



CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS

Recredenciado pela Portaria Ministerial nº 1.162, de 13/10/16, D.O.U nº 198, de 14/10/2016
ASSOCIAÇÃO EDUCACIONAL LUTERANA DO BRASIL

Marcos Filipe Batista Assunção

TERAPIA ANTICOAGULANTE NA COVID-19

Palmas – TO

2021

Marcos Filipe Batista Assunção
TERAPIA ANTICOAGULANTE NA COVID-19

Trabalho de conclusão de curso elaborado e apresentado como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) II do curso de bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientador: Prof^ª Dra. Áurea Welter.

Palmas – TO

2021

Marcos Filipe Batista Assunção
TERAPIA ANTICOAGULANTE NA COVID-19

Trabalho de conclusão de curso elaborado e apresentado como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) I do curso de bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientador: Prof^ª Dra. Áurea Welter.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Áurea Welter

Orientador

Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Profa. Mestre Juliane Farinelli Panontin

Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Profa. Mestre Natália Belo Moreira Morbeck

Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Palmas – TO

2021

Dedico essa minha conquista a meu irmão João Pedro Batista Assunção, ao meu pai José Bino Correia Assunção e em especial a minha amiga, companheira e mãe que não se encontra mais aqui Martinha Rodrigues Batista, que percorreram junto comigo durante toda essa jornada e que hoje tenho a alegria de compartilhar essa vitória!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me conceder a oportunidade cursar o ensino superior e hoje me permitir concluir essa jornada do curso de farmácia.

A meu pai José Bino Correia Assunção, meu irmão João Pedro Batista Assunção e em especial a minha mãe Martinha Rodrigues Batista que tornou tudo isso possível, que me incentivou a escolher o curso de farmácia pois sempre quis que alguém da família fizesse parte da área da saúde e que mesmo com poucas condições me matriculou na melhor universidade de Palmas-To e me manteve e apoiou durante todo esse tempo de estudo. Infelizmente se completam 6 meses que eu a perdi, mas tenho certeza que ela está muito orgulhosa da minha conquista, pois era um sonho para ela ver seus filhos formados e hoje posso dizer, mãe eu formei, mãe é por você, eu te amo!

Obrigado Deus, minha família (tios, primos, irmãos e pai) que me deram forças para continuar a viver, pois não conseguia conciliar o luto e os estudos muito bem, mas hoje vejo que tenho pessoas que me querem bem e me amam e estão abertos a me ajudar sempre. Agradeço aos meus amigos que estiveram ao meu lado durante esse momento de dor, em especial ao meu amigo que considero como irmão Breno Rafael, você foi muito importante durante os 22 dias de UTI e nas 2 semanas após minha perda.

Aos meus amigos que fiz durante esses anos de faculdade, vocês tornaram meus dias de estudos mais leves, obrigado por todos os momentos partilhados que sempre foram muito cheios de risadas e felicidade.

Às professoras Mestre Juliane Farinelli Panontin e Mestre Natália Belo Moreira Morbeck que compuseram a minha banca examinadora aplicando correções para a melhoria de qualidade do meu trabalho. Gratidão a minha querida orientadora que tenho grande admiração Prof^a. Dra. Áurea Welter que me recebeu como seu orientando, sempre pontual, dedicada, interessada e disponível para me ajudar na produção do meu TCC, e que além do lado profissional também demonstrou ter um grande coração ao ter empatia e respeitar o tempo que precisei ficar sem produzir para acompanhar minha mãe durante o período de internação e também no meu momento de luto após perder minha mãe, muito obrigado professora eu nunca me esquecerei do ser humano fantástico que és!

”O tratamento sem a prevenção é simplesmente insustentável.”

Bill Gates

RESUMO

Assunção, Marcos Filipe Batista. **Terapia anticoagulante na covid-19**. 2021. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Farmácia, Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas/TO, 2020.

A COVID-19 é uma infecção caracterizada por uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-CoV-2 que se manifesta de maneiras diferentes em cada organismo, porém é mais agressivo em idosos ou indivíduos que possuem comorbidades. É de fácil transmissão, podendo ser transmitido por meio do contato direto ou indireto com a saliva ou muco nasal de um infectado, e sua sintomatologia mais comum inclui febre, tosse e dispneia. Essa doença é classificada em quatro estágios clínicos, leve, moderado, grave e crítico, onde pacientes que se enquadram no último estágio geralmente necessitam de ventilação mecânica e UTI. Eventos trombóticos também são detectados com grande frequência em pacientes graves e acabam sendo um dos agravantes da doença que mais levam a morte do indivíduo. Essa condição acontece a partir de uma interação cruzada entre o processo inflamatório exacerbado e a coagulação que acabam resultando na formação de trombos. Os anticoagulantes são medicamentos com capacidade de desmanchar trombos, consequentemente impede o desenvolvimento de eventos trombóticos, visto isso, essa classe foi apontada como possível opção terapêutica no tratamento de casos graves de COVID-19 a fim de evitar a evolução clínica de modo que se diminua as chances de mortes. Portanto, esse trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre o uso de anticoagulantes como terapia para pacientes com COVID-19 em estado grave. E teve como metodologia a revisão da literatura do tipo exploratório utilizando bases de dados para obtenção do material bibliográfico. As heparinas de baixo peso molecular foram selecionadas como melhor opção de anticoagulantes para o tratamento de pacientes graves, por possuírem ação anticoagulante, anti-inflamatória e um mecanismo de ação que impede a invasão do vírus nas células. Os resultados dos pacientes que aderiram a trombopprofilaxia apresentaram melhoras clínicas do quadro de modo que não houvesse evolução de estágio evitando assim o uso de ventilações mecânicas e impactando positivamente no número de mortes por COVID-19. Os benefícios oferecidos pela terapia anticoagulante foram a diminuição de formação de trombos, inibição de adesão do vírus a membrana plasmática, consequentemente dificultando a entrada do vírus no interior da célula hospedeira. O risco apresentado no uso dos anticoagulantes é o aumento de chances de eventos de hemorragia, principalmente na administração de doses altas do medicamento.

Palavras-chave: Anticoagulante, COVID-19, Eventos Trombóticos, Trombopprofilaxia, Casos Graves.

ABSTRACT

Assunção, Marcos Filipe Batista. **Anticoagulant therapy in covid-19**. 2021. 37 f. Course Conclusion Work (Graduate) – Pharmacy Course, Lutheran University Center of Palmas, Palmas/TO, 2020.

COVID-19 is an infection characterized by a severe acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2 that manifests in different ways in each organism, but is more aggressive in the elderly or individuals with comorbidities. It is easily transmitted and can be transmitted through direct or indirect contact with the saliva or nasal mucus of an infected person, and its most common symptoms include fever, cough and dyspnea. This disease is classified into four clinical stages, mild, moderate, severe and critical, where patients who fall into the last stage usually require mechanical ventilation and ICU. Thrombotic events are also detected with great frequency in critically ill patients and end up being one of the aggravating factors of the disease that most lead to the individual's death. This condition occurs from a cross interaction between the exacerbated inflammatory process and coagulation, which end up resulting in thrombus formation. Anticoagulants are drugs with the ability to break up thrombi, therefore preventing the development of thrombotic events, as this class was identified as a possible therapeutic option in the treatment of severe cases of COVID-19 in order to prevent the clinical evolution so that it decreases the chances of deaths. Therefore, this study aimed to conduct a literature review on the use of anticoagulants as therapy for patients with COVID-19 in serious condition. And had as methodology the literature review of the exploratory type using databases to obtain bibliographic material. Low molecular weight heparins were selected as the best anticoagulant option for the treatment of critically ill patients, as they have an anticoagulant and anti-inflammatory action and a mechanism of action that prevents the virus from invasion into cells. The results of patients who adhered to thromboprophylaxis showed clinical improvement of the condition so that there was no stage evolution, thus avoiding the use of mechanical ventilation and positively impacting the number of deaths from COVID-19. The benefits offered by anticoagulant therapy were the reduction of thrombus formation, inhibition of virus adhesion to the plasma membrane, consequently hindering the entry of the virus into the host cell. The risk presented in the use of anticoagulants is the increased chances of bleeding events, especially in the administration of high doses of the drug.

Keywords: Anticoagulant, COVID-19, Thrombotic Events, Thromboprophylaxis, Serious Cases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Figura estrutura do SARS-CoV-2_____	14
Figura 2- Formas de transmissão do SARS-CoV-2_____	16
Figura 3- Marco de possíveis rotas de transmissão fecal-oral do SARS-CoV-2_____	16
Figura 4- Fusão da membrana por ligação da proteína S do SARS-CoV-2 com o receptor celular enzima ECA2_____	18
Figura 5- Processo de replicação viral do SARS-CoV-2_____	19
Figura 6- Principais sinomas da COVID-19_____	20
Figura 7- Processo inflamatório provocado por COVID-19_____	21
Figura 8- Formação de microcoágulos na COVID-19_____	22
Figura 9- Trombose de pequenos vasos sanguíneos na COVID-19_____	23

LISTA DE TABELAS

Tabela- 1 Porcentagens das características dos participantes por grupo e mortes após admissão na UTI por COVID-19

Tabela-2 Resultados dos desfechos primários e secundários

Tabela- 3 Esboço da população de estudo

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Anticoagulante
COVID-19	Corona Vírus Disease
CIVID	Coagulação intravascular disseminada
DD	dimero-D
DOACs	Anticoagulantes orais diretos
ECA2	Enzima Conversora de angiotensina 2
ETP	Eventos trombóticos principais
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
IL-6	Interleucina 6
IL-4	Interleucina 4
IL-2	Interleucina 2
MERS-CoV	Síndrome respiratória do Oriente Médio
OMS	Organização Mundial da Saúde
pAC	Anticoagulação profilática
PCR	Proteína C-reativa
QET	Quaisquer eventos trombóticos
RAAS	sistema renina-angiotensina-aldosterona
RBD	Domínio de ligação ao receptor-obrigatório
RNA	Ácido ribonucleico
RTC	complexo de replicação-transcrição
SARS-CoV- 2	Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SARS-COV	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave
SARS	Síndrome respiratória aguda grave
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
SC	Via Subcutânea
SIC	Coagulopatia induzida pela sepse
SNC	Sistema nervoso central
S1	Subunidade 1
S2	Subunidade 2
tAC	Anticoagulação terapêutica
TEV	Tromboembolismo Venoso
TMPRSS2	serina protease 2 transmembranas
TMPRSS2	serina protease 2 transmembranas

TNF α Fatores de Necrose Tumoral Alfa

UI Unidades Internacionais

UTI Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo Geral	13
2.2 Objetivos Específicos	13
3 METODOLOGIA	13
4 REFERENCIAL TEÓRICO	13
4.1 SARS-CoV-2 E A COVID-19	13
4.2 PATOGENIA	15
4.2.1 TRANSMISSÃO DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2 E SEU PROCESSO DE INVASÃO CELULAR E REPLICAÇÃO VIRAL	15
4.2.2 SINTOMATOLOGIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA DA COVID-1	19
4.3 ORIGEM DOS EVENTOS TROMBÓTICOS E SEUS MARCADORES	21
4.4 TERAPIA ANTICOAGULANTE	24
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

No ano de 2020 um novo coronavírus foi descoberto e apontado como sendo o causador de uma série de casos de pneumonia em Wuhan, cidade na província de Hubei, localizada na China. O vírus se alastrou de forma rápida e resultou em uma epidemia na China, e em seguida houve disseminação para países do mundo, ocasionando assim à atual situação pandêmica que teve início no final do ano de 2019. A Organização Mundial da Saúde (OMS) designou que o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é o vírus causador da doença de coronavírus 2019, também conhecida como COVID-19 (MCLINTOSH, HIRSCH, BLOOM, 2020).

Existem outras espécies de coronavírus, vírus esses capazes de causar doenças respiratórias leves em humanos. Seis desses vírus infectam seres humanos e apenas dois conseguem provocar a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), porém o novo coronavírus demonstrou ser mais infeccioso, sintomatológico e agressivo que os demais, aumentando assim os riscos de agravamentos de casos e mortes dos infectados pelo SARS-CoV-2 (XAVIER, SILVA, ALMEIDA, CONCEIÇÃO, LACERDA, KANAAN, 2020).

Sua transmissão se dá por meio de pequenas gotículas expelidas pela boca ou muco do nariz que são distribuídos no ambiente por uma pessoa com coronavírus ao tossir ou espirrar, sendo assim depositadas em objetos e superfícies ao redor do infectado. A contaminação ocorre no contato da pessoa saudável com esses objetos ou superfícies ou aspirando o ar contaminado pelas minúsculas gotículas que contêm o vírus e após isso tocar nos olhos, nariz ou boca (EINSTEIN, 2020).

Os sintomas mais comuns do coronavírus 19 são febre, tosse e dispnéia, porém pode surgir mialgia, astenia, tosse produtiva, odinofagia, cefaléia, tontura e hemoptise. Dentre suas complicações as principais são insuficiência respiratória, lesão cardíaca, hepática e renal, arritmias, coagulopatias, choque e infecções secundárias (GOUVEIA, CAMPOS, 2020).

O vírus se manifesta causando a insuficiência respiratória e em casos mais graves pode causar eventos tromboembólicos como, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, trombose arterial, trombose de cateter e coagulopatia intravascular disseminada. Os indivíduos diabéticos, hipertensos, obesos e que têm doenças cardiovasculares possuem maiores chances de progredir para formas graves (BRANDAO, GODOI, RAMOS, MELO, SARINHO, 2020).

Dados colhidos em necropsias indicam trombose na microcirculação, sendo que se acredita que a infecção pelo SARS-CoV-2 cause uma resposta inflamatória excessiva com estado de hipercoagulabilidade e isquemia de órgãos, o que junto a hipoxemia, pode resultar

em falência orgânica. Estudos relataram que a piora clínica e radiológica dos pacientes está relacionada ao aumento expressivo de D-dímero, marcador de geração de trombina e pode representar interação cruzada entre inflamação e coagulação provocando assim eventos trombóticos como a trombose venosa profunda (TEV), uma complicação característica de pacientes em estado grave da COVID-19 (SANT'ANNA, 2020).

Os anticoagulantes como heparinoides, antagonistas da vitamina K e os inibidores diretos da trombina são medicamentos usados na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos venosos e arteriais. Os heparinoides além das propriedades anticoagulantes também possuem ação anti-inflamatória, portanto o uso dos anticoagulantes é uma alternativa para o tratamento de casos graves de COVID-19, visto que seu potencial farmacológico pode interferir na evolução clínica dos pacientes e evitar complicações mais graves, como a morte (FLUMIGNAN, 2020).

Portanto, o objetivo do presente trabalho de revisão bibliográfica é avaliar o uso da terapia anticoagulante para pacientes com COVID-19 em estado grave da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar levantamento bibliográfico sobre o uso de anticoagulantes como terapia para pacientes com COVID-19 em estado grave.

2.2 Objetivos Específicos

- Abordar os sintomas, processo de infecção, transmissão e estágios da COVID-19;
- Descrever os mecanismos que podem levar o paciente a desenvolver eventos trombóticos;
- Analisar os riscos e benefícios providos pela terapia anticoagulante aos pacientes com COVID-19 em estado grave.

3 METODOLOGIA

Este estudo de revisão da literatura é do tipo exploratório, descritivo e de natureza qualitativa. As bases de dados utilizadas para a obtenção do material bibliográfico foram Periódicos CAPES, EBSCO, SciELO, PubMed e Biblioteca virtual en salud. Os descritores utilizados na pesquisa bibliográfica foram SARS-CoV-2, COVID-19, coronavírus, terapia anticoagulante, COVID-19 fisiopatologia, trombose, coagulopatia, trombose venosa, sendo que estes foram combinados entre si por operadores booleanos (and e or). Foram inclusos no estudo artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola publicados nos últimos 3 anos, ou seja, no período de 2018 a 2021. Foram selecionados 106 artigos com os descritos, dos quais 60 artigos foram excluídos por motivo de apresentarem informações desatualizadas, informações incompletas ou não disponibilizarem o artigo completo apenas resumo, ao final foram utilizados 46 artigos como material na elaboração do trabalho de conclusão de curso.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 SARS-CoV-2 E A COVID-19

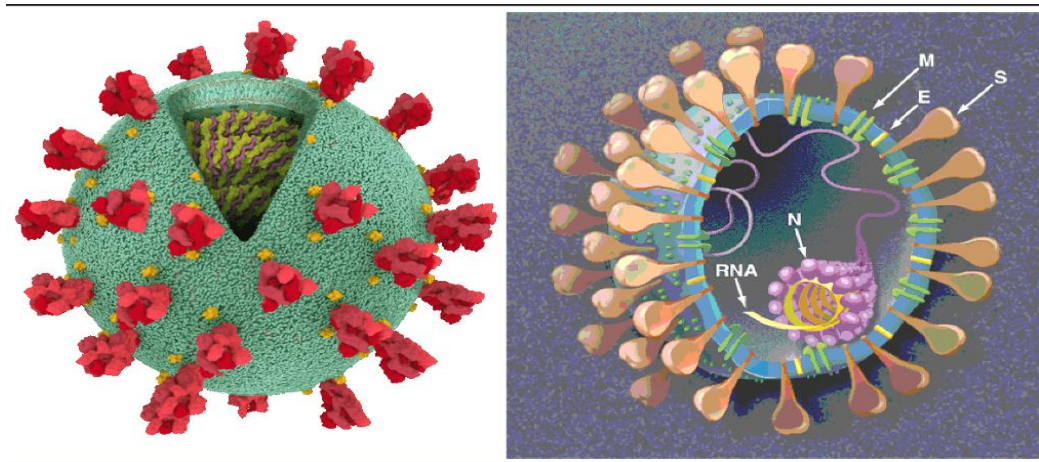
O SARS-CoV-2 é um tipo de vírus da linhagem coronavírus, pertencente à família coronaviridae e é o causador da doença COVID-19. É um vírus de RNA positivo de ordem nidovirales, envelopado de gênero betacoronavírus e de características zoonóticas, que é o salto de vírus de animais para humanos. Possui grande semelhança com o SARS-COV, vírus esse responsável pelo surto de SARS em 2003 (BARRETO-VIEIRA et al, 2021; UZUNIAN, 2020).

A COVID-19 é uma infecção caracterizada por uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-Cov-2. Esse novo coronavírus é mais potente e agressivo que suas outras

versões anteriores o SARS-CoV e o MERS-CoV, pois é facilmente transmitido e bastante infeccioso, o que possibilitou o alastramento desta infecção tornando-se uma doença viral pandêmica (HU; GUO; ZHOU; SHI, 2020).

A composição desse vírus é de ácido ribonucleico caracterizado por uma única molécula de RNA+, possui menos de 30.000 nucleotídeos em seu genoma, onde cada um é formado por uma molécula de açúcar, um ácido fosfórico e uma base nitrogenada sendo elas adenina, citosina, guanina e uracila. As proteínas virais diferentes identificadas são em torno de 29, os destaques são a glicoproteína de pico ou proteína S conhecida por *Spike*, e a proteína N do nucleocapsídeo viral, conforme pode ser visto na figura 1 (UZUNIAN, 2020).

Figura 1- Estrutura do SARS-CoV-2



Fonte: (CORUM, ZIMMER, 2020; HOLMES, ENJUANES 2003)

Esse vírus é denominado por invasor espinhoso, devido a sua glicoproteína de superfície a *Spike* ter formato de espinho e ter o papel de fixação do vírus na célula humana receptora. A invasão do SARS-CoV-2 às células humanas ocorre através da interação de sua proteína *Spike* com um receptor celular proteico, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Proteína essa que promove vasodilatação, atuante no sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) que é responsável por manter o equilíbrio da pressão arterial e do balanço hídrico. É expressa em grandes quantidades principalmente nas células do coração, trato respiratório superior e inferior, rim, sistema gastrointestinal e tecido adiposo (AFSAR, 2020; LIPPI, LAVIE, HENRY, SANCHIS-GOMAR, 2020; USMAN, 2021).

Essa interação envolve em especial um domínio de ligação ao receptor-obrigatório (RBD), que é situado dentro da proteína S. O SARS-CoV-2 possui uma enorme interface de ligação com a ECA2, devido à grande afinidade entre os resíduos do receptor e dos vírus. Sendo assim uma hipótese do motivo de maior transmissibilidade entre os indivíduos comparado ao SARS-COV, que foi possível torna-lo mais potente e agressivo que suas versões anteriores o

SARS-CoV e o MERS-CoV. (LIPPI, LAVIE, HENRY, SANCHIS-GOMAR, 2020; USMAN, 2021).

O novo coronavírus consegue infectar todas as faixas etárias da população, mas os sinais e sintomas têm uma ação mais agressiva em pessoas com idade avançada e que tenham doenças crônicas, por isso considerados grupo de risco. Portanto, são mais propícios a desenvolverem doenças respiratórias graves e terem evolução do estado do quadro (HU, 2020).

4.2 PATOGENIA

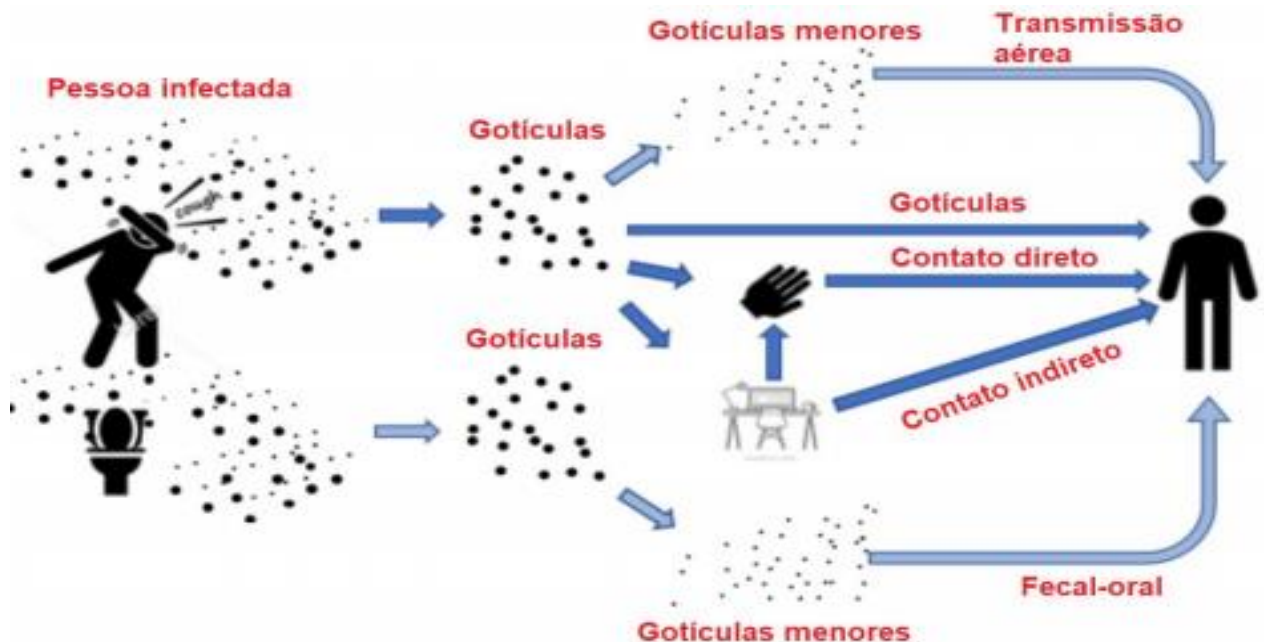
4.2.1 TRANSMISSÃO DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2 E SEU PROCESSO DE INVASÃO CELULAR E REPLICAÇÃO VIRAL

O SARS-CoV-2 possui alta transmissibilidade, e pode ser transmitido por pessoas infectadas sintomáticas e assintomáticas. Sua transmissão pode ocorrer por contato direto, que é o contato próximo, transmissão pessoa a pessoa. Onde as membranas mucosas como olhos, boca e nariz do indivíduo saudável são expostas a gotículas respiratórias do infectado. São lançadas no ar pelo espirro, tosse ou fala, porém não permanecem no ar devido ao seu peso e tendem a cair no chão. A transmissão por contato indireto se dá pelo toque a objetos e superfícies contaminadas por gotículas respiratórias do infectado. Após isso, ocorre o contato da mão contaminada com as mucosas, levando assim a contaminação (SHEREEN et al, 2020; LOTFI, HAMBLIN, REZAEI, 2020).

O vírus também pode ser transmitido por aerossóis, que é a inalação de minúsculas gotículas contaminadas expelidas ao tossir, espirrar, respirar ou falar, também em procedimentos médicos realizados em infectados que geram aerossóis. Porém se diferenciam das gotículas apresentadas no contato direto. Pois os aerossóis são gotículas minúsculas e leves, o que torna possível a suspensão dessas partículas no ar e movimento por meio de correntes de ar. O vírus permanece contagioso e fica suspenso no ar por até 3 horas (LOTFI et al, 2020).

Conforme a figura 2 é possível observar como ocorre a emissão das gotículas por pessoas infectadas e como são transmitidas para indivíduos saudáveis.

Figura 2- Formas de transmissão do SARS-CoV-2



Fonte: (REHVA, 2020)

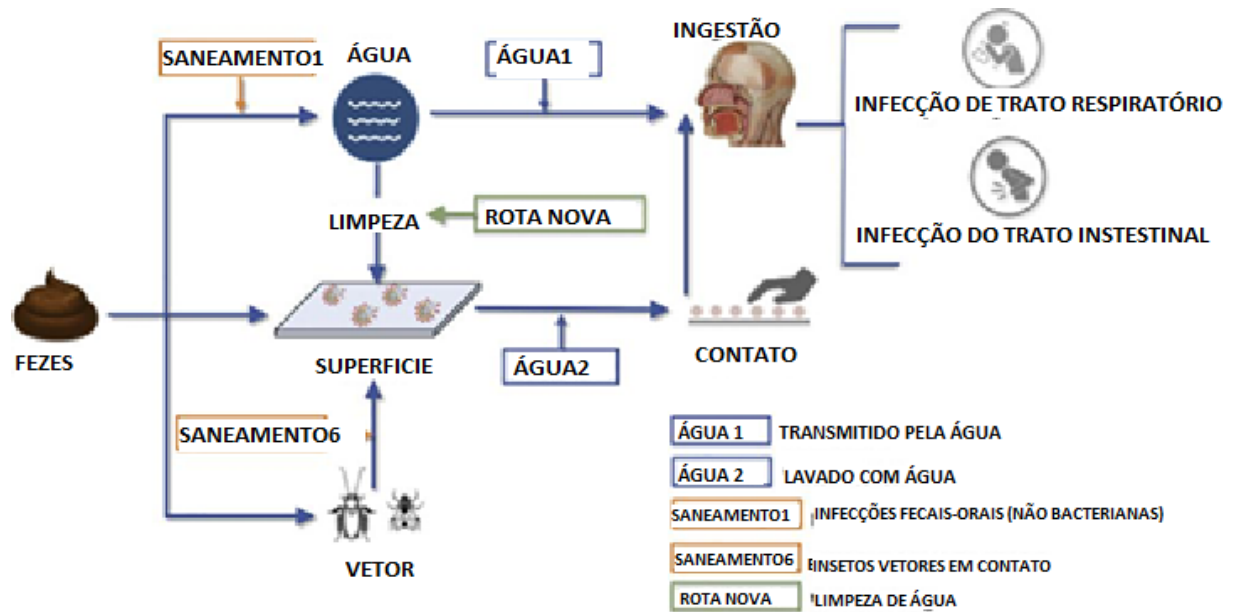
Uma pessoa infectada ao espirrar ligeiramente lança gotículas no ambiente, as gotículas menores ficam suspensas no ar podendo esse vírus ser transmitido aerossol (partículas suspensas no ar por 3 horas) para outra pessoa que respirar nesse local contaminado, as gotículas maiores são despejadas sob objetos onde ocorre a transmissão por contato indireto caso outra pessoa toque na superfície contaminada e leve essa mão até alguma mucosa como olho, boca ou nariz e também existe por contato direto onde as gotículas ficam na mão do infectado após o espirro e ela realiza contato com outra pessoa (ex: aperto de mão) contaminando a mão e que ao levar a alguma porta de entrada do vírus a pessoa é infectada. Com a hipótese de transmissão fecal-oral a pessoa infectada ao defecar em um vaso e utilizar a descarga é possível que gere gotículas menores (Aerossol) que ficaram suspensas no ar por algumas horas e acabe contaminando outra pessoa que aspirar o ar daquele ambiente contaminado.

Há a hipótese da transmissão fecal-oral, devido a detecção do SARS-CoV-2 nas fezes e esgoto. Além de possuir rotas que levem o vírus presente nas fezes até a boca, como a ingestão de água contaminada por fezes, por partículas lançadas no ar ao utilizar o vaso sanitário ou contato ao limpar sua superfície, ou por vetores como moscas e baratas (HELLER, MOTA, GRECO, 2020).

Na figura 3 é demonstrado as possíveis diferentes rotas de transmissão do vírus por via fecal-oral, sendo por ingestão direta da água contaminada por fezes que contém o vírus, por

insetos vetores que entram em contato com o contaminado, ou por contato a água que possui fragmentos de fezes.

Figura 3 - Marco de possíveis rotas de transmissão fecal-oral do SARS-CoV-2



Fonte: (Adaptado de HELLER; MOTA; GRECO, 2020)

As fezes de uma pessoa contaminada possui diferentes rotas para transmitir o vírus SARS-CoV-2 via fecal-oral, caso uma pessoa infectada defecar em um córrego a água acabará contaminada e por meio da ingestão dessa água contaminada por outras pessoas o vírus acaba sendo transmitido causando tanto a infecção da COVID-19 quanto infecção do trato intestinal, essa transmissão também pode ser por fezes contaminadas em superfícies e uma pessoa ao tentar limpar o local acaba entrando em contato com as fezes e ao levar a mão na boca ocorre a contaminação. Insetos também podem ser vetores do SARS-CoV-2 ao entrarem em contato com fezes contaminadas e andarem em superfícies que outras pessoas entrarão em contato e acabaram se infectando caso levem a mão suja até a boca.

Estudos relataram que após os primeiros sintomas as amostras respiratórias continuam positivas para RNA de SARS-CoV-2 em média 16,7 dias. Já as amostras fecais seguiram positivas em média 27,9 dias, sendo assim 11,2 dias de diferença. Portanto, mesmo com o desaparecimento dos sintomas respiratórios os pacientes com COVID-19 podem continuar eliminando o vírus nas fezes por mais alguns dias. Podendo assim o fecal-oral se tornar o mais duradouro dentre os tipos de transmissão do vírus (WU, GUO, TANG, HONG, ZHOU, DONG, 2020).

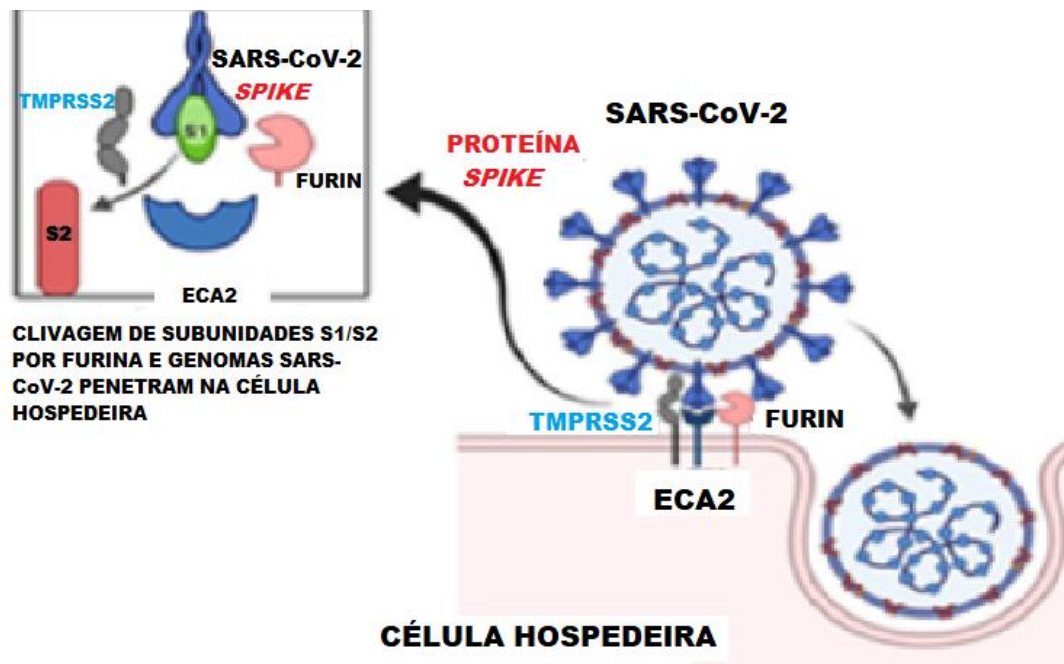
O vírus para invadir a celular, a sua unidade de superfície S1 da *Spike* se liga a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), que funciona como um receptor para o vírus, já a S2

facilita a fusão da membrana viral com a membrana celular do hospedeiro. Para isso a proteína S depende da clivagem nas subunidades S1/S2 que é realizada por proteases humanas. A catepsinas e a serina protease 2 transmembranas (TMPRSS2) são as principais envolvidas no processo de invasão celular. Através da clivagem, as subunidades S1 E S2 se desassociam e o último domínio passa por alterações estruturais que são necessárias no processo de fusão com a membrana da célula hospedeira. Atuam ativando a *Spike* para a adesão do vírus à membrana plasmática celular e assim facilitar a entrada viral no interior da célula hospedeira (LIPPI, 2020; UZUNIAN, 2020; HOFFMAN, 2020).

Essa clivagem também pode ser realizada pela furina, uma proteína codificada pelo gene Furin. É altamente expressa nos pulmões e é utilizada devido ao SARS-CoV-2 possuir um ponto de clivagem semelhante a ela. Quando ocorre clivagem por furina para ativação da *Spike*, o vírus irá depender de menor quantidade de TMPRSS2 na superfície celular para que ocorra a infecção nas células. Sendo assim possível a invasão de células com menores quantidades expressas da catepsinas e a serina protease 2 transmembranas (LIPPI, 2020).

A figura 4 apresenta a clivagem das subunidades S1/S2 pela enzima furina para ativar a *Spike* e assim ocorrer fusão da membrana por meio de sua ligação com a ECA2, facilitando assim a entrada do vírus na célula humana.

Figura 4 – Fusão da membrana por ligação da proteína *Spike* do SARS-CoV-2 com o receptor celular enzima ECA2



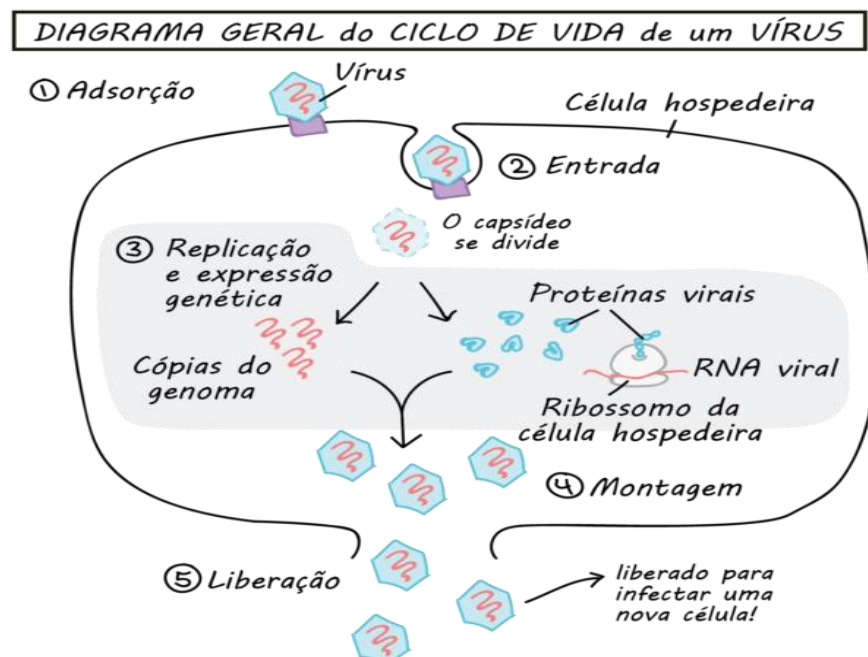
Fonte: (Adaptado de LIPPI et al, 2020)

Para facilitar a entrada do vírus na célula humana a enzima furina para ativar a *Spike* acaba clivando a subunidades S1/S2 consequentemente a fusão de membrana por ligação com ECA2.

Após a fusão das proteínas, vírus e do receptor ECA2 prossegue com a fusão da membrana lipídica do vírus com a membrana plasmática celular e assim o vírus acaba dominando o interior da célula. Depois da fusão da membrana, é liberado o RNA do genoma viral no citoplasma da célula hospedeira, e o RNA não revestido traduz duas poliproteínas a ppla e a pplab. Que por sua vez atuam no processo de codificação de proteínas não estruturais, formando assim o complexo de replicação-transcrição (RTC) em vesícula dupla. O RTC segue se replicando e sintetizando RNAs subgenômicos, que codificam proteínas estruturais e acessórias. Na composição da nova partícula viral, ocorre a formação de bolhas de partículas virais através da junção do retículo endoplasmático mediador (RE) e Golgi, RNA genômico recém-formado, proteínas do nucleocapsídeo e glicoproteínas do envelope. Por fim, essas vesículas contendo o virion se fundem à membrana plasmática e ocorre a saída do SARS-CoV-2 por brotamento. Ao sair da célula, esse vírus passa por todo processo de replicação viral, da adsorção até a liberação de uma nova partícula viral (MENEZES, 2020).

Na figura 5 é possível observa-se o ciclo de vida de um vírus, que inicia com a entrada na célula dando seguimento a replicação viral, por fim liberação para infectar novas células

Figura- 5 Processo de replicação viral do SARS-CoV-2



Fonte: (KHAN ACADEMY, 2017)

O processo de replicação viral se inicia com a adsorção onde ocorre a ligação da molécula de superfície viral *Spike* com o receptor celular proteico a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), após a entrada o capsídeo se divide e ocorre a replicação e expressão genética onde ocorre síntese viral e formação das proteínas não estruturais e estruturais no processo de transcrição e tradução. Ocorre então a montagem onde vão se formando os nucleocapsídeo e também a maturação que é a formação das novas partículas virais, que por fim ocorre liberação das partículas virais das células que acabam indo infectar outras células

4.2.2 SINTOMATOLOGIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA DA COVID-19

O COVID-19 se manifesta de maneiras diferentes em cada pessoa, porém tende a ser mais agressivo em indivíduos idosos e que possuem comorbidades devido ao organismo ser mais fragilizado. Os sintomas comuns incluem febre, tosse seca e cansaço. Os menos comuns são, dor muscular, dor de garganta, diarreia, conjuntivite, cefaleia, perda de olfato e paladar, erupção na pele ou descoloração nos dedos das mãos e pés. Os sintomas como dificuldade em respirar, dor no peito, perda de fala e perda de movimento são classificados como graves. Requer um período de 5 a 6 dias para aparição dos sintomas, porém há casos que levam 14 dias (OMS, 2020).

Conforme demonstrado na figura 6 os sintomas da COVID-19 são classificados em comuns que são os que aparecem com mais frequência em indivíduos infectados e são associados a casos leves e os menos comuns, que normalmente indicam estado mais grave da doença.

Figura- 6 Principais sintomas da COVID-19



Fonte: (Adaptado de ARAVAGNANI; RAMOS, 2020)

Os sintomas comuns incluem: tosse, febre, fadiga e congestão nasal e estão associados a quadros leves de COVID-19. Já a coriza, dor de garganta, dor de cabeça, diarreia, cansaço e dificuldade de respirar são sintomas mais incomuns e podem estar relacionados a casos moderados/grave da infecção por SARS-CoV-2

Clinicamente a evolução do SARS-CoV-2 é classificada em quatro estágios, que é o leve, moderado, grave e crítico. As manifestações do vírus em 80% dos infectados são apresentados nos estágios leves e moderados, 15% grave e 5% em estágio crítico. O avanço do estágio da COVID-19 pode estar relacionado a idade ou doenças pré-existentes nos pacientes. Esse grupo é denominado como grupo de risco, visto que, o organismo está mais comprometido, e se infectados são mais susceptíveis a desenvolverem doenças respiratórias graves (SWETHA, ABILASHA, PREMAVATHY, 2020; BRASIL, 2021).

Estágio leve (estágio I), é onde o paciente é assintomático ou apresenta sintomas comuns bem leves como tosse seca, febre, dor de garganta e cansaço e não há aparição de pneumonia. Moderado (estágio II) é o indivíduo sintomático, aparição de sintomas comuns e incomuns como perda de paladar, olfato, febre em torno de 37,5 a 37,8°C e presença de pneumonia sem sinais. Grave (Estágio III), considera-se a síndrome respiratória aguda grave, onde apresenta sintomas graves como falta de ar, pressão persistente no tórax e tosse persistente. Nessa condição a saturação de oxigênio é menor que 95% e tem elevação de ferritina, PCR, dímero-D, LDH. Em alguns casos também tem o aumento em IL-6 e plaquetopenia (FREIRE, FLORES, GUERRERO, 2021; BRASIL, 2021).

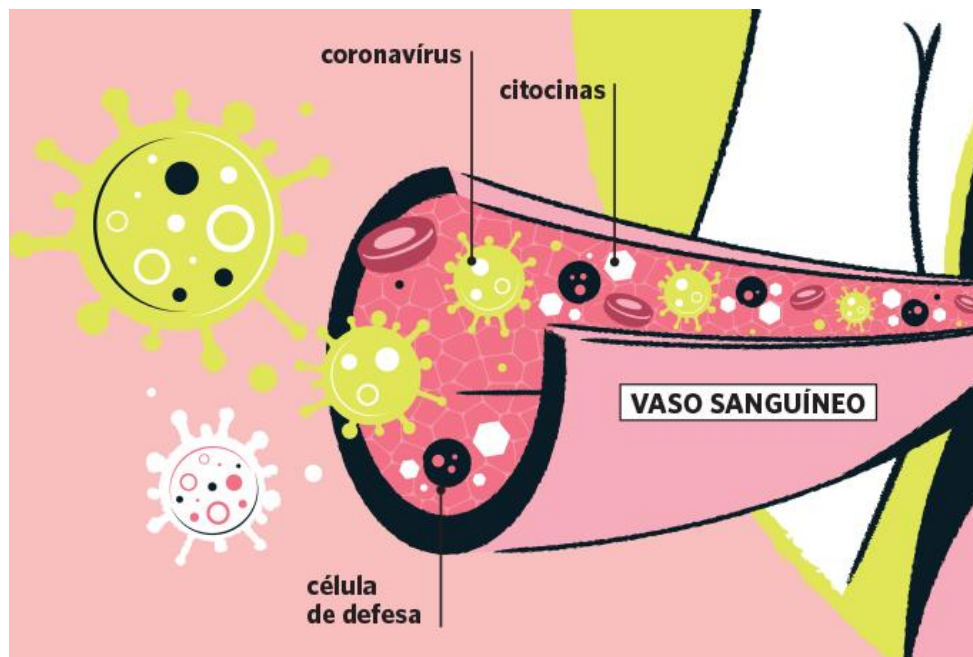
O estágio crítico (Estágio IV), é onde o paciente se encontra em condições de insuficiência respiratória aguda e necessita fazer uso da ventilação mecânica e que há falha de outro órgão necessitando assim da Unidade de Terapia Intensiva UTI. Apresenta febre acima de 38°C, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia grave, distúrbio de coagulação e disfunção de múltiplos órgãos. Há elevação exagerada das transaminases de ferritina e dímero-D, aumento esse relacionado a processo inflamatório exacerbado e coagulopatia. Contudo, pacientes nos estágios grave e crítico estão propícios a desenvolverem trombos e conseqüentemente um tromboembolismo venoso, que por sua vez pode ser fatal se não oferecido tratamento adequado (FREIRE et al, 2021; BRASIL, 2021; ROSSI, 2020).

4.3 ORIGEM DOS EVENTOS TROMBÓTICOS E SEUS MARCADORES

A infecção das células humanas por SARS-CoV-2 acaba danificando a enzima conversora de angiotensina II (ECA2), enzima essa responsável por converter a angiotensina II

vasoconstritora em angiotensina (1-7) que tem efeitos vasodilatadores, gerando assim aumento da pressão arterial e estado pró inflamatório. A partir disso, é ativado o sistema imunológico inato que desencadeia um processo inflamatório onde células de defesa passam a liberar altos níveis de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-2, IL-4, TNF α) na tentativa de conter o vírus, como mostrado na figura 7 (ROSSI, 2020; CLEMENTE-HERRERA et al 2020; AGONDI et al 2020; NASCIMENTO et al 2020).

Figura- 7 Processo inflamatório provocado por COVID-19

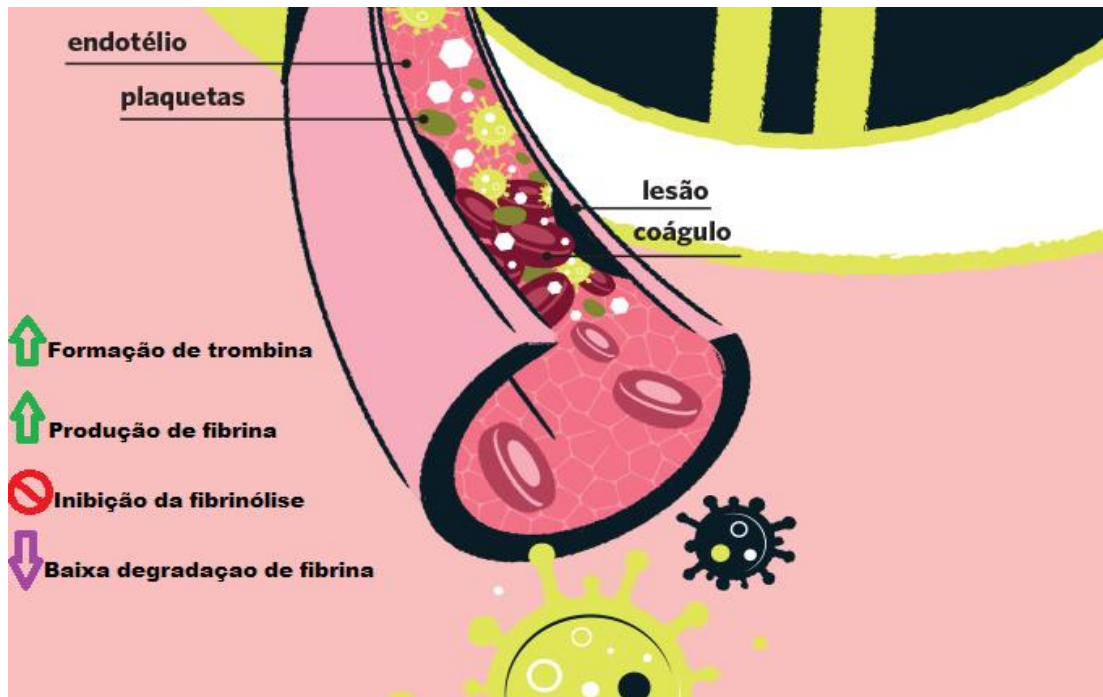


Fonte: (HENRIQUE, 2020)

A imagem acima composição de um vaso sanguíneo quando ocorre um processo inflamatório desenfreado causado pelo COVID-19, é possível ver diversas partículas virais (cor amarela), células de defesa (cor preta) devido ao processo inflamatório e citocinas que são liberadas pelas células de defesa (cor branca).

As citocinas presentes na circulação acabam lesionando o sistema microvascular e ocasionando ativação da coagulação, o que leva a distúrbios de coagulação, com formação de microcoágulos, trombina e produção de fibrina em alta escala, além da inibição da fibrinólise, consequentemente menor degradação da fibrina (Figura 8) (ROSSI, 2020; CLEMENTE-HERRERA et al 2020; AGONDI et al 2020; NASCIMENTO et al 2020).

Figura- 8 Formação de microcoágulos na COVID-19



Fonte: (Adaptado de HENRIQUE, 2020)

O grande número de citocinas liberadas na circulação acabam lesionando o endotélio ativando a coagulação, conseqüentemente ocorre aumento na formação de trombina e na produção de fibrina, a fibrinólise é inibida e assim tem baixa degradação de fibrina, gerando assim a formação de microcoágulos devido a quantidade de componentes de coagulação disponíveis na circulação.

Essa interação cruzada da inflamação e coagulação acabam gerando um quadro de coagulação intravascular disseminada (CIVD), caracterizada pela ativação sistêmica da coagulação sanguínea, onde há o consumo dos fatores de coagulação, levando a trombose de vasos pequenos e médios como mostra na figura 9, além de deixar o organismo vulnerável a possíveis hemorragias devido a redução dos fatores de coagulação. Em vista disso, os eventos trombóticos da COVID-19 são originados devido a um processo inflamatório descontrolado que acaba fomentando uma hipercoagulabilidade e assim causando um distúrbio por toda microcirculação, o que contribuí na formação de diversos trombos. Este fato justifica a falta de ar em pacientes com COVID-19, uma vez que o pulmão não recebe corretamente o sangue e oxigênio necessários para manter seu funcionamento normal (CLEMENTE-HERRERA et al 2020; OTA-ARAKAKI, 2020).

Figura- 9 Trombose de pequenos vasos sanguíneos na COVID-19



Fonte: (HENRIQUE, 2020)

Os microcoágulos formados a partir da ativação da coagulação são nomeados de trombo e acabam entupindo pequenos vasos sanguíneos e assim atrapalhando o fluxo sanguíneo, e que por sua vez podem obstruir o pulmão.

O dímero-D (DD) é um produto gerado a partir da quebra do coágulo e é considerado um dos produtos da degradação da fibrina, proteína essa que atua dando resistência aos coágulos. DD é encontrado em altas concentrações nos casos de COVID-19 sendo apontado como um marcador de pacientes com prognóstico ruim, visto que, sinaliza distúrbios de coagulação gerados pela coagulopatia. Indivíduos idosos e que possuem comorbidades tendem a ter o DD mais elevado, em vista disso, possuem maiores chances de óbito por infecção da doença causada pelo SARS-CoV-2 já que essa elevação pode estar relacionada com processos trombóticos como tromboembolismo venoso (TEV) e o tromboembolismo pulmonar (RAMOS, OTA-ARAKAKI, 2020; ZHOU, 2020).

Portanto, o dímero-D é um marcador importantíssimo na tomada de decisão para aderir ou não o uso de anticoagulantes como terapia para casos graves COVID-19. Em consequência da hipercoagulabilidade ser fortemente correlacionada com o estado grave de doença, e o DD ser um sinalizador desse distúrbio de coagulação, além de que o quadro de coagulação

intravascular disseminada (CIVID) e a coagulopatia induzida pela sepse (SIC) se fazem presentes na grande maioria dos casos fatais, sendo então necessário uma intervenção terapêutica que diminua as chances de o paciente vir a óbito (NASCIMENTO et al, 2020).

Outro fator que se encontra em concentrações elevadas é o fibrinogênio. Em contrapartida, níveis baixos de antitrombinas são detectados em pacientes infectados, o que leva a um grande número de coágulos circulantes e baixa degradação dos mesmos, contribuindo ainda mais com o desenvolvimento de trombose e agravante no quadro clínico do enfermo. Logo, são também essenciais a avaliação do tempo do fibrinogênio, dosagem de protrombina e contagem das plaquetas, já que baixos valores desses indicam formação exacerbada de coágulos (RAMOS, OTA-ARAKAKI, 2020)

4.4 TERAPIA ANTICOAGULANTE

A terapia anticoagulante conhecida por trombopprofilaxia é uma das medidas profiláticas indicadas no tratamento da COVID-19, pois os anticoagulantes possuem ação que inibem a formação de coágulos e a infecção por SARS-CoV-2 está relacionada com trombos gerados a partir da interação cruzada entre um processo inflamatório desenfreado e a coagulação. Pacientes internados em enfermarias gerais ou UTIs em estado grave são os mais afetados por tais eventos, pois além da infecção se encontrar em um nível avançado o fato da debilitação e imobilização prolongada influenciam drasticamente no fluxo sanguíneo, pois dificultam a respiração e favorecem a formação e propagação de trombos consequentes da estase venosa (ROSSI, 2020; SEVIVAS et al, 2020; PENHA et al, 2009).

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é um anticoagulante composto por cadeias de polissacarídeos e é apontado como melhor escolha da classe terapêutica para compor a trombopprofilaxia no tratamento da COVID-19, por apresentar melhor benefício clínico, menor tempo de meia vida e menor interação medicamentosa em pacientes hospitalizados comparado a outros anticoagulantes como os orais diretos (DOACs). A HBPM é prescrita a pacientes graves durante todo o período de internação e tem a sua dose ajustada conforme o peso corporal e função renal de cada paciente (ORSI, FILHO, 2020).

O mecanismo de ação da HBPM ocorre por meio da ativação da antitrombina III, tendo ação acelerada em até mil vezes na inibição dos fatores de coagulação, resultando na inativação da trombina e assim cessando a formação de fibrina, consequentemente coágulos. Para essa inativação a HBPM deve se ligar a antitrombina III onde necessita apenas da presença de uma única sequência de pentassacárides, o que confere alta afinidade à ligação e ao mesmo tempo liga-se também a trombina (fator IIa), estruturando assim um complexo ternário, com cadeias

longas de no mínimo 18 sacarídeos. As heparinas também possuem efeitos anti-inflamatórios e antiarrítmico, além de dificultar a invasão do vírus nas células hospedeiras, onde se liga a glicoproteína viral de superfície S1 e induz uma alteração na estrutura dessa proteína impossibilitando a endocitose, que é a entrada do vírus na célula (MACIEL, 2002; MONTEIRO et al, 2021).

Os benefícios e riscos da trombotoprofilaxia podem ser observados em um estudo observacional retrospectivo executado na Espanha em um período de 14 dias, teve como população de estudo 690 participantes diagnosticados e internados com COVID-19, onde 337 possuíam alguma comorbidade e idade média de 72 anos. No estudo 615 receberam o anticoagulante e 75 integraram o grupo de não usuários de anticoagulante. Dos participantes que fizeram terapia anticoagulante, 410 (66,7%) receberam dose profilática; 120 (19,5%) dose terapêutica e 85 (13,8%) que apresentaram níveis elevados de dímero-D maior que 3mg/l, insuficiência respiratória e não complicação dos marcadores de inflamação receberam dose intermediária de heparina de acordo com os biomarcadores (GONZALES-PORRAS, 2021).

O grupo de pacientes que utilizou HBPM em dose profilática recebeu como tratamento uma vez ao dia a enoxaparina (40mg) que inibe os fatores da coagulação ativando a antitrombina III ou a bemiparina (3.500 UI/ SC) que possui atividade inibidora do fator Xa, que é um componente da coagulação que contribui na ativação da trombina. Já o de dose terapêutica recebeu enoxaparina (1mg/kg SC) ou bemiparina (115 UI/kg SC) uma vez ao dia, e os participantes de dose intermediária foi administrado enoxaparina (1 mg/kg) ou bemiparina (5.000 UI SC), uma vez ao dia. Pacientes com Clearance de creatinina inferior a 30 ml/min que indica baixa função dos rins foi utilizado enoxaparina ou bemiparina 0,5 mg/ kg ou 3500 UI SC uma vez ao dia (GONZALES-PORRAS, 2021).

Os 690 participantes além de terem sido divididos em grupos quanto ao uso das diferentes doses de HBPM e pacientes que não fizeram uso de anticoagulantes, também foram divididos em novos grupos que receberiam medicações que possuíam possível potencial de auxiliar no tratamento dos pacientes. Dos pacientes 368 receberam corticosteroides que contém ação anti-inflamatória, 645 hidroxicloroquina como possível antiviral, 581 lopinavir/ritonavir que é um antirretroviral e 216 tocilizumabe anti-inflamatório a fim de controlar a síndrome de tempestade de citocinas, esses medicamentos foram distribuídos sem que houvesse relação com divisão de grupos dos anticoagulantes (GONZALES-PORRAS, 2021).

Entre os pacientes que aderiram a trombotoprofilaxia (615), 215 foram a óbito, gerando assim uma taxa de mortalidade de 34%, enquanto o grupo que não fez uso de anticoagulante (75) teve uma mortalidade de 68% com 51 mortes, o estudo teve mortalidade de 38,5% totalizando 266

mortes. Já nos grupos divididos por medicamentos auxiliares a mortalidade foi de 56,7% (149 mortes) no uso de corticosteroides, hidroxicloroquina 87,1% (229 mortes), lopinavir/ritonavir 73% (193 mortes) e tocilizumabe 22,1% (58 mortes)

Dentre as mortes, em sua grande maioria os participantes tinham idade igual ou superior a 81 anos, níveis exagerados de dímero D e apresentavam alguma doença crônica. Um número de 422 (61,4%) participantes receberam alta e um (0,1%) permaneceu hospitalizado. Eventos hemorrágicos foram registrados durante o estudo, dois casos em participantes que não receberam heparina, seis no de baixa dose de heparina e oito aos que aderiram ao tratamento com heparina em dose terapêutica, foram registrados também um total de 19 casos de embolismo. Portanto os riscos oferecidos pelo uso da terapia anticoagulante é o sangramento, sendo mais propenso em altas doses de heparina, apesar disso dentre os casos apenas um paciente veio a óbito e o mesmo pertencia grupo que não recebeu heparina (GONZALES-PORRAS, 2021).

Apesar de apresentar o maior percentual de internação em UTI, o grupo que recebeu dose intermediária de heparina de acordo com os biomarcadores foram os mais beneficiados com o tratamento dentre os grupos, visto que, apresentou a menor porcentagem de mortalidade em pacientes internados na UTI (28,2%), seguido de (32,7%) no grupo de dose profilática, (47,5%) dose terapêutica e (64%) não heparina que expressou o maior risco de mortalidade que qualquer outro que tenha utilizado HBPM conforme pode ser visto na tabela 1 a seguir (GONZALES-PORRAS, 2021).

Tabela- 1 Porcentagens das características dos participantes por grupo e mortes após admissão na UTI por COVID-19

	Não heparina (n = 75)	Heparina em dose profilática (n = 410)	Dose terapêutica de heparina (n = 120)	Dose de heparina de acordo com biomarcadores (n = 85)	Valor P
Idade, média (\pm desvio padrão)	75.2(15.5)	71.7 (14.1)	76.3 (11.2)	67.7 (11.9)	0.004
Sexo, masculino / feminino, n	46/29	239/171	71/49	60/25	0.208
IMC, média (\pm desvio padrão)	29.4 (4.9)	28.9 (5.3)	28.8 (4.8)	30.4 (6.5)	0.911
Pneumonia, n (%)	40 (53.3)	255(62.2)	74 (61.7)	53 (62.4)	0.535
Índice de comorbidade de Charlson > 1, n (%)	51 (69.9)	241 (58.8)	87 (73.1)	49 (57.6)	0.014
Admissão na UTI, n (%)	5 (6.7)	21 (5.1)	13 (10.8)	41 (48.2)	<0,001
Morte, n (%)	48 (64.0)	134 (32.7)	57 (47.5)	24 (28.2)	<0,001

Fonte: (Adaptado de PORRAS-GONZALES, 2021)

Conforme demonstrado na tabela 1, os participantes do grupo de dose de acordo com biomarcadores tinham a menor idade média e índice de comorbidade de Charlson que é usado para avaliar mortalidade provável de pacientes com múltiplas doenças graves, pontos esses que possam ter contribuído para melhores resultados, apesar de não ter uma diferença percentual tão discrepante dos demais grupos apresentam menos riscos de mortalidade hospitalar ao ser internado na UTI. (GONZALES-PORRAS, 2021).

Um dos benefícios apresentado pelo uso da HBPM são suas propriedades antiinflamatórias, que ao reduzir o nível sérico da IL-6 e TNF- α , diminuem as chances da ativação da coagulação induzida pela lesão causada em pequenos vasos na tentativa das citocinas de conter o vírus. Além disso possui também efeito inibitório de adesão, entrada de vírus envelopado e replicação dos COVID-19, evitando assim evolução clínica de indivíduos infectados. Sua maior contribuição é na não formação de trombos, com seu uso a taxa de trombose foi de (2,8%), já pacientes que não aderem a trombopprofilaxia possuem taxas de tromboembolismo venoso variando de 11% a 31%, sendo a maior incidência em pacientes de UTI (IONESCU et al 2021; ROSSI, 2020; GONZALES-PORRAS, 2021).

Um ensaio multiplataforma que reuniu a coleta de protocolos e planos de análise estatísticas de três ensaios de plataforma adaptativa internacional realizou um estudo envolvendo 1.098 pacientes em estado grave da COVID-19 que necessitaram de suporte respiratório ou cardiovascular em UTI com finalidade de estudar o efeito do uso de anticoagulantes em dose terapêutica no tratamento da doença. Divididos em dois grupos, 534 receberam anticoagulantes

em dose terapêutica e 564 em dose profilática baixa ou intermediária. O grupo de dose terapêutica cada participante recebeu enoxaparina 1mg/kg 2x ao dia, dalteparina 2x ao dia 100U/kg, tinzanparin 175 unidades anti-Xa/kg 1x ao dia ou HNF 10.000 UI três vezes por dia, dosagens essas que poderiam se alterar conforme o peso e IMC de cada paciente. Já o grupo de dose profilática recebeu dose padrão de enoxaparina 40mg uma vez ao dia ou intermediária de 60mg, dalteparina dose padrão 5.000 UI duas vezes ao dia ou intermediária 7.500 UI duas vezes ao dia, tinzanparin dose padrão 4.500 UI/ uma vez ao dia ou intermediária 4.500 UI/ duas vezes ao dia, ou HNF dose padrão 5.000 UI/duas vezes ao dia ou intermediária 7.500 UI/ duas vezes ao dia (REMAP-CAP et al, 2021).

Os resultados foram avaliados em desfecho primário que consistia em dias sem suporte de órgão com administração do anticoagulante por 21 dias, onde quanto mais dias sem suporte cardiovascular (vasopressores ou inotrópicos) ou respiratório (ventilação mecânica, cânula nasal de alto fluxo) melhores seriam os resultados. O desfecho secundário avaliou a sobrevivência à alta hospitalar, aumento de eventos trombóticos, sangramento ou morte durante 28 dias ou até alta hospitalar (REMAP-CAP, 2021). Os resultados podem ser observados na tabela a seguir.

Tabela- 2 Resultados dos desfechos primários e secundários
Resultados primários e secundários.

Resultado	Anticoagulação de dose terapêutica (N = 536)	Trombopprofilaxia de cuidados usuais (N = 567)
	mediana no. (IQR)	
Dias livres de suporte de órgãos até o dia 21 ^{†‡}	1 (-1 a 16)	4 (-1 a 16)
não. de pacientes / n° total (%)		
Sobrevivência até a alta hospitalar [‡]	335/534 (62,7)	364/564 (64,5)
Principais eventos trombóticos ou morte [§]	213/531 (40,1)	230/560 (41,1)
Principais eventos trombóticos [¶]	34/530 (6,4)	58/559 (10,4)
Morte no hospital	199/534 (37,3)	200/564 (35,5)
Quaisquer eventos trombóticos ou morte [§]	217/531 (40,9)	232/560 (41,4)
Quaisquer eventos trombóticos [‡]	38/530 (7,2)	62/559 (11,1)
Morte no hospital	199/534 (37,3)	200/564 (35,5)
Sangramento ^{grave §}	20/529 (3,8)	13/562 (2,3)

Fonte: (Adaptado de REMAP-CAP, 2021)

O grupo de dose terapêutica apresentou menores eventos trombóticos principais (ETP) (embolia pulmonar, infarto do miocárdio, tromboembolismo arterial sistêmico e evento

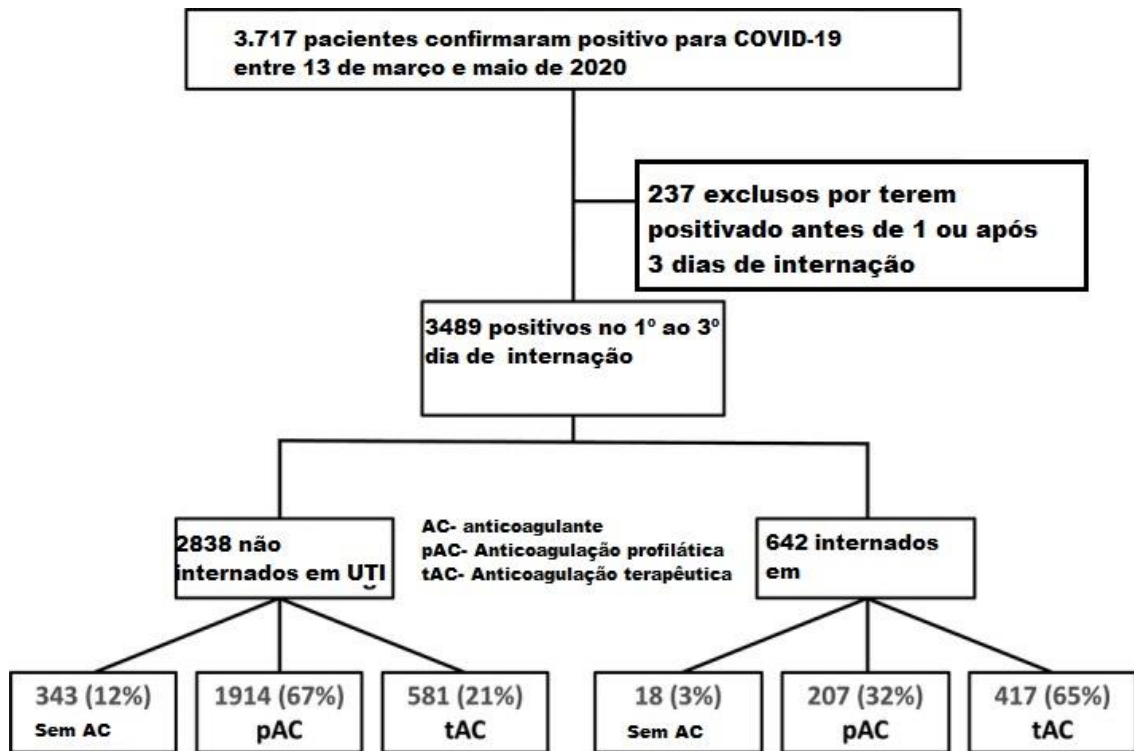
cerebrovascular isquêmico) ou morte ocorreu com 40,1% dos participantes e (40,9%) para quaisquer eventos trombóticos (QET) que é trombose venosa profunda ou qualquer outro evento trombótico maior e para o grupo de dose profilática ETP (41,1%) e QET (41,4). A estatística de odds-ratio demonstra a razão de chance de os mesmos eventos trombóticos principais acontecerem em cada um dos grupos, na dose terapêutica foi de 6,4% de chances desses eventos ocorrerem e 7,2% para quaisquer eventos trombóticos, já na dose profilática 10,4% para ETP e 11,1% para QET, mostrando assim que os pacientes que receberam anticoagulante em dose profilática possuem mais chances de eventos trombóticos. O grupo dose terapêutica registrou 199/534 mortes (37,3%) e o dose profilático 200/564 (35,5%). A porcentagem de eventos hemorrágicos ficou 3,8% para pacientes grupo dose terapêutica e 2,3% dose profilática (REMAP-CAP, 2021).

Conforme os resultados o estudo demonstrou que o uso de anticoagulantes em dose terapêutica não possui muita eficácia como estratégia inicial no tratamento da COVID-19 pois não resultou em maior número de dias sem suporte cardiovascular ou respiratório, não apresentou maiores chances de sobrevivência até alta hospitalar comparado ao uso da dose profilática de heparina, isso além de ter apresentado maior porcentagem de sangramento (REMAP-CAP, 2021).

Um outro estudo tinha como objetivo avaliar a sobrevida em pacientes com COVID-19 hospitalizados com o uso de anticoagulantes. Total de 3.480 participantes com idade média de 64,5 anos foram divididos três grupos onde, grupo A (998 integrantes) recebeu anticoagulantes em doses terapêuticas (tAC) HNF, enoxaparina 1mg/kg duas vezes por dia, fondaparinux 50-10mg diário ou anticoagulantes orais como varfarina, grupo B (2121 integrantes) recebeu anticoagulantes doses profiláticas (pAC), HNF 5mil UI duas a três vezes/dia, enoxaparina 30-40mg/dia ou fondaparinux 2,5mg/dia e grupo C (361 integrantes) que não recebeu anticoagulante (IONESCU, JAIYESIMI, PETRESCU et al, 2020).

A tabela a seguir demonstra como os participantes foram divididos quanto aos grupos e quantos estavam internados em UTI.

Tabela- 3 Esboço da população de estudo



Fonte: (Adaptado de IONESCU, 2020)

Os resultados de mortalidade hospitalar entre os grupos o tAC apresentou maior porcentagem com 23,6%, seguido de 11,4% sem AC e 10,8% pAC. No grupo UTI houveram 310 mortes (48,3%) com tempo médio de sobrevida de 22 dias, a população não UTI registrou 196 mortes (6,9%) com tempo médio de sobrevida não atingido. O grupo de tAC teve um tempo médio de sobrevivência de 30 dias, pAC de 25 dias e o grupo sem uso de anticoagulante não alcançou tempo médio de sobrevida. Já a probabilidade de sobrevivência em UTI tAC (56,3%) pAC (22,5%) e fora da UTI (78,5% VS 65,7%). Portanto tAC apresentou a maior diminuição no risco de morte com 86%, pAC com 65% resultados comparados com o grupo sem anticoagulantes. Apesar disso, pacientes que fizeram o uso de tAC tiveram o maior número de eventos de sangramentos (8,1%), comparado a (5,5%) sem AC e (2,3%) com pAC e pacientes que fizeram uso de ventilação mecânica apresentaram um sangramento maior ainda de (12,5%) tAC e (2,4%) pAC. Sangramento intracraniano, tAC 13 pacientes (1,3%), CA 4 pacientes (1,11%) e pAC com 10 pacientes (0,5%). Em geral o uso de anticoagulantes beneficiou a sobrevida, porém o efeito teve bastante variação devido a definição de dias de administração do anticoagulante, dosagem e métodos estatísticos para ajuste, sendo necessário futuros estudos para que se tenha mais benefícios que malefícios, visto que, teve uma alta porcentagem de sangramento no uso de tAC (IONESCU, JAIYESIMI, PETRESCU et al, 2020).

A fase aguda da infecção causa diversas alterações no organismo humano, principalmente na circulação sanguínea favorecendo eventos trombóticos, devido a isso a fase pós-COVID-19 que é o após recuperação hospitalar em muitos casos o infectado ainda apresenta por algum tempo sintomas iguais na fase aguda porém menos intensos como fadiga, dor de cabeça, perda de olfato e paladar e dificuldades respiratórias, isso além de estar sujeito a trombose. Visto isso se faz necessário um tratamento nessa fase depois que sai da hospitalização para evitar possíveis complicações, então a HBPM também é prescrita para pessoas que apresentam maior risco de desenvolver tromboembolismo venoso, não sendo administrada apenas em casos que tenham contra-indicações específicas, tais como alergia a heparina ou pessoas altamente propensas a hemorragia. Além da HBPM o DOAC (rivaroxabana) é outra opção após alta hospitalar, tornando-se melhor escolha em casos de pacientes que enfrentam problemas com agulhas, pois por ser oral transmite maior comodidade e praticidade terapêutica (ORSI, FILHO, 2020, RAMACCIOTTI et al, 2021; ROSSI, 2020).

Foi realizado um estudo utilizando a rivaroxabana nos pós COVID-19 de pacientes que possuíam alto risco de TEV com objetivo de comprovar que pacientes que recebem o anticoagulante conseguem melhores resultados na recuperação do que quem não faz nenhuma intervenção farmacológica. Um dos critérios de participação era todos os participantes terem recebido doses profiláticas de enoxaparina 40mg uma vez ao dia, fondaparinux 2,5mg ao dia ou heparina não fracionada 5.000 UI duas a três vezes ao dia durante todo o período de internação. Um total de 320 pacientes pós alta hospitalar, com idade média de 57 anos e 54,1% esteve na UTI em estado grave participaram do estudo, foram divididos em dois grupos onde um recebeu rivaroxabana com dose de 10 mg uma vez ao dia e o outro apenas acompanhamento sem uso de nenhuma intervenção, nem mesmo placebo durante 35 dias. Os resultados obtidos com o estudo apontam que os pacientes que receberam a rivaroxabana 10mg teve redução de 56% de chances de desenvolver eventos trombóticos, e tiveram três vezes menos riscos de TEV ao ser comparado com os participantes que não fizeram uso do anticoagulante, além de não ocorrer nenhum aumento das chances de sangramento pelos participantes que aderiram a trombopprofilaxia pós COVID-19 (RAMACCIOTTI et al, 2021; ROSSI, 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.

O vírus SARS-CoV-2 é considerado de fácil transmissão por ser transmitido através da saliva, catarro e fezes infectadas que entram em contato direto ou indireto com as membranas mucosas boca, nariz e olhos. O processo de infecção depende da proteína *Spike* presente no vírus que por meio de uma interação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) tornando assim mais fácil a entrada viral no interior da célula hospedeira.

A doença se manifesta de diferentes maneiras em cada pessoa, então a sintomatologia varia muito e os sintomas são classificados em comuns, incomuns e graves, e que são diretamente relacionados com os quatro estágios da COVID-19, leve onde o infectado é assintomático ou apresenta sintomas comuns, moderado com sintomas comuns e incomuns, grave e crítico com sintomas graves, a idade e doenças pré-existentes como diabetes, hipertensão e asma são fatores que influenciam no avanço de estágio da doença e estão mais sujeitas a desenvolverem insuficiência respiratória aguda, já que possuem um organismo mais debilitado que pessoas jovens e saudáveis.

Os eventos trombóticos surgem a partir de uma interação cruzada entre a inflamação e coagulação gerando um quadro de coagulação intravascular disseminada (CIVID) consequentemente dando origem a formação de diversos coágulos, que por sua vez provocam entupimento de pequenos e médios vasos sanguíneos.

O uso de anticoagulantes no tratamento de casos graves de COVID-19 é uma opção terapêutica que vem entregando melhores desfechos clínicos dos pacientes ao evitar piora do quadro e consequentemente diminuindo consideravelmente o número de mortes provocadas pela doença. Seu potencial farmacológico é capaz de interferir na evolução clínica dos pacientes ao impedir a formação de trombos, logo evitando eventos trombóticos e evolução do quadro clínico de pacientes hospitalizados através do seu mecanismo de ação.

Dentre os anticoagulantes a enoxaparina que é uma heparina de baixo peso molecular foi a que se mais destacou para ser utilizada na tromboprofilaxia de pacientes internados, isso devido a possuir efeitos anti-inflamatórios, antiarrítmico e impedir a invasão do vírus no organismo, além de estar relacionada a melhores resultados clínicos, menor interação medicamentosa, menor tempo de meia vida e ainda atuar dificultando a entrada do vírus.

No pós COVID-19 a enoxaparina é utilizada como tratamento para pacientes que possuem alto risco de TEV, porém também se tem como opção de escolha a rivaroxabana um anticoagulante oral direto, que devido a sua fácil administração tem sido preferência dentre os pacientes que já recebeu alta hospitalar.

Apesar de não registrar nenhuma morte por sangramento nos grupos que receberam anticoagulantes os riscos oferecidos pela trombopprofilaxia é o aumento de chances de hemorragia, onde foi comprovado que ocorre com mais frequência em pacientes que utilizam doses mais altas da HBPM.

Dos estudos avaliados apenas um deles o uso de heparina em dose terapêutica prevaleceu nos benefícios, porém vale ressaltar que é um estudo antigo do início da pandemia e que também apresentou alto índice de sangramento nos pacientes que fizeram uso da tAC. Os demais estudos pertencem ao ano de 2021 e os anticoagulantes em geral a terapia administrando dose profilática apresentou melhores resultados e benefícios que a tAC, e dentre os anticoagulantes a que mais se sobressaiu foi a HBPM aumentando a sobrevida e diminuindo as chances de mortes nos casos graves de COVID-19 e também evitando a eventos trombóticos no pós-COVID-19.

Por fim, a terapia anticoagulante deve ser oferecida a todo paciente que possui alto risco de trombose, porém antes de aderir o tratamento é necessário que os benefícios providos sejam maiores que os riscos, sendo essencial avaliar os riscos trombóticos e hemorrágicos e só assim ser tomada a decisão de adotar a trombopprofilaxia que é ajustada conforme riscos de TEV de cada indivíduo.

REFERÊNCIAS

- AFSAR, U. C. 2019-nCoV-SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: Cruciality of Furin and relevance with cancer. **Med Hypotheses**, 2020. Disponível em: doi: 10.1016 / j.mehy.2020.109770 Acesso em: 13 junho 2021
- AGONDI, R. C.; AUN, M. V.; GIAVINA-BIANCHI, P. COVID-19, enzima conversora da angiotensina 2 e hidroxicloroquina. **Arq Asma Alerg Imunol**, 2020. DOI: 10.5935/2526-5393.20200018
- BARRETO-VIEIRA, D. F.; SILVA, M. A.; GARCIA, C. C.; MIRANDA, M. D.; MATOS, A. R.; CAETANO, B. C.; RESENDE, P. C.; MOTTA, F. C.; SIQUEIRA, M. M.; GIRARD-DIAS, W.; ARCHANJO, B. S.; BARTH, O. M. Morphology and morphogenesis of SARS-CoV-2 in Vero-E6 cells. **Mem. Inst. Oswaldo Cru**, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/VLGypm7qSsBtQn7ym5jHzhG/?lang=en> Acesso em 30 maio 2021
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Dados covid-19 no Brasil**. Disponível em: https://susanalitico.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html. Acesso em: 5 abr. 2021.
- BRANDÃO, S. C.; GODOI, E. T.; RAMOS, J. O.; MELO, L. M.; SARINHO, E. S. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **J Vas Bras.**, 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167754492020000100414&tlng=pt Acesso em 17 maio 2021.
- CASELLA, I. B. Physiopathology of SARS-CoV-2-infection-associated thrombosis. **J Vasc. Bras.**, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/XFB64SVVX9BjSTCGh35WMpd/?lang=en> Acesso em 06 junho de 2021
- CLEMENTE-HERRERA, A.; TORRE, E. J.; ENRÍQUEZ-CONTRETAS, J. M. Manifestações cardiológicas em pacientes com COVID-19. **Med Int Mex**, 2020. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=93814> Acesso em 19 setembro 2021
- DOMINGUEZ, B. Covid-19: que vírus é esse?. **Rev Radis**, 2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-que-virus-e-esse>
- FLUMIGNAN, R. L. et al. Anticoagulantes profiláticos para pacientes internados com covid-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2020. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013739/full/pt> Acesso em 17 maio de 2021.
- FREIRE J. F.; FLORES, S. S.; GUERRERO, M. A. SARS-CoV-2 and venous thromboembolic disease. Not everything is new. **Angiologia**, vol 72, 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00173> Acesso em 14 junho de 2021.

GONZALEZ-PORRAS, J. R. et al. Low molecular weight heparin is useful in adult COVID-19 inpatients. Experience during the first Spanish wave: observational study. **Sao Paulo Med. J**, 2021. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/spmj/a/4Ty47tZW5VTzjC53Zr3nH6N/?lang=en#> Acesso em 18/10/2021

GOUVEIA, C. C.; CAMPOS, L. Doença de coronavírus 2019. **Review Acta Med Port**, v. 33, n. 7-9, 2020. Disponível em:

<https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13957/5990> Acesso em 17 maio de 2021.

IONESCU, F.; JAIYESIMI, I.; PETRESCU, I. et al. Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis. **Eur J Haematol**, 2021;106(2):165-174. doi:10.1111/ejh.13533

HELLER, L.; MOTA, C. R.; GRECO, D. B. COVID-19 faecal-oral transmission: Are we asking the right questions?. **René Rachou Institute, Oswaldo Cruz Foundation**, 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138919> Acesso em 13 junho de 2021.

HOFFMAN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; KRUGER, N.; HERRLER, T.; ERICHSEN, S.; SCHIERGENS, T.; HERRLER, G.; WU, N. NITSCHKE, A.; MULLER, M.; DROSTEN, C.; POHLMANN, S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Elsevier Inc**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052> Acesso em 13 junho 2021

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. **COVID-19**: tudo sobre o novo coronavírus. Exames, sintomas, tratamentos, transmissão etc. 2020. Disponível em:

<https://vidasaudavel.einstein.br/coronavirus/covid-19-faq/> Acesso em 17 maio 2021.

HU, B., GUO, H., ZHOU, P., & SHI, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature reviews Microbiology**, v. 19, p.141–154, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>. Acesso em: 28 abr. 2021.

KANAAN, S. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **J Bras Patol Med Lab**, 2020. Disponível em:

https://www.scielo.br/pdf/jbpml/v56/pt_1676-2444-jbpml-56-e3232020.pdf Acesso em 16 maio 2021

KHAN ACADEMY. Introdução ao vírus. **Khan Academy Org**, 2017. Disponível em:

<https://pt.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/intro-to-viruses> Acesso em 13 junho 2021

LIMA, C. M. Informações sobre o novo coronavírus. **Radiol Bras.**, 2020. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rb/a/MsJJz6qXfjpkXg6qVj4Hfj/?lang=pt> Acesso em 30 maio 2021

LIPPI, G.; LAVIE, C. J.; HENRY, B. M.; SANCHIS-GOMAR, F. Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus

disease 2019 (COVID-19)? **Química Clínica e Medicina Laboratorial (CCLM)**, vol. 58, não. 9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0727> Acesso em 13 junho de 2021.

IONESCU F, JAIYESIMI I, PETRESCU I, et al. Associação de dose de anticoagulação e sobrevida em pacientes hospitalizados com COVID-19: uma análise ponderada do escore de propensão retrospectiva. **Eur J Haematol** . 2021; 106 (2): 165-174. doi: 10.1111 / ejh.13533

LOTFI, M.; HAMBLIN , MR.; REZAEI, N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. **Clin Chim Acta**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044> Acesso em 13 junho 2021.

LUDUVIG, L.; HENRIQUE, G. Como a Covid-19 causa trombose?. Rev. Veja Saúde, 2020. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/especiais/como-a-covid-19-causa-trombose/> Acesso em 05 setembro 2021

MACIEL, R. Heparina de baixo peso molecular no tratamento da tromboembolia pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jpneu/a/rLGgZjZjLM4v9W8PNmYG3hQ/?lang=pt#> Acesso em 03 de outubro 2021

MENEZES, M. E.. Diagnóstico laboratorial do coronavírus (SARS-CoV-2) causador da COVID-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2020. Disponível em: <https://www.sbac.org.br/blog/2020/03/30/diagnostico-laboratorial-do-coronavirus-sars-cov-2-causador-da-covid-19/> Acesso em 13 junho de 2021

MCLNTOSH, K; HIRSCH, M.; BLOOM, A. Doença de coronavírus 2019 (COVID-19). **UpToDate**, 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention> Acesso em 16 maio 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Há um surto atual de doença por coronavírus (covid-19). **OMS**, 2020. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3 Acesso em 07 junho 2021

MONTEIRO, D. V.; SANTOS, D. L.; NUNES, E.; BRABO, J. S.; SILVA, M. C. O USO DE ANTICOAGULANTES NA COVID-19. **Revista Multidisciplinar Em Saúde**, 2021. Doi: <https://doi.org/10.51161/rem/944> Acesso em 03 de outubro 2021

NASCIMENTO, J. H et al. COVID-19 e Estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/trcCwg8ncqpMwRgn8Hq7Bbw/?lang=pt#> Acesso em 19 setembro 2021

ORSI, F. A.; FILHO, C. C. Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/htct/a/RpxrHydYQ7KhPRwsJrbCCKL/?lang=en#> Acesso em 03 outubro 2021

PÁRAMO, J. A. Coagulopathy and thrombosis: similarities and differences among pathogenic coronaviruses ; Coagulopatía y trombosis: similitudes y diferencias entre coronavirus patogénicos. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**, v. 43. n. 2, p. 245-249, 2020. DOI 10.23938/ASSN.0885. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsbas&AN=edsbas.ECCBBAD9&lang=pt-br&site=eds-live>. Acesso em: 5 abr. 2021.

PENHA, G. S.; DAMIANO, A. P.; CARVALHO, T.; LAIN, V.; SERAFIM, J. D. Mobilização precoce na fase aguda da trombose venosa profunda de membros inferiores. **J. vasc. bras.** 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/bLnWWbFdyWGm4JRcX7vt7LJ/?lang=pt> Acesso em: 03 outubro 2021

RAMACCIOTTI E, AGATI L, CALDERARO D, et al. Pacientes clinicamente enfermos hospitalizados por COVID-19 THrombosis Extended Prophylaxis com rivaroxaban Therapy: Rationale and Design of the MICHELLE. **Am J coração**, 2021; 242: 115-122. doi: 10.1016 / j.ahj.2021.08.016

RAMOS, R. P.; OTA-ARAKAKI, J. S. Thrombosis and anticoagulation in-COVID-19. **J Brass Pneumol.** 2020. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3390/en-US/trombose-e-anticoagulacao-na-covid-19> Acesso em: 18 Setembro 2021

REVAH. REHVA COVID-19 guidance document (updates will follow as necessary). **Federation of European Heating, Ventilation and Air Conditioning Associations, Bruxelas**, 2020. Disponível em: https://www.rehva.eu/fileadmin/user_upload/REHVA_COVID-19_guidance_document_V4_23112020.pdf Acesso em 13 junho de 2021.

REMAP-CAP I. ; ACTIV-4a I.; ATTACC I., et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. **N Engl J Med**, 2021;385(9):777-789. doi:10.1056/NEJMoa2103417

ROSSI, F. H. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. **Jornal Vascular Brasileiro**, [s. l.], v. 19, p. 1-5, 2020. DOI 10.1590/1677-5449.200107. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=146804168&lang=pt-br&site=eds-live>. Acesso em: 5 abr. 2021.

SANT'ANNA, L. P. Anticoagulação na Covid-19: quais as recomendações mais recentes de guidelines e sociedades?. **PebMed**, 2020. Disponível em: <https://pebmed.com.br/anticoagulacao-na-covid-19-quais-as-recomendacoes-mais-recentes-de-guidelines-esociedades/#:~:text=Em%20rela%C3%A7%C3%A3o%20aos%20pacientes%20que,recomen da%2Dse%20manter%20a%20heparina>. Acesso em 5 abr. 2021

SEVIVAS, T. S.; CAIADO, A.; RODRIGUES, A.; NUNES, A. R. Abordagem da Hemostase e Anticoagulação no Contexto da Infecção Por SARS-CoV-2. **Medicina interna**, 2020. Disponível em: http://www.scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-671X2020000300016&lang=pt. Acesso em 03 de outubro 2021

SHEREEN, M. A.; KHAN, S.; KAZMI, A.; BASHIR, N.; SIDDIQUE, R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristic of human coronaviruses. **Journal of Advanced Research**, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257431/> Acesso em 06 junho 2021

SWETHA, R.; ABILASHA, R.; PREMAVATHY, D. The intriguing course of coronavirus and its age dependent variation in the disease outcome-a concise update. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, 2020. Disponível em: 10.26452 / ijrvs.v11i1SPL1.3527 Acesso em 13 junho 2021

THACHIL, J.; TANG, N.; GANDO, S.; FALANGA, A.; CATTANEO, M.; LEVI, M.; CLARK, C.; IBA, T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338827/> Acesso em: 18 setembro 2021

USMAN, M. et al. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. **The American Physiological Society**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00087.2020> Acesso em 13 junho de 2021.

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/Hj6QN7mmmKC4Q9SNNt7xRh/?lang=pt#> Acesso em 30 maio 2020

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/> Acesso em: 19 setembro 2021

XAVIER, A. R.; SILVA, J. S.; ALMEIDA, J. C.; CONCEIÇÃO, J. F.; LACERDA, G. S.; WU, Y.; GUO, C.; TANG, L.; HONG, Z.; ZHOU, J.; DONG, X. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. **J The Lancet Gast**, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2) Acesso em 13 junho 2021

