

COVID-19, COMPLICAÇÕES TROMBÓTICAS E FÁRMACOS ANTICOAGULANTES: UMA VISÃO GERAL E PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS

L. A.N. C. BATISTA¹, H. A. O. ROCHA²
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2252-1221>²
hugo@cb.ufrn.br²

Submetido 28/12/2020 - Aceito 08/04/2021
DOI: 10.15628/holos.2021.11808

RESUMO

Uma nova doença infecciosa causada pelo novo coronavírus, a COVID-19, surgiu na China no final de 2019 e já em março de 2020 foi classificada como uma pandemia. O principal sítio de infecção do novo coronavírus, o síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), são os pulmões, nos quais causa uma síndrome respiratória aguda (ARDS) que compromete a função pulmonar e pode causar a morte. Diversos estudos demonstram correlação entre alterações em parâmetros da coagulação e maior taxa de mortalidade na COVID-19. A infecção pelo SARS-CoV-2 favorece a formação de trombos em várias regiões do corpo, os quais contribuem para o deterioramento das funções vitais do paciente. Duas prováveis causas da

hipercoagulabilidade são: a hiper inflamação causada pela infecção viral, a qual induz a liberação de moléculas pro-trombóticas, e o tropismo viral por células endoteliais, o que compromete a integridade endotelial e a homeostasia primária. O tratamento profilático com anticoagulantes melhora o prognóstico e mortalidade. A heparina de baixo peso molecular é o principal anticoagulante utilizado no tratamento antitrombótico profilático da COVID-19. Entretanto vale salientar que existem problemas quanto ao uso da heparina como: limite de disponibilidade e riscos de causar sangramentos e/ou trombocitopenia induzida por heparina. Esses problemas reforçam a necessidade de substitutos para a heparina.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavírus, Síndrome respiratória aguda grave, SARS-CoV-2, trombose venosa, microangiopatia, heparina.

COVID-19, THROMBOTIC COMPLICATIONS AND ANTICOAGULANT DRUGS: AN OVERVIEW AND PHARMACOLOGICAL PERSPECTIVES.

ABSTRACT

A new infectious disease caused by the new coronavirus, COVID-19, appeared in China in December 2019 and in March 2020 it became a pandemic. The main site of infection for the new coronavirus, acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), are the lungs, where infection causes an acute respiratory syndrome (ARSD) that compromises lung function and can cause death. Several studies demonstrate a correlation between changes in coagulation parameters and higher mortality rate. The SARS-CoV-2 infection favors the thrombi formation in different regions of the body, which contributes to deterioration of patient's vital functions. Two probable hypercoagulability causes are: the hyper-

inflammation caused by viral infection, which induces release of pro-thrombotic molecules, and the viral tropism by endothelial cells, which compromises endothelial integrity and primary homeostasis. Prophylactic treatment with anticoagulants causes better prognosis and reduces mortality rate. Low molecular weight heparin is the major anticoagulant used in prophylactic antithrombotic treatments in COVID-19. However, it is important to point out that there are some problems regarding the use of heparin such: risk of bleeding, drug limited availability and risk of causing heparin-induced thrombocytopenia. These problems reinforce the need for heparin substitutes.

KEYWORDS: Coronavirus, severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-2, venous thrombosis, microangiopathy, heparin.



1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), um betacoronavírus. Esta doença foi identificada em humanos no final do ano de 2019 e relatada oficialmente pela primeira vez no início de janeiro de 2020, em Wuhan na China (World Health Organization, 2020c). Em 11 de março de 2020, ela passou a ser classificada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 2020b). Rapidamente o vírus chegou ao Brasil e em 15 de junho de 2020, o país já havia registrado 867.624 casos confirmados da COVID-19 e 43.332 óbitos (World Health Organization, 2020a).

Seis meses depois, no final de dezembro do mesmo ano, estes números já se aproximavam da marca de 8,0 milhões de casos e mais de 190 mil óbitos registrados. O crescimento dos valores registrados continuou a ocorrer, e, no dia trinta de março de 2021, já eram computados no Brasil, mais de 12 milhões de casos confirmados e 313.866 mortes (JHU CSSE - Center of Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University, 2021). O aumento exponencial no número de casos e óbitos demonstram tanto uma incapacidade de controle da disseminação do vírus, com intuito de diminuir o contágio, bem como, a ausência de fármacos efetivos capazes de tratar com maior eficácia os acometidos pela doença e, assim, prevenir os óbitos relacionados com a COVID-19.

A COVID-19 assemelha-se a outras doenças como a síndrome respiratória do oriente médio (MERS) e a síndrome respiratória aguda grave (SARS), tanto por serem causadas por coronavírus, como por atacarem especificamente o trato inferior do sistema respiratório e, por conseguinte, causarem pneumonia aguda. Porém, diferente dos coronavírus causadores dessas duas síndromes, o SARS-CoV-2 é bem mais infeccioso e foi bem sucedido em espalhar-se pelo globo gerando, assim, uma pandemia (Guarner, 2020).

Considerando-se o quadro clínico dos indivíduos acometidos pela COVID-19, pode-se afirmar que ela é uma doença que provoca uma excessiva resposta inflamatória, que acarreta aumento da produção e liberação de vários marcadores inflamatórios, principalmente citocinas e quimiocinas que, por sua vez, afetam vários tecidos, principalmente os pulmões. Dessa forma, o pulmão não é alvo só do vírus, mas também da resposta imune descontrolada que o corpo promove em resposta ao vírus, a qual contribuiu para a ocorrência de problemas respiratórios nos pacientes graves (Jose & Manuel, 2020). Além de comprometer a função pulmonar, a inflamação descontrolada pode induzir a ativação das vias de coagulação, o que pode desencadear uma retroalimentação positiva da inflamação e agravar ainda mais o quadro do paciente (Esmon, 2005). Isso leva a sugestão de que juntas, a coagulopatia e a inflamação excessiva parecem piorar gravemente o quadro clínico do paciente com essa infecção viral. Fato que já foi relatado em pacientes acometidos por casos graves da COVID-19 (Klok et al., 2020; Tang, Li, et al., 2020).

Esse retrato da COVID-19 mostra que há muito ainda o que se fazer para se conseguir combatê-la e/ou preveni-la, bem como, para se evitar óbitos decorrentes dela. No âmbito do tratamento farmacológico da COVID-19, os anticoagulantes fazem-se necessários e por isso há uma



necessidade de se desenvolver esquemas terapêuticos para o uso deles na COVID-19. Neste texto apresenta-se de forma sucinta alguns aspectos relacionados com a COVID-19, o seu agente etiológico (SARS-CoV-2), os anticoagulantes utilizados no tratamento da COVID-19 e aqueles com potencial uso para tal.

2. SINTOMAS DA COVID-19

Os sintomas da COVID-19 não são específicos e podem variar desde sintomas leves até casos de pneumonia severa e morte. Baseado em um relatório, feito por uma junta constituída pela Organização Mundial de Saúde, que esteve na cidade de Wuhan, no período compreendido entre 16 e 24 de janeiro de 2020, a partir dos 55.924 casos confirmados por laboratório, pode-se dizer que os sintomas da COVID-19 e a respectiva frequência de ocorrência (em parêntese) foram: febre (88%), tosse seca (68%), fadiga (38%), excreção de muco pelas vias respiratórias (33%), falta de ar (19%), faringite (14%), cefaleia (14%), mialgia ou artralgia (15%), calafrios (11%), náuseas ou vômitos (5%), congestão nasal (5%), diarreia (4%), tosse com sague (<1%) e conjuntivite ocular (<1%) (World Health Organization, 2020d). Sintomas como disgeusia, hiposmia e anosmia não foram encontrados nesse estudo apesar de serem relatados em outros estudos e estarem muito associados aos casos leves de COVID-19.

Casos leve ou moderados da COVID 19 representavam 80% dos casos confirmados, enquanto casos severos da doença (dispneia, frequência respiratória ≥ 30 /minutos, saturação de $O_2 \leq 93\%$ e infiltrado presente em mais que 50% dos pulmões) e críticos (choque séptico, falência individual ou múltipla de órgãos) representavam 13,8 e 6,1%, respectivamente. O tempo médio, após o surgimento dos primeiros sinais e sintomas para que estes evoluam até o estado crítico é apontado como sendo de 8 dias (6 a 12 dias) (World Health Organization, 2020d).

3. INFECÇÃO E FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

Os dados atuais indicam que a partícula viral do SARS-CoV-2 prende-se, inicialmente, à superfície das células alvos por meio de interações com moléculas de um polissacarídeo sulfatado conhecido como heparan sulfato (HS) ou sulfato de heparan (termo menos usado por especialistas, por isso não será utilizado aqui nesse texto). O HS é um dos componentes da família de polissacarídeos denominados de glicosaminoglicanos (GAGs). Os GAGs, na sua grande de maioria, são encontrados no corpo humano ligados a proteínas e a junção dessas duas moléculas é o que hoje se denomina de proteoglicanos (PGs). PGs contendo HS são encontrados na superfície de todas as células humanas e estão envolvidos em várias funções celulares. Assim como a maioria das macromoléculas, o HS tem diferentes domínios em sua estrutura, as vezes até unidades dissacarídicas funcionam como domínios, e esse domínios variam de uma molécula de HS para outra molécula de HS de acordo com o tipo celular em que ele se encontra, idade da célula e do indivíduo, condição fisiológica/patológica, além disso, pode variar de acordo com cada indivíduo (Lindahl et al., 2015; H. B. Nader et al., 1999). Essas diferenças são responsáveis por uma maior ou menor



susceptibilidade de uma célula ou indivíduo a um vírus, por exemplo. Clausen e colaboradores (2020) sugerem que uma proteína específica, denominada de “Spike” (proteína S), do capsídeo viral do SARS-CoV-2, possui um domínio (domínio S1) que é capaz de reconhecer e interagir com domínios existentes no HS de células de diferentes órgãos, inclusive de trato respiratório. A interação entre o domínio S1 da proteína viral e o HS da célula promoveria uma mudança conformacional da proteína S, a qual permitiria a ligação dessa proteína com o seu principal alvo presente na superfície da célula alvo, a enzima conversora de angiotensina II (ECA-2). Portanto, a molécula de HS, melhor dizendo, moléculas de PG que contenham HS funcionariam como correceptores primários do vírus SARS-CoV-2 (Q. Zhang, Chen, et al., 2020).

Além da associação da proteína S/HS/ECA-2, para que coronavírus, como SARS-CoV-2, entrem em uma célula, há ainda pelo menos a participação de mais uma proteína (Iwata-Yoshikawa et al., 2019), a serino protease 2 transmembranar (TMPRSS2), uma proteína da superfície celular que é expressa, por exemplo, por células epiteliais de diferentes tecidos, incluindo aqueles dos tratos respiratório e digestório. TMPRSS2 cliva a proteína S, esse processo ativa a proteína S e permite a fusão do capsídeo viral com a membrana celular da célula hospedeira, o que facilita a entrada do vírus na célula em questão. Uma vez lá dentro, o vírus passa a ser alvo de proteases da célula hospedeira, como a catepsina L, o que culminará na proliferação do vírus intracelularmente (Katopodis et al., 2020).

Apesar do HS e TMPRSS2 deve-se considera que a ECA-2 é o principal alvo molecular do SARS-CoV-2 e a interação entre a partícula viral com essa enzima (Figura 1) é o evento mais importante para que ocorra a infecção viral e a COVID-19 siga o seu curso (Li et al., 2020). Cerca de 83% da ECA-2 ligada a membrana estão presentes em células epiteliais do pulmão, o que explica o tropismo do SARS-CoV-2 pelo órgão e a frequência elevada de sintomas e complicações no sistema respiratório (H. Zhang, Penninger, et al., 2020). Entretanto, apesar de estar predominante nos pulmões, a ECA-2 está presente também nos rins, no coração, no fígado e nos intestinos, o que explica o porquê de se encontrar sinais e sintomas relacionados com danos a esses órgãos em indivíduos com COVID-19 (Li et al., 2020).

A ECA-2 é uma enzima que antagoniza a ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) e reduz o efeito vasoconstritor da angiotensina-II. Por antagonizar um vasoconstritor, a ECA-2 tem efeito vasodilatador e, por isso, é considerada um possível alvo molecular para o tratamento de doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial sistêmica (L. Chen et al., 2015; Wang et al., 2020).

O SARS-CoV-1, um coronavírus que causou o surto de SARS em 2007, na China, também tem tropismo pela ECA-2, porém a afinidade da proteína S do SARS-CoV-2 pela ECA-2 é superior à da proteína S do SARS-CoV-1 (Xintian Xu et al., 2020; H. Zhang, Penninger, et al., 2020), o que parece ser o motivo para o SARS-CoV-2 ter mais facilidade de infectar e se proliferar em humanos (Tay et al., 2020).



A infecção pelo COVID-19 reduz a síntese de ECA-2 pela célula infectada, o que é paradoxal, uma vez que essa enzima é necessária para a entrada do vírus, porém esse pode ser um mecanismo do vírus que evitaria a superinfecção da célula e a sua morte precoce, o que reduziria o período disponível para que vírus se replicasse na célula infectada (Focosi et al., 2020). Mecanismo virais com objetivos semelhantes já foram descritos para outros vírus, por exemplo, o vírus HIV (*Human immunodeficiency virus*), ao infectar uma célula, inibe a síntese de CCR5 (*C-C Chemokine receptor type 5*), a proteína responsável pela invasão do próprio vírus (Michel et al., 2005), controlando assim, a quantidade de partículas virais no interior da célula infectada. Outro ponto importante, é que a proteína S do SARS-CoV-2 ao ligar-se a ECA-2, inativa atividade enzimática da ECA-2. Portanto, além da redução na síntese dessa enzima, há também, uma redução direta da sua atividade (Focosi et al., 2020).

Além de regular o eixo renina-angiotensina, a ECA-2 tem ação anti-inflamatória e protetora em diversos órgãos, com isso a redução de sua quantidade e atividade na COVID-19 contribui para a progressão da lesão e inflamação dos pulmões e a redução da capacidade respiratória observada em pacientes graves (Cheng et al., 2020; Lanza et al., 2020; H. Zhang, Penninger, et al., 2020). Corroborando com essa afirmação o fato de que camundongos nocautes para ECA-2 e expostos a dano pulmonar por aspiração de ácido apresentam maior inflamação e lesão pulmonar quando comparados com o tipo selvagem (Imai et al., 2005). Além disso, apenas a injeção de proteína S recombinante do SARS-CoV-1, ou seja, sem a presença de quaisquer partículas virais, é suficiente para reduzir a atividade de ECA-2 e a capacidade protetiva dos pulmões frente a um dano promovido por exposição ao ácido (Kuba et al., 2005).

4. A RESPOSTA IMUNE CONTRIBUI COM A FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

Após a internalização na célula, o vírus induz a produção de novas partículas virais e de proteínas lesivas à célula infectada, as quais induzem a morte celular por piroptose (Figura 1), um mecanismo de morte celular que desencadeia a ativação do inflamassoma e a liberação de interleucina-1 β (IL-1 β) (Yang, 2020). Em resposta a liberação de IL-1 β , monócitos e macrófagos são recrutados e assim se dá início a resposta imune contra o vírus (Tay et al., 2020).

Há duas possibilidades de resolução da infecção viral, a primeira é o sistema imune ser eficiente e limitar a infecção e liberação de citocinas; e a segunda é a infecção postergar-se gerando uma liberação contínua de citocinas pelos macrófagos e monócitos, o que cria uma retroalimentação positiva cíclica que resulta na desregulação do sistema imune (Tay et al., 2020). A liberação excessiva de interferon gama (IFN γ), de fator de necrose tecidual alfa (TNF- α) e principalmente de interleucina 6 (IL-6) (Figura 1), todas elas citocinas pro-inflamatórias e associadas a recrutamento de macrófagos e monócitos, gera um processo denominado de “tempestade de citocinas” (Monteleone et al., 2020), o qual promove um aumento drástico da permeabilidade e espaçamento dos septos alveolares, o que, conseqüentemente, compromete as funções pulmonares e gera o padrão de “vidro fosco” observado nas tomografias de alguns pacientes acometidos pela COVID 19 (Ye et al., 2020).



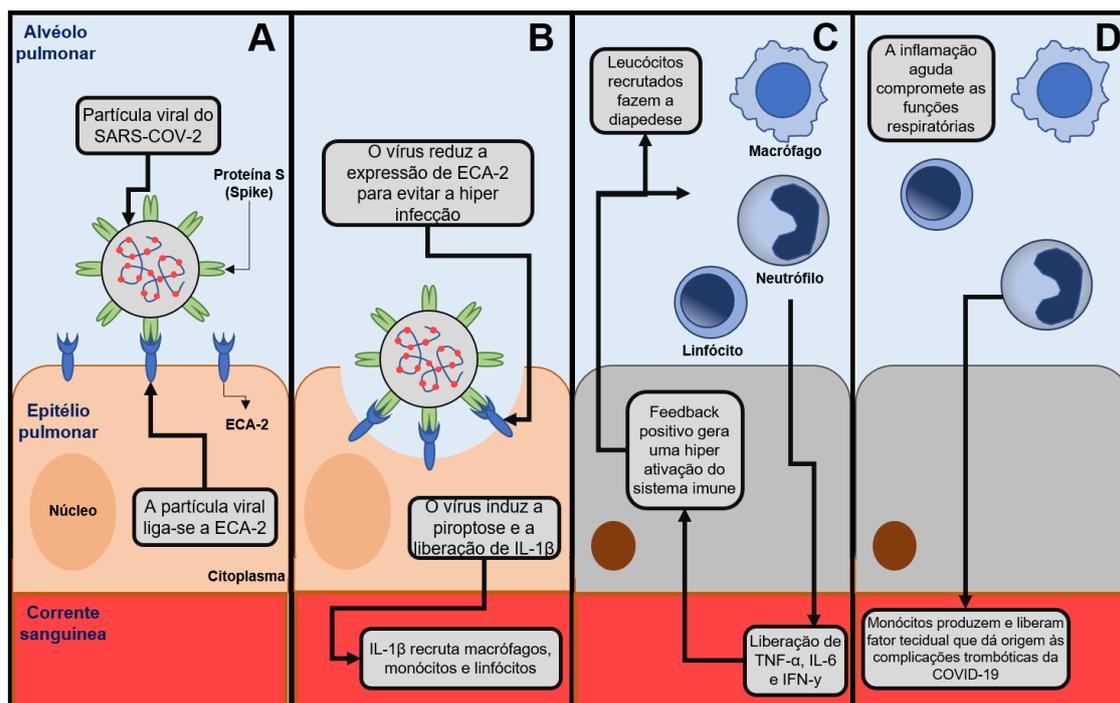


Figura 1. Esquema ilustrativo hipotético da infecção e do dano causado pelo Sars-Cov-2019 nos alvéolos pulmonares. A proteína S da partícula viral interage com a ECA-2 localizada na membrana celular dos pneumócitos II e com isso o SARS-CoV-2 é internalizado (A). Uma vez dentro da célula o vírus promove a morte celular por piroptose, o que leva a liberação de IL-1 β e inicia o processo de inflamação (B). Macrófagos, monócitos e linfócitos são recrutados em resposta a IL-1 β e liberam mais citocinas pro-inflamatórias (IL-6, IFN γ e TNF- α), em casos graves, inicia-se uma retroalimentação da resposta inflamatória que resulta num estado de hiper inflamação chamado de “tempestade de citocinas” (C). A ativação exagerada do sistema imune aumenta a expressão de fator tecidual, o qual entra em contato com a corrente sanguínea a promove o estado de hipercoagulação (D). Fonte:

Em pacientes hospitalizados com COVID-19, altas concentrações de IL-6, de proteína C reativa e de ferritina, todos marcadores de fase aguda e associados à liberação de IL-6 representam prognóstico negativo (G. Chen et al., 2020; Zhou et al., 2020). Devido ao papel central da IL-6 na hiperinflamação associada a COVID-19, o tocilizumab, um anticorpo monoclonal que inibe especificamente os receptores de IL-6, e que foi inicialmente desenvolvido para o tratamento artrite reumatoide (Sheppard et al., 2017), vem sendo avaliado na terapia da COVID-19 (Luo et al., 2020). E um estudo retrospectivo observacional com 21 pacientes demonstrou que a utilização do tocilizumab melhorou o estado clínico de pacientes graves ou críticos (Xiaoling Xu et al., 2020).

Outros marcadores inflamatórios, cuja ação tem relação com os eventos que ocorrem durante o desenvolvimento e prognóstico negativo da COVID-19 também têm seus níveis aumentados, cita-se alguns deles: “*monocyte chemoattractant protein-1*” (MCP-1), “*granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF)”, “*C-X-C motif chemokine ligand-10* (CXCL-10)”, “*chemokine C-C motif ligand 3* (CCL3)” (Jose & Manuel, 2020).

5. DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO NA COVID-19

A participação de distúrbios da coagulação na fisiopatologia da COVID-19 já foi demonstrada pela presença de microcoágulos nos pulmões de pacientes (Dolhnikoff et al., 2020), pelo aumento acentuado de marcadores laboratoriais da coagulação (Xiong et al., 2020), por casos de trombose venosa profunda e de tromboembolismo pulmonar em pacientes com COVID-19 confirmados por exames de imagem (Klok et al., 2020). O comprometimento da homeostase da coagulação parece ser um indicativo de mal prognóstico na COVID-19. Um estudo observacional com 183 pacientes constatou que alterações nos parâmetros da coagulação aconteciam em 71,4% dos pacientes que evoluíram para óbito, enquanto nos recuperados esse percentual era de 0,6%. (Tang, Li, et al., 2020).

Os distúrbios da coagulação observados na COVID-19 podem apresentar-se de forma semelhante à coagulação intravascular disseminada (Lillicrap, 2020), uma condição aguda que acarreta disfunção em diferentes órgãos simultaneamente, devido a formação de microcoágulos (Levi & Thachil, 2020), ou pode levar a um quadro de tromboembolismo venoso (Klok et al., 2020), no qual, há um comprometimento localizado de um vaso em específico.

Em resposta aos relatos de complicações trombóticas na COVID-19, houve a incorporação de diretrizes para auxílio no diagnóstico de problema trombóticos e de recomendações de tratamentos profiláticos com anticoagulantes para pacientes internados, nos manuais de manejo de pacientes da COVID-19 (J.-C. Song et al., 2020). Porém, a utilização de anticoagulantes deve ser muito criteriosa pois, paradoxalmente, indivíduos com quadros de hipercoagulabilidade e formação intravascular de trombos também são propícios a desenvolverem sangramentos espontâneos. Com isso, a utilização de anticoagulantes, em alguns casos, pode piorar ainda mais o quadro dos pacientes (Al-Samkari et al., 2020).

6. EVENTOS TROMBÓTICOS NA COVID-19

6.1. Tromboembolismo venoso

Trombos são corpos sólidos formados dentro dos vasos sanguíneos a partir da agregação de plaquetas e de proteínas da cascata de coagulação. Eles formam-se quando há desbalanço na homeostase da coagulação. Os trombos tornam-se um risco à saúde do indivíduo quando causam uma redução no fluxo sanguíneo suficiente para comprometer a oxigenação do tecido em que estão localizados, uma condição chamada de tromboembolismo (Hoffbrand & Moss, 2017). Geralmente, trombos são formados em veias dos membros inferiores, principalmente em decorrência do menor fluxo sanguíneo nessa região, o que acaba por favorecer a ativação dos fatores de coagulação e a agregação de plaqueta (Hoffbrand & Moss, 2017). Quando o tromboembolismo ocorre nos membros inferiores usa-se o termo trombose venosa profunda para denominar este evento. Porém, é comum que os trombos antes de crescerem o suficiente para obstruir as veias e causar trombose nos membros inferiores, desprendam-se dos seus sítios de formação e migrem pela circulação sanguínea até vasos menos calibrosos, nos quais, ficam retidos e causam tromboembolismo



(Hoffbrand & Moss, 2017). A migração de um trombo pela corrente sanguínea apresenta um risco bastante elevado para a saúde do indivíduo, pois ele pode alojar-se em vasos de órgãos vitais como pulmão e cérebro, e causarem embolia pulmonar ou cerebral, respectivamente, as quais são condições bem mais graves que a trombose venosa profunda (Hoffbrand & Moss, 2017).

Considera-se que para ocorrer a trombose é necessário a presença destes três fatores: hipercoagulabilidade, lesão endotelial e estase sanguínea, fatores que são conhecidos como tríade de Virchow (Blann & Lip, 2006). A infecção pelo SARS-CoV-2 causa um estado de hipercoagulabilidade (Hottz et al., 2020) e lesão endotelial (Varga et al., 2020), o que já estabelece dois pontos da tríade. A internação em centros de terapias intensivas para os casos graves da COVID-19, imobiliza o indivíduo e, com isso, completa-se o terceiro ponto da tríade, a estase sanguínea (Phillippe, 2017). Por isso não é surpresa que a infecção pelo novo coronavírus promova complicações trombóticas.

6.1.1. Incidência

Ainda não houve análises multicêntricas que avaliassem de forma precisa a incidência de eventos trombóticos em pacientes da COVID-19, porém três estudos retrospectivos realizados em centros independentes sustentam a afirmação de que a incidência de eventos trombóticos em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva é relevante (Tang, Li, et al., 2020).

Numa amostra de 81 pacientes internados em unidades de terapia intensiva (Wuhan, China) e que não receberam tratamento profilático com anticoagulantes, foram observados 20 casos de tromboembolismo venoso (TEV) nos membros inferiores, uma incidência de 25% (Cui et al., 2020). Outro estudo, também retrospectivo, realizado nos Países Baixos, foram avaliados 184 pacientes internados no centro de terapia intensiva (CTI), durante o período de trinta dias. Dos 184 pacientes, 23 (13%) faleceram, 22 (12%) receberam alta e 139 (76%) permaneceram no CTI ao término do período de avaliação do estudo. Dentre os que permaneceram no CTI, houve 31 (22%) casos de TEV, os quais tornavam-se mais frequente conforme o tempo de hospitalização aumentava, embora todos os pacientes tivessem recebido tratamento profilático com anticoagulante (heparina de baixo peso molecular). Dentre os casos, 25 foram de embolismo pulmonar venoso (EP), três foram de trombose arterial e os outros três foram de tromboes venosas em locais distintos. Todos os casos foram confirmados por ultrassonografia e/ou tomografia computadorizada do pulmão com contraste (Klok et al., 2020).

Middeldorp e colaboradores (2020) realizaram um estudo semelhante, também retrospectivo com pacientes internados, porém observaram não só pacientes em CTIs, mas também em leitos clínicos. Ao todo participaram do estudo 198 pacientes, dos quais 75 (38%) foram internados em CTIs. Todos os pacientes receberam tratamento profilático com heparina de baixo peso molecular. No geral houve 39 casos de TEV (incidência de 20%), dos quais 35 ocorreram nos pacientes do CTI e apenas 4 em pacientes em leitos clínicos. Dos 39 casos, 13 foram de embolismo pulmonar e 26 de trombose venosa profundo em membros.



Com base nos três trabalhos mencionados acima, pode-se considerar que a incidência de TEV em pacientes internados em CTIs, mesmo com a utilização de tratamento profilático com heparina, é de cerca de 20%.

6.1.2. Diagnóstico

Embora casos de trombose venosa sejam confirmados por exames de imagem, a urgência de tratamento que demanda a trombose, necessita que sejam utilizados parâmetros laboratoriais da coagulação para determinar o risco de formação de trombos e assim reduzir o tempo entre o diagnóstico e o tratamento.

Desde fevereiro de 2020 já havia descrição de uma correlação positiva entre distúrbios da coagulação e aumento da mortalidade (Tang, Li, et al., 2020), com isso, vários autores começaram a reportar resultados de exames laboratoriais dos parâmetros da coagulação de pacientes com COVID-19 e, a partir desses dados, dois estudos de meta-análises foram feitos. As análises indicaram que a concentração de D-dímero e o tempo de protrombina são os dois parâmetros que mais se alteram em casos de agravos trombóticos na COVID-19 e por isso devem ser os mais monitorados no acompanhamento dos pacientes (Xiong et al., 2020; A. Zhang, Leng, et al., 2020).

O tempo de protrombina (TP) é um método indireto de avaliação da atividade dos fatores de coagulação e que contribui para determinar a presença de um estado de hipercoagulação (Levy et al., 2014). Um empecilho para a utilização deste marcador está no fato que algumas condições preexistentes como diabetes, idade avançada ou problemas hepáticos, alteram os valores de tempo de protrombina (Levy et al., 2014), o que pode mascarar ou superestimar a interferência da COVID-19 no resultado (A. Zhang, Leng, et al., 2020).

O D-dímero é um subproduto do sistema fibrinolítico, formado pela degradação da fibrina e, cuja concentração é determinada diretamente (Johnson et al., 2019). Após várias análises, em diferentes centros, demonstrou-se a utilidade da dosagem do D-dímero para se avaliar risco de TEV em pacientes com COVID-19 (Bansal et al., 2020). Por isso, ele tornou-se um indicador frequentemente utilizado no tratamento da COVID-19.

Com o objetivo de estimar a relação matemática entre a concentração de D-dímero e o risco de ocorrência de eventos trombóticos, Cui e colaboradores (2020) analisaram a relação entre a concentração de D-dímero e a incidência de TEV em 81 pacientes da COVID. Eles observaram que se a concentração plasmática de D-dímero fosse menor que 1,5 µg/mL, a chance de o indivíduo não desenvolver TEV, ou seja o valor preditivo negativo (VPN), era de 94,7%, enquanto se a concentração fosse maior que 1,5 µg/mL, havia 70,8% de chance de o paciente desenvolver TEV. Com base nesses dados, os autores sugeriram que pacientes da COVID-19, com concentrações de D-dímero iguais ou superiores 1,5 µg/mL fossem monitorados por exames de imagem, no intuito de se identificar a formação de trombos nos pulmões.

Paralelamente, Demelo-Rodríguez e colaboradores (2020) chegaram a uma conclusão semelhante. Ao avaliarem 156 pacientes, os autores propuseram adotar 1,57 µg/mL como um ponto de corte para o risco de TEV, já que de acordo com os dados do estudo, os pacientes com



concentrações plasmáticas D-dímero de menores que 1,57 µg/mL tinham uma alta probabilidade (97,5%) de não desenvolverem TEV.

Na mesma linha, Artifoni e colaboradores (2020) relataram um estudo retrospectivo com 71 pacientes. Nesse estudo foi observado que aqueles pacientes que apresentavam concentrações de D-dímero menores que 1,0 µg/mL não desenvolviam tromboembolismo venoso (90%) ou embolismo pulmonar (98%). Observou-se, no mesmo estudo, que em pacientes, com valores de D-dímero superiores a 1,0 µg/mL, a chance de desenvolver tromboembolismo venoso ou embolismo pulmonar era de 44%, e em pacientes com valores de D-dímero superiores a 3,0 µg/mL essa chance de desenvolver os eventos trombóticos citados era de 66%. Os dados descritos por Artifoni e colaboradores divergem um pouco dos descrito pelos outros dois autores, porém fortalecem a proposta da utilização do D-dímero como medida do risco de ocorrência de TEV em pacientes da COVID-19.

7. MICROCOÁGULOS E COMPROMETIMENTO PULMONAR

Enquanto no tromboembolismo venoso há comprometimento num vaso mais calibroso, na microcoagulação são comprometidos pequenos e numerosos capilares sanguíneos. Os especialistas consideram que a microcoagulação que ocorre na COVID-19 assemelha-se a duas condições já descritas na literatura, a coagulação intravascular disseminada (CID) e microangiopatia trombótica (MAT). A falta de uma classificação precisa ocorre pois, diferentemente da trombose venosa, a CID e MAT não podem ser confirmadas por exames de imagem e o diagnóstico depende de conjuntos de alterações nos parâmetros da coagulação, os quais têm semelhanças e diferenças com os parâmetros da coagulação observados nos pacientes de COVID-19 (Becker, 2020).

A combinação de valores de D-dímero elevados, trombocitopenia e prolongação dos tempos de protrombina e tromboplastina parcial ativados presentes na COVID-19 assemelhasse ao quadro característico da CID, além disso o estado inflamatório produzido na COVID-19, com a liberação de fator tecidual por células do sistema imune é muito semelhante ao observado na CID associada a sepses, trauma ou câncer (Gando et al., 2016). Entretanto a coagulopatia da COVID-19 não parece ser de “consumo”, como a CID, pois não há uma redução drástica do número de plaquetas e dos fatores de coagulação, a não redução das plaquetas e dos fatores de coagulação é condizente com a ausência de um estado pro hemorrágico no COVID-19 (Levi & Thachil, 2020), que é característico da CID (Gando et al., 2016).

A MAT caracteriza-se pela formação de agregados de plaquetas em capilares e arteríolas, geralmente nos rins. Ela inicia-se a partir de lesões no endotélio dos pequenos vasos, o que reduz os níveis de ADAMTS-13, uma metaloproteinase que cliva os multímeros do fator de von Willebrand (vW). Quando a clivagem é ineficiente formam-se grandes e anômalos multímeros de vW, sobre os quais inicia-se a agregação de plaquetas que resulta na oclusão do vaso (Arnold et al., 2017).



Os achados histológicos na análise *post mortem* em pulmões de pacientes que faleceram em decorrência da COVID-19, revelam agregados de plaquetas semelhantes aos descritos em casos MAT (Dolhnikoff et al., 2020; Varga et al., 2020). Além disso, alguns achados laboratoriais que estão presentes na MAT, como a trombocitopenia moderada, a elevação de lactato desidrogenase (LDH) e de ferritina são observados também em casos graves da COVID-19. Entretanto não há evidências de que durante a COVID-19 haja uma redução na atividade de ADAMTS-13 (Levi & Thachil, 2020).

Em suma, pode-se dizer que a falta de definição sobre qual distúrbio da coagulação ocorre na COVID-19 e sobre a causa da formação de microcoágulos, impede a definição de um critério para diagnóstico, o que, por consequência, impede que seja determinada a incidência do distúrbio. Contudo, desconsiderando a classificação do distúrbio trombótico, o fato é que a COVID-19 promove a formação de microcoágulos nos capilares pulmonares e esse fenômeno parece ter um papel relevante para um prognóstico negativo da COVID-19 (Miesbach & Makris, 2020).

8. CASCATA DA COAGULAÇÃO E SUAS ATIVAÇÕES PELO FATOR TECIDUAL

Cascata da coagulação é o termo usado para se referir ao conjunto de reações enzimáticas seriadas, que tem a participação principalmente de fatores de coagulação, e culmina na formação de um trombo com plaquetas agregadas e estabilizado por uma rede de fibrina. Os chamados fatores de coagulação são, em sua maioria, proenzimas e interagem fortemente entre si por reações de clivagem, as quais ativam a atividade enzimática do fator seguinte e dessa forma a reação em cadeia se propaga (Franco, 2001). O fator tecidual, um dos principais ativadores da coagulação, é apontado como um dos responsáveis pelo estado de hipercoagulabilidade da COVID-19 (Bautista-Vargas et al., 2020). Para compreender como ocorrem os eventos trombóticos da COVID-19 é preciso antes rever a participação do fator tecidual na cascata de coagulação.

O fator tecidual (FT) ou Fator III da coagulação é uma glicoproteína expressa pelo tecido subendotelial e, durante inflamações, por leucócitos (Hoffbrand & Moss, 2017). Quando há lesões no endotélio vascular ou inflamações agudas como no caso da COVID-19, o FT entra em contato com a corrente sanguínea e interage com a proconvertina ou fator VII da coagulação (Hoffbrand & Moss, 2017). O Fator VII é uma serinoprotease que ao interagir com o FT torna-se ativa e catalisa a hidrólise do fator de Stuart-Prower (Fator X), o que o converte para a forma ativa (Fator Xa). O Fator Xa é um serina endopeptidase que cliva a protrombina em duas regiões específicas, convertendo-a em trombina (Fator II). A trombina também é uma enzima e catalisa a reação que converte o fibrinogênio, que é solúvel, em fibrina, um composto insolúvel que dá início a formação do trombo (Franco, 2001). Na Figura 2 representa-se, de forma didática, esses e outros eventos relacionados com equilíbrio da coagulação e da não coagulação sanguínea.



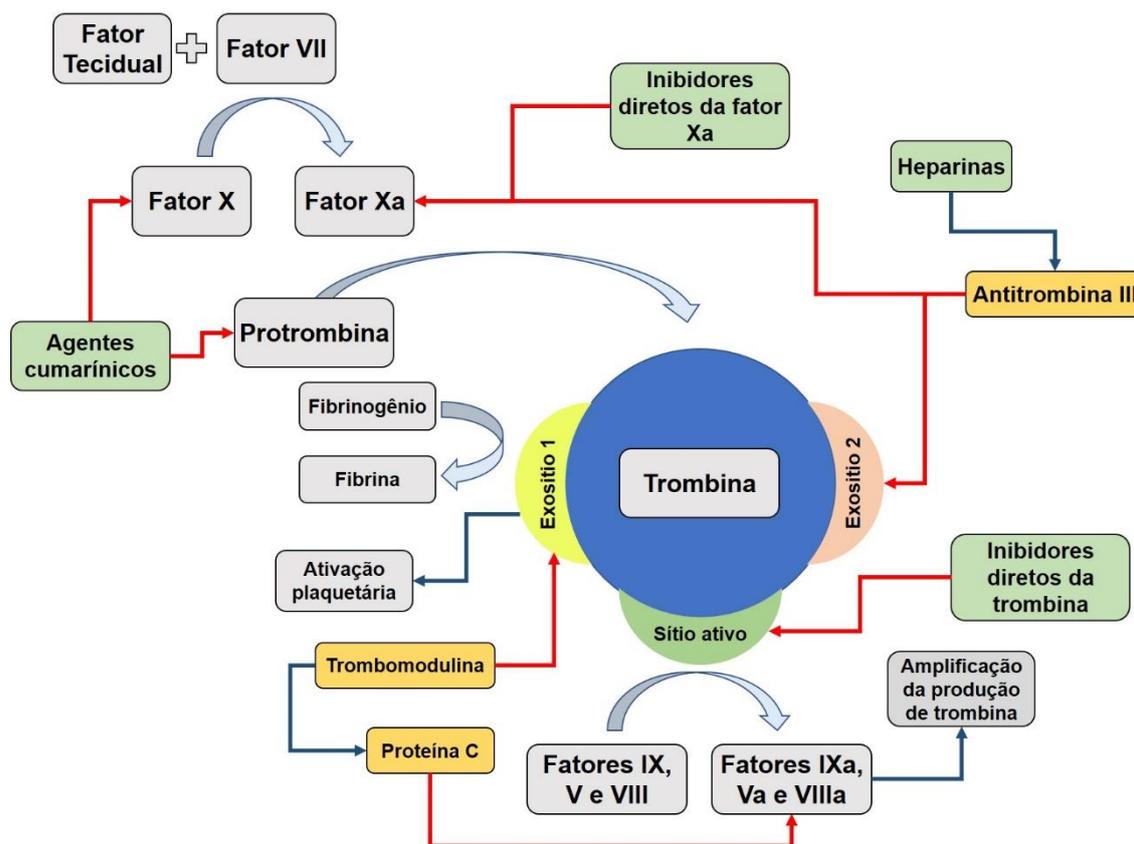


Figura 2. Esquema ilustrativo da cascata de coagulação relacionada com a ativação pelo fator tecidual. Quadros cinzas representam etapas da cascata da coagulação, quadros laranjas representam anticoagulantes endógenos, quadros verdes são anticoagulantes farmacológicos. Setas curvadas representam conversões ou reações enzimáticas e setas retas representam relação de agonista (azuis) ou antagonista (vermelhas).

A trombina tem função central na regulação da coagulação, pois ela é capaz de se auto ativar, e, por conseguinte, propagar rapidamente a coagulação. Por isso, sua regulação por meio de inibidores é necessária para evitar a coagulação disseminada (Franco, 2001). Os principais inibidores da naturais que limitam a ação da trombina são a antitrombina e o sistema trombomodulina/proteína C (Hoffbrand & Moss, 2017).

8.1. Funções enzimáticas e mecanismos de regulação da trombina

A molécula de trombina possui três regiões ativas que participam da regulação na cascata de regulação (Tulinsky, 1996), são elas: o sítio ativo, o exosítio 1 e exosítio 2 (Figura 2). A função do sítio ativo é converter os fatores de coagulação XI, V e VIII em suas formas ativas, as quais promovem e aceleram em mais de mil vezes a ativação da trombina e propagam a coagulação (Franco, 2001). As funções do exosítio 1 são: a conversão de fibrinogênio em fibrina, a ativação do sistema regulatório trombomodulina/proteína C, ativar a adesão plaquetária na rede de fibrina e estimular a liberação de fibrinogênio e de fator V pelas plaquetas (Tulinsky, 1996). Já o exosítio 2 age como sítio de ligação a moléculas de heparan sulfato sintetizadas por células dos vasos (células endoteliais). Dessa forma, esse heparan agiria como um composto anticoagulante ao ligar-se ao

exosítio 2 (H. Nader et al., 2004). O exosítio 2 possui uma importância farmacológica muito grande, pois a ligação de heparina nessa região estabiliza o complexo trombina-antitrombina, um processo que limita a ação da trombina e tem efeito anticoagulante (Tulinsky, 1996).

A antitrombina liga-se à trombina e forma um complexo no qual o sítio ativo da trombina torna-se inacessível ao seu substrato, o fibrinogênio (Olson & Bjork, 1994). A interação entre antitrombina acontece numa razão equimolar e de forma irreversível (Olson & Bjork, 1994), portanto, situações em que há a indução constante da cascata da coagulação, como em casos de coagulação intravascular disseminada, os níveis de antitrombina são reduzidos devido ao seu consumo elevado. Em situações de baixa concentração de antitrombina a homeostase fica comprometida e tende para um estado pró-coagulante, pois a via regulatória da antitrombina não consegue atuar corretamente (Mammen, 1998).

Trombomodulina é uma proteína transmembrana presente nas células endoteliais que ao ligar-se a trombina forma um complexo com ela e torna-se ativa. Quando ativa, a trombomodulina converte a proteína C para a sua forma ativa (Ito et al., 2019). A proteína C é uma serinoprotease que, embora não atue diretamente na trombina, quando ativada limita a reação em cadeia da coagulação pois inativa os fatores V e VIII, os quais amplificam a formação de trombina (Ikezoe, 2015).

9. COMO O ESTADO DE HIPERCOAGUBILIDADE É INDUZIDO NA COVID-19?

Há três principais propostas que tentam explicar a acentuação dos processos de coagulação e a redução dos fatores anticoagulantes que ocorrem em alguns pacientes com COVID-19 e provoca a hipercoagulabilidade. Vale salientar, que eles não são excludentes e podem ocorrer ao mesmo tempo.

9.1. Tempestade de citocinas

Uma das hipóteses mais aceitas é de que o hipercoagulabilidade na COVID-19 está diretamente ligada a liberação excessiva de citocinas pró inflamatórias durante a chamada “tempestade de citocinas” (Jose & Manuel, 2020). Pois, em resposta aos altos níveis de IL-6, os monócitos recrutados para os alvéolos pulmonares aumentam a quantidade de fator tecidual (FT) (Figura 1) na sua superfície celular (Bautista-Vargas et al., 2020). Além disso, a IL-6 induz aumento da produção de trombopoetina e fibrinogênio pelo fígado, o que também favorece a coagulação.

O FT não costuma estar exposto a corrente sanguínea, nem aos fatores de coagulação, já que ele é um importante ativador da coagulação, logo a presença do FT no sangue promove a coagulação de forma sistêmica.

A produção de FT em resposta a um estado agudo de inflamação não é uma particularidade da COVID-19, esse processo é responsável pela promoção da hipercoagulabilidade em outras doenças em que há exacerbação da inflamação, como a sepses e alguns cânceres (Gando et al., 2016).



9.2. Anticorpos antifosfolipídeos

A presença de anticorpos antifosfolipídeos (anticardiolipina e anti-B2-glicoproteína 1) em pacientes da COVID-19 com complicações trombóticas foi reportada ainda em abril de 2020 por Zhang, Y., Xiao, *et al.*, (2020) e, mais recentemente, Harzallah *et al.*, (2020) relataram uma prevalência de 45% de anticoagulante lúpico, também um anticorpo antifosfolipídeo, num grupo de 50 pacientes com COVID-19 hospitalizados.

Anticorpos antifosfolipídeos são encontrados em pacientes acometidos por doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico. O exato mecanismo pelo qual esses anticorpos promovem o estado de hipercoagulação não foi totalmente elucidado porém, uma provável via é a interferência deles nos fosfolipídios que participam do sistema anticoagulante regulatório trombomodulina/proteína C, o que favoreceria a formação de trombos (Sikara *et al.*, 2011).

Um estudo observacional retrospectivo com 20 pacientes internados com COVID-19 constatou uma prevalência de 50% de anticorpos antifosfolipídeos (Yan Zhang, Cao, *et al.*, 2020). O que indica que a presença desses anticorpos durante a COVID-19 não parece ser rara, entretanto, apesar da ação pro trombótica dos antifosfolipídeos já ser bem descrita (Sikara *et al.*, 2011), ainda há dúvidas se ele é realmente importante para o desenvolvimento dos eventos trombóticos na COVID-19 (Devreese *et al.*, 2020).

9.3. Desregulação endotelial

A ECA-2, principal componente da porta de entrada para o SARS-CoV-2, embora seja mais presentes nos pneumócitos II, está presente nas células endoteliais (Ferrario *et al.*, 2005). Assim como ocorre nos pneumócitos, a infecção viral nas células endoteliais induz a morte celular (Figura 3) por piroptose (Nagashima *et al.*, 2020). A integridade endotelial é crucial para a manutenção da homeostasia, isso é, evitar a exposição/formação de moléculas pro-coagulantes, como o FT, aos fatores de coagulação presentes na corrente sanguínea. A lesão no endotélio expõe o fator tecidual e permite a formação de multímetros grandes de fator de von Willebrand, os quais promovem a agregação de plaquetas formação de pequenos trombos (W.-C. Song & FitzGerald, 2020), que comprometem a circulação sanguínea nos capilares (Figura 3).



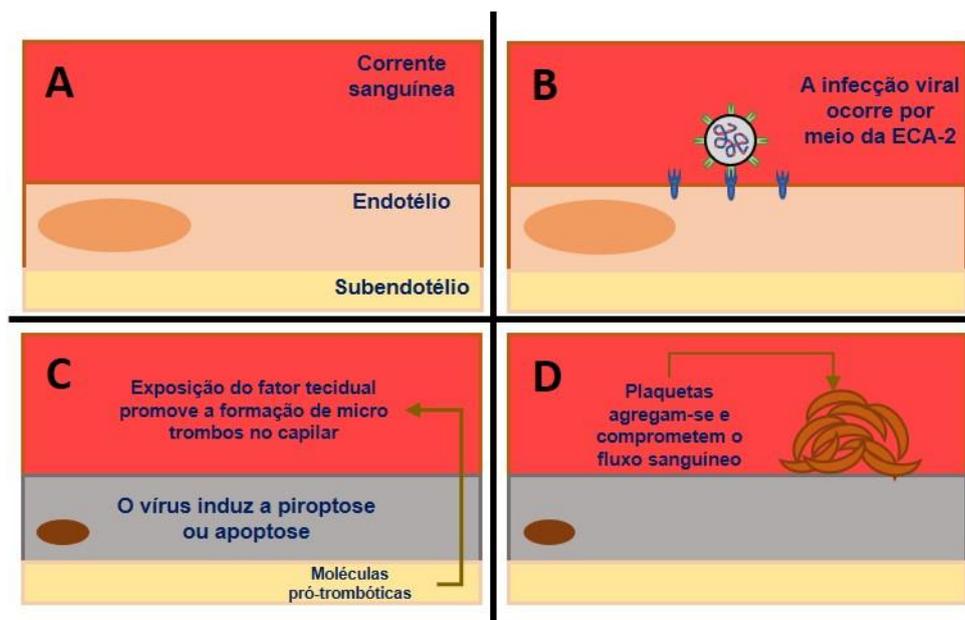


Figura 3. Esquema ilustrativo hipotético da fisiopatologia da microangiopatia causado por Sars-Cov-2019 em arteríolas e capilares.

A perda da função pulmonar é sem dúvidas a maior causa de morte nos pacientes da COVID-19 e alguns autores creditam parte dessa perda à formação de microcoágulos, devido a exposição de moléculas pró trombóticas (Figura 3), tal hipótese (Levi & Thachil, 2020) é suportada por biopsias *post mortem* dos pulmões de pessoas que faleceram em decorrência da COVID-19 (Dolhnikoff et al., 2020).

Alguns autores sugerem ainda que a formação de microtrombos é a razão pela qual a COVID-19 afeta tantos órgãos distintos além do pulmão (Gavriilaki et al., 2020).

10. ANTICOAGULANTES

Anticoagulantes são fármacos que inibem ou antagonizam a formação de coágulos e são utilizados para recuperar a homeostasia na coagulação. Atualmente estão disponíveis na clínica médica cinco classes de anticoagulantes, cujos princípios, prós, contras e potencial de aplicação na COVID-19 de cada um deles serão discorridos a seguir.

10.1 Cumarínicos e derivados

A ação anticoagulante dos cumarínicos ocorre por meio da inibição da ação da vitamina K, um elemento crucial para a síntese dos fatores de coagulação: II, VII, IX e X. Portanto, os cumarínicos tem ação indireta na coagulação (Whitlon et al., 1978). Como eles atuam de forma indireta a sua ação anticoagulante só ocorre após alguns dias, em média cinco dias após o início do tratamento, conforme a concentração dos fatores vitamina K dependentes é reduzida.

O principal fármaco da classe dos anticoagulantes é a varfarina. De uso oral, este fármaco é indicado para o tratamento da trombose venosa profunda (Kearon et al., 2012), da fibrilação atrial

(Björck et al., 2016; Christersson et al., 2019; Lip et al., 1995) e para a profilaxia antitrombótica em cirurgias ortopédicas complexas (Nam et al., 2016). Os pontos positivos dos cumarínicos são o preço reduzido, facilidade de ajuste de dose por meio de avaliações da atividade do fator VII (tempo de protrombina) e existência de antídoto eficiente, a vitamina K sintética (Shields et al., 2019). A ação demorada dos cumarínicos é o seu principal ponto negativo, e inviabiliza a utilização deles no tratamento da COVID-19, já que as complicações trombóticas nesses casos necessitam de ação rápida. Além disso, há uma relato de um indivíduo do sexo masculino, de 78 anos, diabético e obeso, que mesmo utilizando varfarina há mais de um mês, desenvolveu embolia em vários segmentos dos pulmões após ser acometido pela COVID-19, levantando mais ainda as suspeitas sobre uma possível utilização de varfarina no tratamento profilático para evitar a formação de trombos sanguíneos em indivíduos com essa doença (Garg et al., 2020).

10.2 Inibidores indiretos da trombina

A heparina não fracionada foi o primeiro composto usado como agente anticoagulante e antitrombótico. As preparações de heparina comercial, utilizadas clinicamente desde os anos de 1930, são extraídas, principalmente, do intestino de suínos e bovinos, bem como de pulmão de bovinos. Entretanto, atualmente, a heparina de intestino suíno é dominante no mercado mundial. A heparina é um glicosaminoglicano, estruturalmente muito semelhante ao heparan sulfato, mas a heparina apresenta mais cargas negativas do que o heparan. Ela é composta por unidades hexassacarídicas octossulfatadas repetitivas, constituídas essencialmente de dois tipos de dissacarídeos: um trissulfatado e outro dissulfatado, respectivamente na proporção 2:1. Além disso, cada unidade dissacarídica é formada essencialmente da ligação dos seguintes monossacarídeos: ácido urônico e α -D-glucosamina. A heparina é o polímero natural que possui a maior densidade de carga iônica conhecida, em média 3,5 cargas negativas por unidades dissacarídicas, em decorrências dos grupos sulfato e carboxílico. Por este motivo, a associação da heparina com outras moléculas ocorre pela forma iônica (Nader et al, 2004).

O principal mecanismo da atividade anticoagulante desse glicosaminoglicano ocorre pela interação com a antitrombina, formando um complexo ternário. O complexo heparina-antitrombina inativa várias enzimas da coagulação, incluindo trombina (fator IIa), fatores Xa, XIa e XIIa. A antitrombina já age como um anticoagulante natural, inibindo a ação destas serinoproteases. No entanto, na presença de heparina o efeito inibitório da antitrombina é potencializado em mais de 1000 vezes (Kustos & Fasinu, 2019).

Os principais problemas do uso das heparinas não fracionadas é o risco de hemorragia provocadas por essas moléculas. Mas, também são relatados casos de trombocitopenia induzida pela heparina (Harter et al., 2015). A trombocitopenia induzida por heparina é uma condição causada por autoanticorpos contra o complexo fator ativador de plaquetas 4/heparina que alguns indivíduos passam a produzir durante o tratamento com heparina. Esses autoanticorpos ativam, de forma sistêmica, as plaquetas e isso gera eventos trombóticos potencialmente letais (Patriarcheas



et al., 2020). Buscando solucionar esse e outros problemas da heparina, desenvolveu-se um derivado da heparina, a heparina de baixo peso molecular.

As heparinas de baixo peso molecular (LMWH) começaram a ser introduzidas comercialmente a partir dos anos 1990, as LMWH são fragmentos de heparina com peso médio de 5 kDa obtidas a partir da despolimerização química ou enzimática de moléculas de heparina não fracionada. As LMWH produzem seu maior efeito anticoagulante pela interação com a antitrombina. Esta interação é mediada por uma única sequência pentassacarídica em pouco menos que 1/3 das moléculas da LMWH. Enquanto na heparina não fracionada é necessária uma cadeia com um mínimo de 18 sacarídeos (incluindo a sequência pentassacarídica) para a formação do complexo ternário, a LMWH necessita de apenas poucos sacarídeos, o que permite que ela produza o efeito anticoagulante adequado mesmo em menor concentração se comparada com a heparina não fracionada, o que faz com que, conseqüentemente, haja uma minimização dos seus efeitos colaterais (HIRSH et al., 2001).

Em comparação com as heparinas não fracionadas, as LMWH possuem uma curva dose resposta mais previsível (Greshan et al., 2009), conseqüentemente, são administradas em uma dose fixa e não requerem uma fina regulação de dose nem de monitoramento, como ocorre quando se usa varfarina ou heparina não fracionada.

Em comparação com a heparina não fracionada, a LMWH é ligeiramente menos propensa a causar sangramento (Costantino et al., 2012). Além disso, a incidência da trombocitopenia induzida por heparina é de 2,6% para os indivíduos tratados com a heparina não fracionada, enquanto que para os indivíduos tratados com heparina de baixo peso molecular é de apenas 0,2%, o que representa um benefício para a utilização das heparinas de baixo peso molecular (Martel et al., 2005).

A LMWH é amplamente utilizada no tratamento da coagulação intravascular disseminada associada a infecções agudas (Iba et al., 2019) e sepsis (Wada et al., 2013) e tem sido o principal anticoagulante utilizado na COVID-19 (J.-C. Song et al., 2020). Um estudo observacional demonstrou que a utilização da heparina de baixo peso molecular por 7 dias ou mais no tratamento de pacientes com COVID-19 que apresentavam alterações laboratoriais indicativas de CID reduziu de 64,2% para 40,0% a mortalidade nos pacientes que ficaram internados durante mais de 28 dias (Tang, Bai, et al., 2020).

Diferentemente de vários outros anticoagulantes a heparina não é sintetizada em laboratório e precisa ser extraída de tecido animal. Além das dificuldades de normalização de atividade anticoagulante em diferentes lotes, o fator de ser extraída de animais traz ainda mais complicações para a heparina.

Nos anos 90 o surgimento da encefalopatia espongiforme bovina, popularmente chamada “doença da vaca louca” acendeu um alerta de possíveis contaminações na heparina bovina e levou a *Food and Drugs Administration* (FDA) a remover a heparina bovina do mercado americano, embora ela continue sendo utilizada no Brasil, dessa forma hoje a demanda global de heparina é



dependente da criação de suínos (McCarthy et al., 2020). Cerca 80% do mercado de heparina é abastecido pela criação de suínos chinesa (McCarthy et al., 2020), essa concentração na produção já causou algumas ameaças de desabastecimento global como durante a pandemia da síndrome respiratória e reprodutiva suína ou doença do porco da orelha azul, em 2007. A morte de animais gerou uma falta de heparina no mercado, o que elevou os preços os preços do anticoagulante e estimulou ainda a fabricação de falsificações, as quais ocasionaram a morte de mais de 80 pessoas (Vilanova et al., 2019). Mais recentemente em 2018, o risco de um desabastecimento global de heparina foi mais uma vez levantado devido a pandemia de febre suína africana (Vilanova et al., 2019).

A heparina não fracionada e, principalmente, a LMWH passaram a ser os anticoagulantes de escolha para o tratamento da coagulopatia decorrente da COVID-19 em humanos (Kumar et al., 2020; Maldonado et al., 2020; Turshudzhyan, 2020). E isso traz uma preocupação: a busca massiva por equipamentos de proteção individual e respiradores marcou os primeiros meses da pandemia e elevou os seus preços nos mercados internacionais, o que afetou principalmente países subdesenvolvidos. A dependência exclusiva da heparina pode causar eventos semelhantes seja durante a pandemia da COVID-19 ou em outros eventos globais.

Com o uso das heparinas surgiram muitos relatos de indivíduos que desenvolvem resistência a heparina resultante, por exemplo, de níveis aumentados de fator VIII e fibrinogênio com diminuição níveis de antitrombina (Daviet et al., 2020; Patell et al., 2020; Riker et al., 2020; White et al., 2020), bem como, resultante da formação de anticorpos contra o complexo fator ativador de plaquetas 4/heparina (Cai et al., 2020; Dragonetti et al., 2020). O que leva a indicação do uso de outros anticoagulantes para o tratamento da COVID-19.

10.3 . Inibidores diretos da trombina

Há dois tipos de inibidores direto da trombina, os univalentes e os bivalentes. Ambos interagem diretamente com a molécula de trombina, porém em sítios e formas diferentes.

10.2.2. Univalentes

O principal representante desses fármacos é o dabigatran e a ação anticoagulante dele decorre da inibição reversível do sítio ativo da trombina, o que ativa os fatores XI, V e VIII (Lee & Ansell, 2011). Os inibidores diretos da trombina (IDT) univalentes são fármacos sintéticos e com pouco mais de 10 de anos de utilização na clínica. Há uma expectativa que a utilização de IDTs substituam a utilização dos cumarínicos.

A fibrilação atrial é uma complicação cardíaca comum em pacientes graves acometidos de COVID-19. Todavia, ainda não se compreende totalmente qual a relação entre as duas (Onder et al., 2020). Além disso, deve-se considerar que alguns estudos mostram que aproximadamente 22% dos pacientes que morreram de COVID-19 já apresentavam histórico de fibrilação arterial antes da COVID-19 (Inciardi et al., 2020; Onder et al., 2020). O dabigatran é administrado oralmente, na



forma de um pró-fármaco e é capaz de substituir a varfarina no tratamento da fibrilação atrial (Romanelli et al., 2016).

Segundo Iturbe-Hernandez e colaboradores (2020), o dabigatran é um anticoagulante que poderia substituir a heparina no tratamento de pacientes com COVID-19 que possuem risco de desenvolver fibrilação atrial, uma vez que ele tem: uma boa eficácia, segurança no uso, um antídoto que pode ser utilizado em eventos hemorrágicos, baixa hepatotoxicidade e não interage com o metabolismo de outros fármacos utilizados no tratamento da COVID-19, pois não é metabolizado pelo sistema citocromo P450. Contudo, seu principal ponto positivo é a ausência de necessidade de avaliações periódicas das funções da coagulação. Enquanto seu ponto negativo é o elevado custo (Lee & Ansell, 2011).

Muitas das características do dabigatran podem também ser encontradas em outro IDT, o argatroban. Argatroban é um fármaco alternativo para o tratamento da trombocitopenia induzida por heparina (Nasiripour et al., 2019). Identificou-se poucos estudos com argatroban e COVID-19, a maioria é composta por relatos de casos, como o artigo de Sagardia & Daniels, 2020, e estudos com um número pequeno de indivíduos/pacientes, como o artigo de McGlynn e colaboradores (2020). Portanto, os dados ainda são insuficientes para sustentarem os possíveis benefícios do uso do argatroban no tratamento da COVID-19, e essa realidade traz a necessidade de mais estudos clínicos, com um número grande de indivíduos/pacientes, randomizados, duplo-cegos e controlados. Nesse contexto, se identificou apenas um estudo, que está na fase IV, sendo realizado com pacientes graves com COVID-19. A fase clínica desse estudo se iniciou em outubro de 2020 e tem previsão para término em julho de 2021 (NCT04406389).

10.2.2. Bivalentes

Os IDT bivalentes são os derivados da hirudina, um peptídeo presente na saliva de sanguessugas e o inibidor natural da trombina mais potente já descrito, eles inibem a trombina se ligando de forma irreversível tanto o sítio ativo da trombina como o exossítio 1, o qual forma a fibrina e ativa as plaquetas (Lee & Ansell, 2011). O lepirudin, que foi desenvolvido por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae* (Alban, 2008), foi aprovado em 1998 e é o principal fármaco desta categoria, atualmente ele é indicado apenas para o tratamento da trombocitopenia induzida por heparina (Greinacher et al., 1999; Petros, 2008) e tem uma eficácia comparável à do argatroban (Sun et al., 2017). Não é indicado para o tratamento da CID e, portanto, não é aplicável ao tratamento da COVID-19. Hoje seu principal ponto negativo é a inexistência de antídotos.

Nesse grupo de fármacos pode-se citar também a desirudina, também desenvolvido por tecnologia recombinante (Alban, 2008), e bivalirudina, que é um peptídeo semelhante a hirudina, constituído de 20 aminoácidos, sintético (T. Warkentin et al., 2008). Não se encontrou estudos que avaliassem a eficácia desses fármacos no tratamento de pacientes com COVID-19.

10.2 Inibidores do Fator Xa

Esses fármacos são inibidores específicos do complexo protrombinase, uma junção entre os fatores Va e Xa, que realiza a conversão de protrombina em trombina. Os inibidores do fator Xa



podem atuar como cofator da antitrombina ao aumentar a afinidade desta pelo complexo, que é o caso do fondaparinux ou ligando-se diretamente ao sítio ativo do complexo protrombinase e inibindo a ação dele, que é o caso do Rivoroxaban e Apixaban.

O fondaparinux é muito semelhante a heparina no mecanismo de ação, pois ambos atuam como cofatores da antitrombina, e na composição química, pois ele trata-se de um pentassacarídeo análogo ao sítio ativo da heparina (Yiran Zhang et al., 2019). Ele tem duas vantagens em relação a heparina, a primeira, é possível dele ser sintetizado e segunda é que tem menor chance de causar trombocitopenia induzida por heparina (T. E. Warkentin, 2010).

O fondaparinux é eficaz no tratamento de CID induzida por sepsis (Keshari et al., 2020). Porém, não parece apresentar melhorias em relação a heparina de baixo peso molecular no tratamento da COVID-19 (Viggiano et al., 2020). Outro estudo, feito com indivíduos acometidos da forma menos severa da COVID-19, foi mais além nas suas conclusões, nele demonstrou-se que não havia benefício em se substituir a LMWH por fondaparinux, e que na verdade as reações adversas com o uso do fondaparinux nesses indivíduos foram mais severas do que aquelas observadas com aqueles tratados com LMHW, o que levou aos autores desestimularem o uso desse fármaco no tratamento de pacientes com COVID-19 menos severa. Vale salientar, que no estudo não foram incluídos pacientes com as formas mais severas da COVID-19 e, que, portanto, os autores não tecem comentários sobre o efeito do fondaparinux nesses indivíduos (Prandoni et al., 2020). Esse hiato pode ser preenchido com dados oriundo de outro estudo, feito com pacientes que apresentavam a forma mais grave de COVID-19. Nesse estudo comparou-se pacientes que receberam LMHW (enoxaheparina) com aqueles que receberam fondaparinux e não se identificou diferenças na eficiência anticoagulante nem na incidência e gravidade dos efeitos colaterais observados nos dois grupos, o que indica que para pacientes com formas severa da COVID-19 o uso do fondaparinux é seguro (Russo et al., 2020).

Os “xabans” como são chamados os inibidores direto do fator Xa são fármacos recentes e foram aprovados nos Estados Unidos apenas em 2008 (Perzborn et al., 2011). Eles são mais eficientes e menos propensos a causarem sangramentos que os antagonistas da vitamina K no tratamento da trombose venosa (Coleman et al., 2017; Jun et al., 2017). Também são possíveis substitutos da heparina de baixo peso molecular no tratamento antitrombótico profilático para cirurgias ortopédicas complexas (Neumann et al., 2012). Tecnicamente os “xabans” têm potencial de serem empregados no tratamento da CID, porém não foram avaliados para essa aplicação e não são utilizados (Papageorgiou et al., 2018). Com relação a COVID-19, há pelo menos dez ensaios clínicos avaliando o potencial uso dos fármacos rivaroxaban, o apixaban, e o edoxaban para o tratamento da COVID-19 (Al-Horani, 2020).



11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COVID-19 é uma doença que veio para ficar com a humanidade por um longo tempo e a coagulopatia que ocorre em alguns pacientes com essa doença é um dos seus fatores mais agravantes. Apresentou-se aqui uma visão geral sobre a relação entre a coagulopatia e a COVID-19. Contudo, vale salientar, que devido ao pouco tempo de estudo que se tem sobre essa doença, e, por outro lado, devido a grande quantidade e a velocidade que com novos dados são publicados sobre a COVID-19, é possível que nem todas as informações sobre coagulação, anticoagulantes e COVID-19 possam não ter sido relatadas aqui nesse manuscrito. Por isso, pede-se desculpas a aqueles autores que não foram citados. Apesar disso, pode-se afirmar que a LMWH é, atualmente, o fármaco de escolha para o tratamento dos eventos pró-coagulantes. Todavia, há sempre a possibilidade de o paciente desenvolver resistência a heparina ou quadros de trombocitopenia induzida por heparina. Portanto, novos esquemas terapêuticos que utilizem outros fármacos anticoagulantes devem ser desenvolvidos com urgência para que possam ser utilizados com segurança em diferentes pacientes. Além disso, fica evidente que há ainda uma carência de um arsenal maior de fármacos anticoagulantes, de preferência, de fármacos com mecanismos de ação diferentes daqueles apresentados pelos utilizados atualmente. E que, portanto, novos esforços devem ser empreendidos para desenvolvimento de novos fármacos anticoagulantes.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Horani, R. A. (2020). Potential Therapeutic Roles for Direct Factor Xa Inhibitors in Coronavirus Infections. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 20(6), 525–533. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00438-6>
- Al-Samkari, H., Karp Leaf, R. S., Dzik, W. H., Carlson, J. C., Fogerty, A. E., Waheed, A., Goodarzi, K., Bendapudi, P., Bornikova, L., Gupta, S., Leaf, D., Kuter, D. J., & Rosovsky, R. P. (2020). COVID and Coagulation: Bleeding and Thrombotic Manifestations of SARS-CoV2 Infection. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>
- Alban, S. (2008). Pharmacological Strategies for Inhibition of Thrombin Activity. *Current Pharmaceutical Design*, 14(12), 1152–1175. <https://doi.org/10.2174/138161208784246135>
- Arnold, D. M., Patriquin, C. J., & Nazy, I. (2017). Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *Canadian Medical Association Journal*, 189(4), E153–E159. <https://doi.org/10.1503/cmaj.160142>
- Artifoni, M., Danic, G., Gautier, G., Gicquel, P., Boutoille, D., Raffi, F., Néel, A., & Lecomte, R. (2020). Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(1), 211–216. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z>
- Bansal, A., Singh, A. D., Jain, V., Aggarwal, M., Gupta, S., Padappayil, R. P., Gupta, M., & Mian, A.



- (2020). A Systematic Review and Meta-analysis of D-Dimer Levels in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*, 2020.06.24.20139600. <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20139600>
- Bautista-Vargas, M., Bonilla-Abadía, F., & Cañas, C. A. (2020). Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02172-x>
- Becker, R. C. (2020). COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(1), 54–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
- Björck, F., Renlund, H., Lip, G. Y. H., Wester, P., Svensson, P. J., & Själander, A. (2016). Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiology*, 1(2), 172–180. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0199>
- Blann, A. D., & Lip, G. Y. H. (2006). Clinical review Venous thromboembolism. *British Medical Journal*, 332, 215–219. <https://doi.org/doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7535.215>
- Cai, Z., Greene, M. I., Zhu, Z., & Zhang, H. (2020). Structural Features and PF4 Functions that Occur in Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) Complicated by COVID-19. *Antibodies*, 9(4), 52. <https://doi.org/10.3390/antib9040052>
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Chen, L., Xu, R., Yu, H., Chang, Q., & Zhong, J. (2015). The ACE2/Apelin Signaling, MicroRNAs, and Hypertension. *International Journal of Hypertension*, 2015, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2015/896861>
- Cheng, H., Wang, Y., & Wang, G. Q. (2020). Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *Journal of Medical Virology*, March, 726–730. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>
- Christersson, C., Wallentin, L., Andersson, U., Alexander, J. H., Alings, M., De Caterina, R., Gersh, B. J., Granger, C. B., Halvorsen, S., Hanna, M., Huber, K., Hylek, E. M., Lopes, R. D., Oh, B. H., & Siegbahn, A. (2019). Effect of apixaban compared with warfarin on coagulation markers in atrial fibrillation. *Heart*, 105(3), 235–242. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313351>
- Clausen, T. M., Sandoval, D. R., Spliid, C. B., Pihl, J., Perrett, H. R., Painter, C. D., Narayanan, A., Majowicz, S. A., Kwong, E. M., McVicar, R. N., Thacker, B. E., Glass, C. A., Yang, Z., Torres, J. L., Golden, G. J., Bartels, P. L., Porell, R. N., Garretson, A. F., Laubach, L., ... Esko, J. D. (2020). SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell*, 183(4), 1043-1057.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.033>



- Coleman, C. I., Bunz, T. J., & Turpie, A. G. G. (2017). Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin for treatment and prevention of recurrence of venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(10), 1841–1847. <https://doi.org/10.1160/TH17-03-0210>
- Costantino, G., Ceriani, E., Rusconi, A. M., Podda, G. M., Montano, N., Duca, P., Cattaneo, M., & Casazza, G. (2012). Bleeding Risk during Treatment of Acute Thrombotic Events with Subcutaneous LMWH Compared to Intravenous Unfractionated Heparin; A Systematic Review. *PLoS ONE*, 7(9), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044553>
- Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S., & Wang, F. (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, April, 1421–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
- Daviet, F., Guervilly, C., Baldesi, O., Bernard-Guervilly, F., Pilarczyk, E., Genin, A., Lefebvre, L., Forel, J. M., Papazian, L., & Camoin-Jau, L. (2020). Heparin-Induced Thrombocytopenia in Severe COVID-19. *Circulation*, 142(19), 1875–1877. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049015>
- Demelo-Rodríguez, P., Cervilla-Muñoz, E., Ordieres-Ortega, L., Parra-Virto, A., Toledano-Macías, M., Toledo-Samaniego, N., García-García, A., García-Fernández-Bravo, I., Ji, Z., De-Miguel-Diez, J., Álvarez-Sala-Walther, L. A., Del-Toro-Cervera, J., & Galeano-Valle, F. (2020). Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thrombosis Research*, 192, 23–26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.018>
- Devreese, K. M. J., Linskens, E. A., Benoit, D., & Peperstraete, H. (2020). Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(9), 2191–2201. <https://doi.org/10.1111/jth.14994>
- Dolhnikoff, M., Duarte-Neto, A. N., de Almeida Monteiro, R. A., da Silva, L. F. F., de Oliveira, E. P., Saldiva, P. H. N., Mauad, T., & Negri, E. M. (2020). Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1517–1519. <https://doi.org/10.1111/jth.14844>
- Dragonetti, D., Guarini, G., & Pizzuti, M. (2020). Detection of anti-heparin-PF4 complex antibodies in COVID-19 patients on heparin therapy. *Blood Transfusion*, 18(4), 328. <https://doi.org/10.2450/2020.0164-20>
- Esmon, C. T. (2005). The interactions between inflammation and coagulation. *British Journal of Haematology*, 131(4), 417–430. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x>
- Ferrario, C. M., Jessup, J., Chappell, M. C., Averill, D. B., Brosnihan, K. B., Tallant, E. A., Diz, D. I., & Gallagher, P. E. (2005). Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*, 111(20), 2605–2610. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>



- Focosi, D., Tuccori, M., & Maggi, F. (2020). ACE Inhibitors and AT1R Blockers for COVID-2019: Friends or Foes ? *Preprints, April*. <https://doi.org/10.20944/PREPRINTS202004.0151.V2>
- Franco, R. F. (2001). Fisiologia da coagulação. *Medicina*, 3(34), 229–237.
- Gando, S., Levi, M., & Toh, C. H. (2016). Disseminated intravascular coagulation. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(Dic), 1–16. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.37>
- Garg, A., Goyal, S., & Patel, P. (2020). A Case of COVID-19 Infection With Delayed Thromboembolic Complication on Warfarin. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.8847>
- Gavriilaki, E., Anyfanti, P., Gavriilaki, M., Lazaridis, A., Douma, S., & Gkaliagkousi, E. (2020). Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses. *Current Hypertension Reports*, 22(9). <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01078-6>
- Greinacher, A., Janssens, U., Berg, G., Böck, M., Kwasny, H., Kemkes-Matthes, B., Eichler, P., Völpel, H., Pötzsch, B., & Luz, M. (1999). Lepirudin (Recombinant Hirudin) for Parenteral Anticoagulation in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation*, 100(6), 587–593. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.6.587>
- Guarner, J. (2020). Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *American Journal of Clinical Pathology*, 153(4), 420–421. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa029>
- Harzallah, I., Debliquis, A., & Drénou, B. (2020). Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(8), 2064–2065. <https://doi.org/10.1111/jth.14867>
- Hoffbrand, A. V., & Moss, P. A. H. (2017). *Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand (7ª edição)*. Artmed Editora.
- Hottz, E. D., Azevedo-Quintanilha, I. G., Palhinha, L., Teixeira, L., Barreto, E. A., Pão, C. R. R., Righy, C., Franco, S., Souza, T. M. L., Kurtz, P., Bozza, F. A., & Bozza, P. T. (2020). Platelet activation and platelet-monocyte aggregates formation trigger tissue factor expression in severe COVID-19 patients. *Blood*, 136(11), 29–35. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007252>
- Iba, T., Levy, J. H., Warkentin, T. E., Thachil, J., van der Poll, T., & Levi, M. (2019). Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(11), 1989–1994. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>
- Ikezoe, T. (2015). Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care*, 3(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0050-7>
- Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., Yang, P., Sarao, R., Wada, T., Leong-Poi, H., Crackower, M. A., Fukamizu, A., Hui, C. C., Hein, L., Uhlig, S., Slutsky, A. S., Jiang, C., & Penninger, J. M. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436(7047), 112–116. <https://doi.org/10.1038/nature03712>



- Inciardi, R. M., Adamo, M., Lupi, L., Cani, D. S., Di Pasquale, M., Tomasoni, D., Italia, L., Zaccone, G., Tedino, C., Fabbricatore, D., Curnis, A., Faggiano, P., Gorga, E., Lombardi, C. M., Milesi, G., Vizzardi, E., Volpini, M., Nodari, S., Specchia, C., ... Metra, M. (2020). Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *European Heart Journal*, 41(19), 1821–1829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
- Ito, T., Thachil, J., Asakura, H., Levy, J. H., & Iba, T. (2019). Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions - A multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Critical Care*, 23(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2552-0>
- Iturbe-Hernandez, T., García de Gadiana Romualdo, L., Gil Ortega, I., Martínez Francés, A., Meca Birlanga, O., & Cerezo-Manchado, J. J. (2020). Dabigatran, the oral anticoagulant of choice at discharge in patients with non-valvular atrial fibrillation and COVID-19 infection: the ANIBAL* protocol. *Drugs in Context*, 9, 1–12. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-8-3>
- Iwata-Yoshikawa, N., Okamura, T., Shimizu, Y., Hasegawa, H., Takeda, M., & Nagata, N. (2019). TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *Journal of Virology*, 93(6). <https://doi.org/10.1128/JVI.01815-18>.
- JHU CSSE COVID-19 Data - COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>. Acessado em 30 de março de 2021.
- Johnson, E. D., Schell, J. C., & Rodgers, G. M. (2019). The D-dimer assay. *American Journal of Hematology*, ajh.25482. <https://doi.org/10.1002/ajh.25482>
- Jose, R. J., & Manuel, A. (2020). COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(6), e46–e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
- Jun, M., Lix, L. M., Durand, M., Dahl, M., Paterson, J. M., Dormuth, C. R., Ernst, P., Yao, S., Renoux, C., Tamim, H., Wu, C., Mahmud, S. M., & Hemmelgarn, B. R. (2017). Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: Multicentre, population based, observational study. *The BMJ*, 359. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4323>
- Katopodis, P., Anikin, V., Randeve, H., Spandidos, D., Chatha, K., Kyrou, I., & Karteris, E. (2020). Pan-cancer analysis of transmembrane protease serine 2 and cathepsin L that mediate cellular SARS-CoV-2 infection leading to COVID-19. *International Journal of Oncology*, 57(2), 533–539. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5071>
- Kearon, C., Akl, E. A., Comerota, A. J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S. Z., Nelson, M. E., Wells, P. S., Gould, M. K., Dentali, F., Crowther, M., & Kahn, S. R. (2012). Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*, 141(2), e419S–e496S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>
- Keshari, R. S., Silasi, R., Popescu, N. I., Georgescu, C., Chaaban, H., Lupu, C., McCarty, O. J. T., Esmon,



- C. T., & Lupu, F. (2020). Fondaparinux pentasaccharide reduces sepsis coagulopathy and promotes survival in the baboon model of Escherichia coli sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(1), 180–190. <https://doi.org/10.1111/jth.14642>
- Klok, F. A., Kruij, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191(5), 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., Huan, Y., Yang, P., Zhang, Y., Deng, W., Bao, L., Zhang, B., Liu, G., Wang, Z., Chappell, M., Liu, Y., Zheng, D., Leibbrandt, A., Wada, T., ... Penninger, J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*, 11(8), 875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
- Kumar, P., Mediwake, R., & Rhead, C. (2020). A matter of time: duration and choice of venous thromboprophylaxis in patients diagnosed with COVID-19. *British Journal of Hospital Medicine*, 81(5), 1–2. <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0210>
- Lanza, K., Perez, L. G., Costa, L. B., Cordeiro, T. M., Palmeira, V. A., Ribeiro, V. T., & Simões E Silva, A. C. (2020). Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. *Clinical Science*, 134(11), 1259–1264. <https://doi.org/10.1042/CS20200492>
- Lee, C. J., & Ansell, J. E. (2011). Direct thrombin inhibitors. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(4), 581–592. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03916.x>
- Levi, M., & Thachil, J. (2020). Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy—Either, Neither, or Both. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 1(212). <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712156>
- Levy, J. H., Szlam, F., Wolberg, A. S., & Winkler, A. (2014). Clinical Use of the Activated Partial Thromboplastin Time and Prothrombin Time for Screening. *Clinics in Laboratory Medicine*, 34(3), 453–477. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2014.06.005>
- Li, S. ren, Tang, Z. jian, Li, Z. han, & Liu, X. (2020). Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 1021–1026. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03883-y>
- Lillicrap, D. (2020). Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 786–787. <https://doi.org/10.1111/jth.14781>
- Lindahl, U., Couchman, J., Kimata, K., & Esko, J. D. (2015). *Proteoglycans and Sulfated Glycosaminoglycans* (3rd ed.). Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor (NY).
- Lip, G. Y. H., Lowe, G. D. O., Rumley, A., & Dunn, F. G. (1995). Increased markers of thrombogenesis



- in chronic atrial fibrillation: Effects of warfarin treatment. *Heart*, 73(6), 527–533. <https://doi.org/10.1136/hrt.73.6.527>
- Luo, P., Liu, Y., Qiu, L., Liu, X., Liu, D., & Li, J. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *Journal of Medical Virology*, March, 814–818. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
- Maldonado, E., Tao, D., & Mackey, K. (2020). Antithrombotic Therapies in COVID-19 Disease: a Systematic Review. *Journal of General Internal Medicine, Cdc*. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05906-y>
- Mammen, E. F. (1998). Antithrombin: Its physiological importance and role in DIC. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 24(1), 19–25. <https://doi.org/10.1055/s-2007-995819>
- Martel, N., Lee, J., & Wells, P. S. (2005). Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: A meta-analysis. *Blood*, 106(8), 2710–2715. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1546>
- McCarthy, C. P., Vaduganathan, M., Solomon, E., Sakhuja, R., Piazza, G., Bhatt, D. L., Connors, J. M., & Patel, N. K. (2020). Running thin: implications of a heparin shortage. *The Lancet*, 395(10223), 534–536. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33135-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33135-6)
- McGlynn, F., McGrath, J., Varghese, C., Ryan, B., McHugh, J., Fahy, A., & Enright, H. (2020). Argatroban for therapeutic anticoagulation for heparin resistance associated with Covid-19 infection. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02251-z>
- Michel, N., Allespach, I., Venzke, S., Fackler, O. T., & Keppler, O. T. (2005). The nef protein of human immunodeficiency virus establishes superinfection immunity by a dual strategy to downregulate cell-surface CCR5 and CD4. *Current Biology*, 15(8), 714–723. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.02.058>
- Middeldorp, S., Coppens, M., Haaps, T. F., Foppen, M., Vlaar, A. P., Müller, M. C. A., Bouman, C. C. S., Beenen, L. F. M., Kootte, R. S., Heijmans, J., Smits, L. P., Bonta, P. I., & Es, N. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(8), 1995–2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Miesbach, W., & Makris, M. (2020). COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26. <https://doi.org/10.1177/1076029620938149>
- Monteleone, G., Sarzi-Puttini, P. C., & Ardizzone, S. (2020). Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *The Lancet Rheumatology*, 2(5), e255–e256. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30092-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30092-8)
- Nader, H. B., Chavante, S. F., Dos-Santos, E. A., Oliveira, F. W., De-Paiva, J. F., Jerônimo, S. M. B.,



- Medeiros, G. F., De-Abreu, L. R. D., Leite, E. L., De-Sousa-Filho, J. F., Castro, R. A. B., Toma, L., Tersariol, I. L. S., Porcionatto, M. A., & Dietrich, C. P. (1999). Heparan sulfates and heparins: similar compounds performing the same functions in vertebrates and invertebrates? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 32(5), 529–538. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000500005>
- Nader, H., Lopes, C., Rocha, H., Santos, E., & Dietrich, C. (2004). Heparins and Heparinoids: Occurrence, Structure and Mechanism of Antithrombotic and Hemorrhagic Activities. *Current Pharmaceutical Design*, 10(9), 951–966. <https://doi.org/10.2174/1381612043452758>
- Nagashima, S., Mendes, M. C., Camargo Martins, A. P., Borges, N. H., Godoy, T. M., Miggiolaro, A. F. R. dos S., da Silva Dezidério, F., Machado-Souza, C., & de Noronha, L. (2020). Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, October, 1–4. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.314860>
- Nam, D., Nunley, R. M., Johnson, S. R., Keeney, J. A., Clohisy, J. C., & Barrack, R. L. (2016). The Effectiveness of a Risk Stratification Protocol for Thromboembolism Prophylaxis After Hip and Knee Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*, 31(6), 1299–1306. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.12.007>
- Nasiripour, S., Saif, M., Farasatinasab, M., Emami, S., Amouzegar, A., Basi, A., & Mokhtari, M. (2019). Dabigatran as a Treatment Option for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 59(1), 107–111. <https://doi.org/10.1002/jcph.1300>
- Neumann, I., Rada, G., Claro, J. C., Carrasco-Labra, A., Thorlund, K., Akl, E. A., Bates, S. M., & Guyatt, G. H. (2012). Oral direct factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 156(10), 710–719. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00421>
- Olson, S. T., & Bjork, I. (1994). Regulation of thrombin activity by antithrombin and heparin. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 20(4), 373–409. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1001928>
- Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- Papageorgiou, C., Jourdi, G., Adjambri, E., Walborn, A., Patel, P., Fareed, J., Elalamy, I., Hoppensteadt, D., & Gerotziafas, G. T. (2018). Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(9_suppl), 8S-28S. <https://doi.org/10.1177/1076029618806424>
- Patell, R., Khan, A. M., Bogue, T., Merrill, M., Koshy, A., Bindal, P., Joyce, R., Aird, W. C., Neuberg, D., Bauer, K. A., & Zwicker, J. I. (2020). Heparin induced thrombocytopenia antibodies in Covid-19. *American Journal of Hematology*, 95(10). <https://doi.org/10.1002/ajh.25935>



- Patriarcheas, V., Pikoulas, A., Kostis, M., Charpidou, A., & Dimakakos, E. (2020). Heparin-induced Thrombocytopenia: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Cureus*, 12(3). <https://doi.org/10.7759/cureus.7385>
- Perzborn, E., Roehrig, S., Straub, A., Kubitz, D., & Misselwitz, F. (2011). The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(1), 61–75. <https://doi.org/10.1038/nrd3185>
- Petros, S. (2008). Lepirudin in the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Biologics: Targets and Therapy*, 2(3), 481–490. <https://doi.org/10.2147/btt.s3415>
- Phillippe, H. M. (2017). Overview of venous thromboembolism. *The American Journal of Managed Care*, 23(20), S376–S382. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>.FIGURE
- Prandoni, P., Cattelan, A. M., Carrozzi, L., Leone, L., Filippi, L., De Gaudenzi, E., Villalta, S., & Pesavento, R. (2020). The hazard of fondaparinux in non-critically ill patients with COVID-19: Retrospective controlled study versus enoxaparin. *Thrombosis Research*, 196, 395–397. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.024>
- Riker, R. R., May, T. L., Fraser, G. L., Gagnon, D. J., Bandara, M., Zemrak, W. R., & Seder, D. B. (2020). Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis in COVID-19 adult respiratory distress syndrome. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 4(5), 936–941. <https://doi.org/10.1002/rth2.12390>
- Romanelli, R. J., Nolting, L., Dolginsky, M., Kym, E., & Orrico, K. B. (2016). Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 9(2), 126–134. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002369>
- Russo, V., Cardillo, G., Viggiano, G. V., Mangiacapra, S., Cavalli, A., Fontanella, A., Agrusta, F., Bellizzi, A., Amitrano, M., Iannuzzo, M., Sacco, C., Lodigiani, C., & Di Micco, P. (2020). Fondaparinux Use in Patients With COVID-19: A Preliminary Multicenter Real-World Experience. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 76(4), 369–371. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000893>
- Sheppard, M., Laskou, F., Stapleton, P. P., Hadavi, S., & Dasgupta, B. (2017). Tocilizumab (actemra). *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 13(9), 1972–1988. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1316909>
- Shields, L. B. E., Fowler, P., Siemens, D. M., Lorenz, D. J., Wilson, K. C., Hester, S. T., & Honaker, J. T. (2019). Standardized warfarin monitoring decreases adverse drug reactions. *BMC Family Practice*, 20(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-1041-5>
- Sikara, M. P., Grika, E. P., & Vlachoyiannopoulos, P. P. (2011). Pathogenic Mechanisms of Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome (APS). In *Thrombophilia*. InTech. <https://doi.org/10.5772/25522>



- Song, J.-C., Wang, G., Zhang, W., Zhang, Y., Li, W.-Q., Zhou, Z., People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine, & Chinese Society on Thrombosis and Haemostasis. (2020). Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of subacute combined degeneration. *Chinese Journal of Neurology*, 53(4), 269–273. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn113694-20191101-00677>
- Song, W.-C., & FitzGerald, G. A. (2020). COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI140183>
- Sun, Z., Lan, X., Li, S., Zhao, H., Tang, Z., & Xi, Y. (2017). Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Hematology*, 106(4), 476–483. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2271-8>
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, March, 1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 363–374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Tulinsky, A. (1996). Molecular interactions of thrombin. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 22(2), 117–124. <https://doi.org/10.1055/s-2007-998998>
- Turshudzhyan, A. (2020). Anticoagulation Options for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Induced Coagulopathy. *Cureus*, 2019(5). <https://doi.org/10.7759/cureus.8150>
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Viggiano, G. V., Cardillo, G., Russo, V., Mangiacapra, S., Cavalli, A., Pesci, C., Fontanella, A., Agrusta, F., Bellizzi, A., Amitrano, M., Iannuzzo, M., Sacco, C., Lodigiani, C., & Micco, P. Di. (2020). FONDENOXAVID: A Retrospective Analysis on Utility of Thromboprophylaxis with Fondaparinux and Enoxaparin in Patients with COVID19 Infection in Italy. May. <https://doi.org/10.20944/PREPRINTS202005.0309.V1>
- Vilanova, E., Tovar, A. M. F., & Mourão, P. A. S. (2019). Imminent risk of a global shortage of heparin caused by the African Swine Fever afflicting the Chinese pig herd. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(2), 254–256. <https://doi.org/10.1111/jth.14372>



- Wada, H., Thachil, J., Di Nisio, M., Mathew, P., Kurosawa, S., Gando, S., Kim, H. k., Nielsen, J. d., Dempfle, C.-E., Levi, M., & Toh, C. (2013). Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(4), 761–767. <https://doi.org/10.1111/jth.12155>
- Wang, K., Gheblawi, M., & Oudit, G. Y. (2020). Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword. *Circulation*, 1–8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047049>
- Warkentin, T. E. (2010). Fondaparinux: Does it cause HIT? can it treat HIT? *Expert Review of Hematology*, 3(5), 567–581. <https://doi.org/10.1586/ehm.10.54>
- Warkentin, T., Greinacher, A., & Koster, A. (2008). Bivalirudin. *Thrombosis and Haemostasis*, 99(11), 830–839. <https://doi.org/10.1160/TH07-10-0644>
- White, D., MacDonald, S., Bull, T., Hayman, M., de Monteverde-Robb, R., Sapsford, D., Lavinio, A., Varley, J., Johnston, A., Besser, M., & Thomas, W. (2020). Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(2), 287–291. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02145-0>
- Whitlon, D. S., Sadowski, J. A., & Suttie, J. W. (1978). Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry*, 17(8), 1371–1377. <https://doi.org/10.1021/bi00601a003>
- World Health Organization. (2020a). Coronavirus disease 2019 Situation Report 148 16th June 2020. *World Health Organization*, 2019(June). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>
- World Health Organization. (2020b). Coronavirus disease 2019 Situation Report 51 11th March 2020. *World Health Organization*, 2019(March), 2633. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2633>
- World Health Organization. (2020c). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1. *WHO Bulletin*, JANUARY, 1–7.
- World Health Organization. (2020d). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *The WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019*, 1(February), 40.
- Xiong, M., Liang, X., & Wei, Y. D. (2020). Changes in Blood Coagulation in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Meta-Analysis. *British Journal of Haematology*, 2019, 2019–2021. <https://doi.org/10.1111/bjh.16725>
- Xu, Xiaoling, Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., Zhou, Y., Zheng, X., Yang, Y., Li, X., Zhang, X., Pan, A., & Wei, H. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(20), 10970–10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
- Xu, Xintian, Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., Zhong, W., & Hao, P. (2020). Evolution of the



novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*, 63(3), 457–460. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>

Yang, M. (2020). Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420>

Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z., & Song, B. (2020). Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European Radiology*, 2019(37). <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>

Zhang, A., Leng, Y., Zhang, Y., Wu, K., Ji, Y., Lei, S., & Xia, Z. (2020). Meta-Analysis of coagulation parameters associated with disease severity and poor prognosis of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 112490. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.021>

Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 46(4), 586–590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>

Zhang, Q., Chen, C. Z., Swaroop, M., Xu, M., Wang, L., Lee, J., Wang, A. Q., Pradhan, M., Hagen, N., Chen, L., Shen, M., Luo, Z., Xu, X., Xu, Y., Huang, W., Zheng, W., & Ye, Y. (2020). Heparan sulfate assists SARS-CoV-2 in cell entry and can be targeted by approved drugs in vitro. *Cell Discovery*, 6(1), 80. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00222-5>

Zhang, Yan, Cao, W., Jiang, W., Xiao, M., Li, Y., Tang, N., Liu, Z., Yan, X., Zhao, Y., Li, T., & Zhu, T. (2020). Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02182-9>

Zhang, Yan, Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., Chen, H., Ding, X., Zhao, H., Zhang, H., Wang, C., Zhao, J., Sun, X., Tian, R., Wu, W., Wu, D., Ma, J., Chen, Y., Zhang, D., ... Zhang, S. (2020). Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(17), e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>

Zhang, Yiran, Zhang, M., Tan, L., Pan, N., & Zhang, L. (2019). Chapter Three - The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. In L. B. T.-P. in M. B. and T. S. Zhang (Ed.), *Glycans and Glycosaminoglycans as Clinical Biomarkers and Therapeutics - Part B* (Vol. 163, pp. 41–53). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.02.004>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)



COMO CITAR ESTE ARTIGO:

Batista, L. A. N. C., Rocha, H. A. O. (2021). Covid-19, complicações trombóticas e fármacos anticoagulantes: uma visão geral e perspectivas farmacológicas. *Holos* – IV Dossiê COVID-19 e o mundo em tempos de pandemia. 37(4), 1-31.

SOBRE OS AUTORES**L. A. N. C. BATISTA**

Biomédico, mestre em Bioquímica, doutorando em Ciências da Saúde- UFRN. E-mail: lucasalighieri@ufrn.edu.br

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5587-4184>

H. A. O. ROCHA

Formado em Farmácia pela UFRN, mestre em Biologia Molecular e doutor em Ciências, ambos obtidos na UNIFESP. Atua na área de produtos naturais, principalmente na área de extração, purificação, caracterização estrutural e aplicações farmacológicas de polissacarídeos. E-mail: hugo@cb.ufrn.br

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2252-1221>

Editor(a) Responsável: Francinaide de Lima Silva Nascimento

Pareceristas *Ad Hoc*: GABRIEL PEREIRA FIDELIS E CINTHIA TELLES

