas críticas no entendimento da fisiopatologia vascular associada à doença, fornecendo compreensões valiosas para futuras intervenções médicas.

3) OBJETIVOS

3.1) OBJETIVO GERAL

- Analisar a produção científica acerca da relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e o endotélio humano.

3.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Esclarecer a razão de o endotélio ser impactado pela infecção por SARS-CoV-2;
- Listar potenciais fatores endoteliais associados à infecção por SARS-CoV-2;
- Destacar as alterações endoteliais já descritas na COVID-19;
- Descrever os mecanismos fisiopatológicos relacionados às complicações trombóticas da doença;
- Demonstrar a correlação entre a gravidade da COVID-19 e a extensão da disfunção endotelial.

4) MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Por ser um método criterioso, a revisão integrativa permite identificar o conhecimento produzido sobre um determinado tema, além de fornecer informações relevantes que podem direcionar para a definição de conceitos, de teorias e de análises metodológicas (13). A condução de uma pesquisa pautada nesse método com o devido rigor metodológico permite a síntese de conhecimentos do tópico de interesse do pesquisador, de modo a contribuir com recomendações para a prática clínica, bem como na identificação de brechas do conhecimento, orientando a produção científica no futuro (14).

O processo adequado para a confecção de uma revisão integrativa da literatura compreende um total de 6 etapas (15):

- 1) Elaboração de forma clara e específica da pergunta norteadora;
- 2) Busca ampla e diversificada nas bases de dados;
- 3) Coleta dos dados obtidos a partir dos estudos selecionados na busca;
- 4) Análise organizada dos estudos incluídos;
- 5) Discussão dos resultados diante da análise realizada; e
- 6) Apresentação da revisão integrativa.

Diante dessa sequência de etapas, o primeiro passo na confecção da pesquisa foi o desenvolvimento da questão norteadora: “Quais as repercussões da infecção por SARS-COV-2 sobre o endotélio humano?”.

As buscas foram realizadas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Web of Science (interface com o portal CAPES), EMBASE (interface com o portal CAPES) e na US National Library of Medicine (PubMed). A seleção de documentos foi realizada em novembro de 2022 por um único pesquisador, abrangendo estudos publicados a partir de novembro de 2019 nas bases citadas.

A estratégia de busca teve início com a combinação dos Descritores em Ciências da Saúde – DeCS (SARS-CoV-2, COVID-19, Endotélio e Humanos), termos *Medical Subject Headings* – MeSH (SARS-CoV-2, COVID-19, Endothelium e Humans), de modo a garantir a máxima obtenção de estudos nas bases de dados selecionadas, conforme é evidenciado no quadro 1.

Quadro 1: Cruzamentos realizados na Biblioteca Virtual em Saúde e nas bases de dados Web of Science, Embase e PubMed.

Bases de dados	Cruzamentos
BVS	("SARS CoV 2" OR "2019 new coronavirus" OR "2019 novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Novo Coronavírus de 2019" OR "coronavírus 2019" OR "Coronavírus-19") AND ((mh:(sars-cov-2)) OR (mh:(covid-19))) AND ((endotéli* OR endotel* OR endothelium OR endothelial) AND ((mh:(endothelium)) OR (mh:(endotélio)) OR (mh:(endothelial cells)) OR (mh:(células endoteliais)))) AND (("human*") AND ((mh:(humans)) OR (mh:(humanos)))) AND (year_cluster:[2019 TO 2022])
WoS	(TI=("SARS CoV 2" OR "2019 new coronavirus" OR "2019 novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus Disease 2019") OR AB=("SARS CoV 2" OR "2019 new coronavirus" OR "2019 novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus Disease 2019") AND KP=(SARS-CoV-2 OR COVID-19) OR AK=(SARS-CoV-2 OR COVID-19)) AND (TI=(endothelium OR endothelial) OR AB=(endothelium OR endothelial) AND KP=(endothelium OR endothelial) OR AK=(endothelium OR endothelial)) AND (TI=(human*) OR AB=(human*) OR AK=(human*) OR KP=(human*)) AND (PY=(2019 OR 2020 OR 2021 OR 2022))
EMBASE	('sars cov 2':ti,ab,kw OR '2019 new coronavirus':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus':ti,ab,kw OR '2019-ncov':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'covid-19':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab,kw) AND ('sars cov 2'/de OR 'covid 19'/de) AND endothel*:ti,ab,kw AND 'endothelium'/de AND (human*:ti,ab,kw OR 'humans'/de) AND [2019-2022]/py
PUBMED	((("SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "2019 new coronavirus"[Title/Abstract] OR "2019 novel Coronavirus"[Title/Abstract] OR "2019-nCoV"[Title/Abstract] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[Title/Abstract] OR "COVID-19"[Title/Abstract] OR "Coronavirus Disease 2019"[Title/Abstract]) AND ("SARS-CoV-2"[MeSH Major Topic] OR "COVID-19"[MeSH Major Topic]) AND (("endothelium"[Title/Abstract] OR "endothelial"[Title/Abstract]) AND ("endothelium"[MeSH Major Topic] OR "endothelial cells"[MeSH Major Topic]))) AND ((humans[Filter]) AND (2019:2022[pdat]))

Foram incluídos estudos originais, observacionais, transversais, revisões sistemáticas e metanálises escritos nos idiomas português e inglês e publicados nas

bases de dados. Os artigos obtidos a partir dos cruzamentos dos termos de busca foram importados para a plataforma digital Rayyan. Por intermédio desse software, foram excluídas as duplas entradas dos artigos, resultado da indexação de periódicos em mais de uma das bases de dados consultadas. Ademais, foi possibilitada uma avaliação criteriosa de títulos e resumos, com a consequente exclusão dos estudos que não correspondiam ao escopo da presente pesquisa, tais como estudos experimentais em animais ou in vitro, e inclusão de artigos cujo título e/ou resumo mostravam-se relevantes para a revisão. Após esse processo, foram excluídos os documentos escritos em outras línguas, os que não se encontram disponíveis gratuitamente e/ou estavam incompletos.

Assim, chegou-se à amostra final de estudos a serem incluídos na presente pesquisa. Procedeu-se a leitura crítica de forma integral e individualizada desses, com ênfase em seus resultados, discussões e conclusões. Essa etapa culminou numa compilação dos pontos-chave de cada artigo analisado.

5) RESULTADOS

Na fase de obtenção dos artigos, foram identificados 659 trabalhos (Quadro 2) a partir dos cruzamentos dos termos de busca nas bases de dados utilizadas. Por intermédio da plataforma Rayyan, foram excluídas as duplas entradas dos artigos, o que resultou em um N=569.

Quadro 2: Número de artigos por base de dados

Bases de Dados	Artigos
BVS	76
PubMed	171
WoS	172
Embase	240

A etapa seguinte correspondeu à exclusão de artigos baseada em seus títulos e, em seguida, exclusão baseada nos resumos, resultando em N=31. Dos 31 estudos restantes, 4 foram excluídos por não serem escritos em português ou inglês, enquanto 2 foram descartados por não serem disponibilizados de forma gratuita em nenhuma das plataformas pesquisadas. Por fim, um último estudo foi removido, visto que seu conteúdo disponível era apenas o resumo. Após cumprir todas as etapas, chegou-se à amostra final dos artigos que compuseram a presente pesquisa, sendo N=24 (Figura 1).

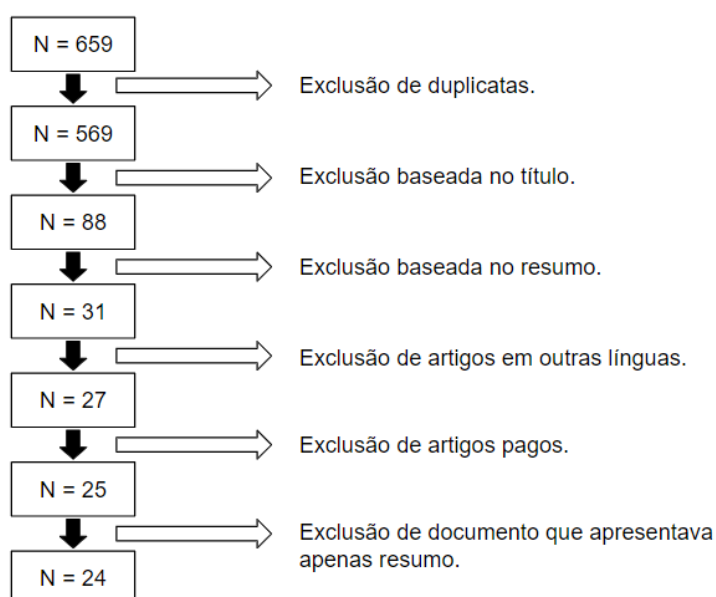


Figura 1: Fluxograma referente à seleção dos estudos a serem incluídos na pesquisa.

A seguir são apresentadas informações sobre os 24 estudos incluídos na presente pesquisa. No quadro 3 são compilados o título, autores e resultados obtidos a partir da leitura minuciosa de cada artigo.

Quadro 3: Resultados dos estudos selecionados para essa revisão

Título	Autores	Resultados
Clinical implications of vascular dysfunction in acute and convalescent COVID-19: A systematic review	Mavraganis et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Há associação entre COVID-19 e disfunção endotelial e rigidez arterial durante as fases aguda e pós-aguda da doença. • O prejuízo à função endotelial se deve à infiltração viral e à ação de interleucinas inflamatórias. • O vírus invade a célula endotelial a partir de interação com a ECA-2, sendo endocitado.
Is the Endothelium the Missing Link in the Pathophysiology and Treatment of COVID-19 Complications?	Castro et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> • O dano endotelial é um elemento chave da progressão da COVID-19 para estágios de maior gravidade. • Além da invasão direta das células endoteliais pelo vírus, a exposição ao cenário pró-inflamatório causa efeito deletério ao endotélio. • Dano endotelial está associado a redução de propriedades anticoagulantes.
Viral endothelial dysfunction: a unifying mechanism for COVID-19	Prasad et al. (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • O SARS-CoV-2 pode causar dano direto ao endotélio, causando resposta imune inata exacerbada, perda de função de barreira e maior permeabilidade vascular, culminando na disfunção de múltiplos órgãos. • Trombose tem sido uma importante complicação em pacientes com COVID-19, possivelmente secundária à disfunção endotelial. Dano endotelial resulta em perda de moléculas protetoras e expressão de agentes pró-coagulantes.
Endothelial dysfunction in COVID-19 calls for immediate attention: the emerging roles of the endothelium in inflammation caused by SARS-CoV-2	Hang et al. (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • A ECA-2 presente no endotélio age como receptor para o vírus SARS-CoV-2. Órgãos com maior expressão de ECA-2 são mais suscetíveis à infecção. • Alguns achados de autópsias, como hemorragias focais, denotam perda de função de barreira do endotélio e extravasamento vascular. Marcadores de lesão endotelial (trombomodulina, selectina-P solúvel e CD40L) mostram-se elevadas em pacientes com COVID-19 grave.
Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-	Bernard et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 entra na célula a partir de uma interação entre sua glicoproteína Spike S e a ECA-2.

2: Evidence and Caveats in COVID-19		<ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 promove ativação de vias do sistema complemento, as quais aumentam o recrutamento de células imunes, causam mais dano endotelial pela secreção de espécies reativas de oxigênio e citocinas inflamatórias, e exercem efeito pró-trombótico.
Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses	Gavriilaki et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • O SARS-CoV-2 tem como alvo primário pneumócitos e endotélio por conta da sua abundante expressão de ECA-2, principal receptor do vírus. • Disfunção endotelial, ativação do complemento, e hipercoagulabilidade são denominadores comuns dos achados clínicos da COVID-19. Achados de autópsia incluem endotelite, injúria microvascular e trombose.
COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica	Brandão et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • As proteínas S na superfície do SARS-CoV-2 se ligam aos receptores humanos ECA-2, amplamente expressos no endotélio. • Autópsias revelam evidências de infecção direta do SARS-CoV-2 na célula endotelial e inflamação difusa, além da presença de microtrombos. • A imunopatologia da COVID-19 se caracteriza por elevação de IL-6 e TNF-α. Os estados hiperinflamatórios levam a ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase sanguínea, condições diretamente relacionadas a trombose venosa e arterial.
Pathophysiology of COVID-19: Critical Role of Hemostasis	Andrade et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Análises histopatológicas post-mortem evidenciam trombos ricos em fibrina e plaquetas nas arteríolas pulmonares e endotelite. • O SARS-CoV-2 entra nas células por meio de interação com ECA-2, causando desequilíbrio na expressão dessa molécula. A desregulação do SRAA gera uma forte resposta imune que pode danificar o endotélio ainda mais. • Disfunção endotelial é o principal fator para o estado de hipercoagulabilidade observado. • Apesar de não ser inteiramente esclarecido, acredita-se que a tempestade de citocinas contribua para a ativação das cascatas de coagulação, principalmente pela atuação de IL-6.
SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review	Moschonas et al. (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • A abundante expressão de ECA-2 em células endoteliais aumenta sua vulnerabilidade frente ao

		<p>vírus, resultando em disfunção endotelial e endotelite.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com COVID-19 apresentam elevação numa série de fatores pró-inflamatórios, os quais afetam a integridade e funcionalidade do endotélio, levando à expressão de moléculas responsáveis por atrair e ativar plaquetas, como o vWF. A produção exacerbada de citocinas inflamatórias e a formação de trombos são eventos cruciais para a disfunção de múltiplos órgãos.
COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction	Amraei et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • A proteína Spike do SARS-CoV-2 é essencial para a interação com a ECA-2 e a consequente infecção viral. • A desregulação de ECA-2 causa redução de Ang 1–7, levando a um desequilíbrio da via pressórica do SRAA e deterioração da homeostase cardiovascular de pacientes com COVID-19. • 72% dos óbitos por COVID apresentaram evidências de hipercoagulabilidade. Dano endotelial pulmonar e periférico por conta de infecção direta do SARS-CoV-2 é um cenário plausível, visto que injúria endotelial ativa fortemente o sistema de coagulação.
Endothelial dysfunction and COVID-19 (Review)	Daher (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • A disfunção endotelial associada à depleção de ECA-2 está relacionada a um aumento da inflamação e coagulação, ambos sendo considerados fatores críticos na progressão de COVID-19. • Endotelite por SARS-CoV-2 aumenta o risco de coagulação intravascular disseminada (CIVD). Por conta da infecção, a liberação citocinas inflamatórias (como IL-6 e TNF-α) no sangue é ampliada e causa um aumento simultâneo da liberação de vWF pelo endotélio, o qual promove a coagulação. Além disso, essas citocinas inibem fatores anticoagulantes e anti-fibrinolíticos.
Senescent endothelial cells are predisposed to SARS-CoV-2 infection and subsequent endothelial dysfunction	Urata et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Análises post-mortem dos pulmões evidenciaram trombose disseminada, microangiopatia e injúria endotelial associada à presença de partículas virais intracelulares. Como o endotélio é essencial na regulação da coagulação e fibrinólise, esses achados sugerem a participação da disfunção endotelial na patogênese da COVID-19.

		<ul style="list-style-type: none"> • Esse processo pode contribuir para um quadro mais grave em pacientes idosos com senescência de células endoteliais associada.
Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence	Sardu et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • O vírus acessa a célula hospedeira pela enzima ECA-2, muito abundante nos pulmões e no endotélio. • Pacientes com COVID frequentemente apresentam distúrbios de coagulação, com disfunção orgânica associada e, eventualmente, morte. Um dos marcadores de dano endotelial, vWF é um fator essencial de coagulação. • A desregulada resposta imune, especialmente nas fases mais tardias da doença, ocupa papel importante na disfunção endotelial.
Thromboembolic complications of COVID-19: the combined effect of a pro-coagulant pattern and an endothelial thrombo-inflammatory syndrome	Vernuccio et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • A progressiva síndrome trombo-inflamatória endotelial causando doença microvascular é uma das possíveis justificativas para o alto número de pacientes com COVID-19 que apresentam anormalidades de coagulação. • Estudos histopatológicos demonstram envolvimento endotelial em leitos vasculares de diferentes órgãos de pacientes com COVID-19, ocasionando disfunção orgânica generalizada.
Vasculopathy in COVID-19	Flaumenhaft et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> • A infecção pelo vírus resulta na ativação da cascata antiviral, causando uma robusta ativação de interferons, TNF-α e interleucinas (IL-6, IL-8, IL-18 e IL-1 β). • As sequelas dessa intensa resposta inflamatória sobre o endotélio são profundas. A perda de função de barreira permite o extravasamento de proteínas plasmáticas, fatores pró-inflamatórios e fluido para o interstício e alvéolos. • Ademais, a perda de mecanismos anticoagulantes, regulação ascendente de fator tecidual e recrutamento de leucócitos contribuem para a formação de trombos. Níveis altos de D-dímero são associados a eventos trombóticos e piores desfechos.
The Endothelium and COVID-19: An Increasingly Clear Link Brief Title: Endotheliopathy in COVID-19	Six et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> • O vírus invade por interação com a ECA-2, presente principalmente em pneumócitos tipo 2 e células endoteliais. A disfunção endotelial é caracterizada por prejudicada vasodilatação e deficiência na produção ou atividade do NO.

		<p>Marcadores de injúria das células endoteliais, como vWF, são maiores em pacientes hospitalizados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os níveis plasmáticos de (ILs)-1β, 2, 6, 7, 10 e TNF-α encontram-se frequentemente elevados em pacientes graves. Dessas, destaca-se que TNF-α, IL-1 β e IL-6 atuam diretamente sobre o endotélio. TNF-α e IL-6 causam alterações estruturais nas junções oclusivas entre as células endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular, enquanto IL-1 β suprime a proliferação de células endoteliais. • Esses processos contribuem para o desprendimento de células endoteliais, que adquirem fenótipo pró-coagulante por conta da maior expressão de fator tecidual.
COVID-19-associated coagulopathy and immunothrombosis	Celovska et al. (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Desequilíbrio na ativação de células T provoca uma liberação de citocinas inflamatórias (IL-6), originando a chamada tempestade de citocinas. O dano endotelial causado nesse processo leva à hipótese de que a COVID-19 é uma doença vascular. • A tempestade de citocinas estimula a expressão de fator tecidual em células endoteliais, favorecendo a coagulação.
Endothelium Activation Markers in Severe Hospitalized COVID-19 Patients: Role in Mortality Risk Prediction	Marchetti et al. (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • A disfunção endotelial resulta de ação direta e indireta do vírus sobre o endotélio. Os mecanismos diretos relacionam-se à capacidade do vírus invadir as células endoteliais pela ECA-2, enquanto os indiretos se correlacionam com os efeitos pró-inflamatórios das citocinas. • Observa-se ocorrência de ativação do endotélio em COVID-19 grave, como visualizado pela detecção de vWF elevado no plasma. • As anormalidades endoteliais induzidas pela infecção viral são exacerbadas pela gravidade da doença e correlacionam-se com o status pró-inflamatório e de hipercoagulabilidade.
Pathophysiology of Coagulopathy in Hematological Malignancies and in COVID-19	Levi (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Em casos graves de COVID-19, os níveis de citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF-alfa, são altos. Essa tempestade de citocinas mimetiza uma síndrome hiperinflamatória caracterizada por hipercitocinemia, ativação excessiva da coagulação e falência múltipla dos órgãos. • A microangiopatia trombótica resulta de maior adesão plaquetária ao endotélio, associada à

		<p>agregação plaquetária e ativação das mesmas, causando trombocitopenia consumptiva.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A mais marcante alteração laboratorial da coagulação em pacientes com COVID-19 é o D-dímero elevado.
Coronavirus disease-19: The multi-level, multi-faceted vasculopathy	Quinaglia et al. (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos histopatológicos indicam inclusões virais em células endoteliais, além de infiltrados inflamatórios em grandes e pequenos vasos. • O dano às células endoteliais pode levar à exposição da membrana basal e a uma consequente macro e/ou microangiopatia trombótica. • A perda de integridade da barreira vascular pode promover reatividade arterial e um estado pró-coagulante e pró-inflamatório na doença grave, clinicamente expresso como Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) e CIVD. • Uma evidência de injúria endotelial tem sido a elevação dos níveis de células endoteliais circulantes.
COVID-19-associated coagulopathy: a concise review on pathogenesis and clinical implications	Montazerin et al. (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • O endotélio expressa de forma abundante a ECA-2. Dano endotelial pode promover ativação da resposta inflamatória e o consequente estado pró-coagulante. • Pacientes graves apresentam um aumento súbito de IL-6 e TNF-α circulantes. A IL-6 exerce inúmeros papéis nas vias inflamatórias, incluindo na síntese de fatores de coagulação e produção de plaquetas, contribuindo para a coagulopatia associada à COVID-19. • Plaquetopenia e níveis elevados de vWF são marcadores de gravidade da doença, assim como o D-dímero.
The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation	Wool; Miller. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • A pneumonia por COVID-19 está associada à ruptura do endotélio, expressão de fator tecidual e ativação da cascata de coagulação. Essas respostas prejudicam a oxigenação, e a hipóxia local estabelece um feedback tromboinflamatório positivo. • A trombocitopenia consumptiva é associada ao dano endotelial e formação de agregados plaquetários. A elevação do D-dímero reflete a trombose e fibrinólise em leitos da trama vascular.

<p>Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review</p>	<p>Fletcher-Sandersjö; Bellander. (2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O endotélio é um órgão alvo fundamental na COVID-19. Fatores do sistema complemento podem estimular a ativação endotelial, induzindo a liberação de vWF, ainda que o mecanismo permaneça a ser esclarecido de forma precisa. • C5a, componente do sistema complemento, aumenta a atividade de fator tecidual em sua forma circulante e em células endoteliais, sendo esse uma força-motriz por trás do processo de coagulação. • D-dímero elevado se correlaciona à gravidade da doença.
<p>COVID-19 and the endothelium</p>	<p>Jung et al. (2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vírus entra na célula por meio de ECA-2. Abundantemente expressa no epitélio respiratório, monócitos alveolares e no endotélio. • A Disfunção endotelial, como vista na COVID-19, se refere a uma condição sistêmica na qual o endotélio perde suas propriedades fisiológicas, como a tendência a promover vasodilatação, fibrinólise e antiagregação. • A ação direta do SARS-CoV-2 e estímulos pró-inflamatórios são responsáveis por esse processo.

6) DISCUSSÃO

Os estudos selecionados e analisados na presente pesquisa apontam para uma associação maciça entre a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e importantes alterações na homeostase endotelial, levando a um quadro disfuncional associado às complicações clínicas características da COVID-19. Esses achados são compatíveis com o que tem sido proposto pela literatura atual. O presente trabalho traz alguns dados recentes sobre a relação entre a disfunção do endotélio e a COVID-19, bem como a relação entre esses e os resultados encontrados nesta pesquisa.

Um artigo de revisão publicado em 2020 por pesquisadores norte-americanos já apontava para a existência de uma coagulopatia associada à COVID-19, a qual estaria intimamente relacionada ao dano endotelial pelo SARS-CoV-2 (16). Segundo o estudo, a infecção direta do endotélio pelo vírus e a resultante ruptura da barreira endotelial, bem como uma resposta inflamatória descontrolada gerada por esse processo, seriam responsáveis por alterações que favorecem a coagulação, como a maior expressão de fator tecidual (16). Nesse sentido, é descrito que a elevação do D-dímero reflete lesão vascular e a existência de trombos na microvasculatura, de modo que esse marcador se torna uma ferramenta para avaliação de prognóstico e guiar condutas terapêuticas (16). Ademais, nota-se que outros marcadores também são fundamentais para estabelecer a disfunção endotelial como consequência da infecção viral e evento chave para a criação de um ambiente pró-coagulante, como o vWF, liberado por células endoteliais disfuncionais (17). Diante disso, ressalta-se que os resultados desta revisão, os quais também apontam que a fisiopatologia da COVID-19 se encontra baseada em uma coagulopatia resultante de disfunção endotelial, entram em consonância com a literatura.

Outro achado recorrente da presente revisão discorre do caráter altamente inflamatório da COVID-19. Diferentes estudos atestam que a tempestade de citocinas, especialmente às custas de IL-6 e TNF- α , ocupa papel de destaque na fisiopatologia da doença, sendo um responsável indireto pela disfunção endotelial associada à COVID-19 (18, 19). A mistura de citocinas pró-inflamatórias, cuja secreção se encontra elevada em pacientes com COVID-19, induz não apenas a perda de características fisiológicas do endotélio e alterações da permeabilidade endotelial, mas também se torna um importante preditor de gravidade da doença, visto que é responsável por agravar injúria em múltiplos órgãos por propagar o ciclo vicioso de dano a células endoteliais, inflamação e trombose (18). Assim, um monitoramento

dinâmico da dosagem de citocinas inflamatórias torna-se um poderoso instrumento para que profissionais de saúde possam identificar pacientes que estejam sob risco de desenvolver um quadro de COVID-19 grave (19).

No entanto, se a tempestade de citocinas atua como um mecanismo indireto, deve-se destacar que há também um significativo mecanismo direto por trás da disfunção endotelial: a infecção direta do endotélio pelo SARS-CoV-2 (18). É amplamente discutido pela literatura recente, além de ser um achado consistente nos artigos selecionados por esta pesquisa, que o vírus infecta as células endoteliais a partir da interação entre a proteína Spike viral e a enzima ECA-2 presente na superfície da membrana celular, formando um complexo que é, então, endocitado para o interior da célula (16-18,20). Assim que o vírus é internalizado, o processo de replicação viral pode ser iniciado (20). Evidencia-se que a ECA-2 é abundantemente expressa nas células que compõem o endotélio de grandes e pequenos vasos e em pneumócitos tipo 2, cuja progressiva infecção gera um quadro importante de apoptose e necrose desses tipos de célula (20). Esse processo pode ser a chave para justificar o massivo achado de endotelite como uma das causas de disfunção múltipla de órgãos, descrito em uma revisão escrita em 2021 (21). Ademais, podem ser citados outras descobertas de autópsias que contribuem para o entendimento da fisiopatologia da COVID-19 e sua relação com o endotélio, como trombose microangiopática, injúria vascular em vasos alveolares e a presença de partículas virais no interior de células endoteliais (17,18).

Diante do exposto, é fundamental reafirmar que, apesar da robusta concordância visualizada entre os resultados já citados e a literatura atual, mais estudos são necessários para melhor definir a associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e suas consequências sobre o endotélio humano. A revisão integrativa, assim como outros métodos de pesquisa, apresenta limitações intrínsecas, como a subjetividade na seleção e análise dos artigos, bem como a dependência da qualidade dos próprios (22). Portanto, enraizar novas pesquisas nesse campo é essencial para o enriquecimento da base de conhecimento existente, preenchendo lacunas e abrindo o caminho para possíveis descobertas, as quais podem permear a construção de intervenções médicas primordiais no futuro.

7) CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da revisão realizada, pôde-se evidenciar que as recentes pesquisas apontam para uma íntima associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o endotélio humano. A análise aprofundada revela que a infecção viral desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica que compromete a integridade do endotélio vascular. A disfunção endotelial resultante pode contribuir para uma série de complicações observadas frequentemente nos pacientes acometidos pela COVID-19. Esses achados sublinham a complexidade dessa doença, transcendendo os sintomas respiratórios iniciais.

Tais resultados são de importância multifacetada para os profissionais de saúde. A identificação da relação entre a COVID-19 e a disfunção endotelial fornece uma compreensão mais profunda dos mecanismos patológicos subjacentes à infecção, o que contribui para a criação de abordagens terapêuticas mais precisas, especialmente considerando os impactos no sistema vascular. Desse modo, podem ser desenvolvidos protocolos mais refinados e adaptáveis, aprimorando, assim, a qualidade do atendimento prestado aos pacientes infectados.

Salienta-se, portanto, que a presente pesquisa revelou descobertas que instigam a continuidade da investigação científica, lançando luz sobre vazios ainda presentes acerca de tal temática. Diante disso, é fundamental reforçar a necessidade contínua de novos estudos e vigilância de saúde para melhor compreender os efeitos a curto e longo prazo da COVID-19 no organismo como um todo, direcionando esforços para mitigar as complicações e melhorar os resultados clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhou, P.; Yang, X. L.; Wang, X. G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.
2. Organização mundial da saúde. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. **WHO**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>. Acesso em: 4 de novembro de 2023.
3. Guan, W. J.; Ni, Z. Y.; Hu, Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.
4. Organização mundial da saúde. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. **WHO**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em: 4 de novembro de 2023
5. Rajgor, D. D.; Lee, M. H.; Archuleta, S.; Bagdasarian, N.; Quek, S. C. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. **Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 7, p. 776-777, 2020.
6. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. **Nature**, v. 586, n. 7830, p. 516-527, 2020.
7. Siqueira, C. A. S. et al. COVID-19 no Brasil: tendências, desafios e perspectivas após 18 meses de pandemia. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 46, p. e74, 2023.
8. Brasil, Ministério da Saúde. Pínel Interativo Coronavírus. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html. Acesso em: 2 de janeiro de 2024

9. Libby, Peter; Lüscher, Thomas. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. **European heart journal**, v. 41, n. 32, p. 3038-3044, 2020.
10. Pober, Jordan S.; Sessa, William C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, n. 10, p. 803-815, 2007.
11. Theofilis, Panagiotis et al. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. **Biomedicines**, v. 9, n. 7, p. 781, 2021.
12. Flammer, Andreas J. et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. **Circulation**, v. 126, n. 6, p. 753-767, 2012.
13. Ercole, F. F.; Melo, L. S.; Alcoforado, C. L. G. C. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, v. 18 n. 1, p. 9-11, 2014.
14. Endes, Karina Dal Sasso; Silveira, Renata Cristina de Campos Pereira; Galvão, Cristina Maria. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 28, p. e20170204, 2019.
15. Souza, Marcela Tavares de; Silva, Michelly Dias da; Carvalho, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, v. 8, p. 102-106, 2010.
16. Colling, Meaghan E.; Kanthi, Yogendra. COVID–19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. **Vascular Medicine**, v. 25, n. 5, p. 471-478, 2020.
17. Zhang, Jun; Tecson, Kristen M.; Mccullough, Peter A. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. **Reviews in cardiovascular medicine**, v. 21, n. 3, p. 315-319, 2020.
18. XU, Suo-Wen; ILYAS, Iqra; WENG, Jian-Ping. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 44, n. 4, p. 695-709, 2023.

19. Hu, Biying; Huang, Shaoying; Yin, Lianghong. The cytokine storm and COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 1, p. 250-256, 2021.
20. Nägele, Matthias P. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. **Atherosclerosis**, v. 314, p. 58-62, 2020.
21. Maiese, Aniello et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. **Forensic Science, Medicine and Pathology**, v. 17, p. 279-296, 2021.
22. Cronin, Matthew A.; George, Elizabeth. The why and how of the integrative review. **Organizational Research Methods**, v. 26, n. 1, p. 168-192, 2023.