



A HEPARINA NO TRATAMENTO DA COVID-19

Felipe de Oliveira¹, Elenice Stroparo²

Resumo

Durante o curso da pandemia de SARS-CoV-2, além dos sintomas respiratórios clássicos surgiram evidências que indicavam que a COVID-19 estava fortemente associada a um estado de hipercoagulabilidade que acabava por expor os pacientes com a forma grave da doença a um risco elevado de complicações trombóticas. O objetivo deste trabalho é apresentar a relevância das manifestações trombóticas causadas pela COVID-19 e discorrer sobre o uso de heparinas no tratamento e profilaxia da hipercoagulabilidade associada à mesma, bem como potenciais benefícios de característica não anticoagulante que a heparina pode oferecer. Segundo levantamento realizado, entre os pacientes internados em unidades de tratamento intensiva, cerca de 22,7% desenvolveram tromboembolismo venoso, 13,7% desenvolveram embolia pulmonar e 18,7% desenvolveram trombose venosa profunda e entre 20 e 50% dos pacientes hospitalizados apresentaram valores elevados de D-dímero, tempo de protrombina e de tromboplastina parcial ativada prolongado, trombocitopenia e baixos níveis de fibrinogênio. Devido às complicações decorrentes desta característica da doença, as heparinas ganharam destaque em hospitais de diversos países no tratamento e profilaxia das complicações associadas. Foi constatada redução de 48% da mortalidade em 7 dias e 37% em 28 dias após tratamento com heparina e um aumento de 254 para 325 da razão PaO₂/FiO₂ em 72 horas. Além dos efeitos anticoagulantes, a heparina também confere ação anti-inflamatória por meio de mecanismos como a inibição da heparanase, de histonas extracelulares e é potencialmente capaz de reduzir a atividade da Mpro, proteína chave no processo de infecção do SARS-CoV-2.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Heparina. Tromboembolismo venoso. Embolia pulmonar. Trombose venosa profunda. Tratamento. Profilaxia.

1 Introdução

Em dezembro de 2019 o primeiro caso de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) foi descrito em Wuhan. Em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde declarou que a doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) se tratava de uma pandemia. Enquanto alguns pacientes apresentavam casos fatais de síndrome respiratória aguda, outros apresentavam sintomas respiratórios moderados ou eram completamente assintomáticos. Os sintomas respiratórios da COVID-19 são os mais evidentes, porém, a doença está fortemente associada a um estado de hipercoagulabilidade que acaba por expor os pacientes a um risco elevado de complicações tais como: tromboembolismo venoso (TEV), trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Em vista disto, as heparinas, sobretudo as de baixo peso molecular começaram a receber atenção de médicos intensivistas em hospitais de diversos países como forma de tratamento e profilaxia das complicações decorrentes do estado pró-coagulatório da COVID-19.

O objetivo deste trabalho é apresentar a relevância das manifestações trombóticas causadas pela COVID-19 e discorrer sobre o uso de heparinas no tratamento e profilaxia da hipercoagulabilidade

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); elipe.oliveira2@utp.edu.br

² Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); elenice.stroparo@utp.br



associada à mesma, bem como potenciais benefícios de característica não anticoagulante que a heparina pode oferecer.

2 Metodologia

Foi realizada revisão sistemática de literatura com artigos encontrados nas bases de dados científicos: PUBMED, NCBI, GOOGLE SCHOLAR e SCIELO. Os artigos e livros utilizados foram publicados ou revisados nos últimos 10 anos. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre março e maio de 2022.

3 Discussão

A forma grave da infecção por SARS-CoV-2 é marcada por intensa resposta inflamatória, dano pulmonar, alveolar, formação de membrana hialina e infiltração inflamatória intersticial. Além disto, também são observadas manifestações trombóticas e danos à órgãos sem presença confirmada do vírus, indicando que a doença está associada a uma resposta inflamatória excessiva em concomitância com estado de hipercoagulabilidade e isquemia agravados pelo estado de hipóxia dos pacientes (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 utiliza a proteína *spike* (S) para entrar nas células através dos receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) com ajuda da protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2). Incorporado à célula, o vírus causa uma resposta imune disfuncional, promovendo infiltração excessiva de monócitos, macrófagos e linfócitos T para dentro das células, levando a um aumento desordenado de citocinas que culmina em edemas pulmonares, inflamação generalizada e danos a múltiplos órgãos. Estes danos, quando às células endoteliais, ativam a resposta de coagulação aumentando o risco de trombose em pacientes com COVID-19 (TAY *et al.*, 2020).

A taxa de trombose em pacientes da COVID-19 documentada no curso da pandemia variou de estudo para estudo devido, principalmente, à diferença da quantidade e da heterogeneidade dos pacientes avaliados em cada estudo. Por exemplo, segundo Cui *et al.* (2020), a incidência de TEV em 81 pacientes em estado grave internados em UTI no *Union Hospital* em Wuhan, foi de 25% (20 de 81 pacientes) tendo 8 destes ido à óbito. Segundo Poyiadi *et al.* (2020), a incidência de embolia pulmonar (EP) em 328 pacientes positivos para COVID-19 foi de 22% (72 de 328 pacientes). Segundo Yu *et al.* (2020), a incidência de trombose venosa profunda (TVP) em pacientes internados no *Jin Yin-Tan Hospital* em Wuhan, foi de 35,2% (50 de 142 pacientes). Contudo, em meta análise posterior feita por Nopp, *et al.* (2020), concluiu-se que 22,7% dos pacientes internados em UTI com a forma grave da COVID-19 desenvolveram TEV, 13,7% desenvolvem EP e 18,7% desenvolvem TVP. Também foi constatado nível elevado de D-dímero (DD) em pacientes que foram à óbito, refletindo a característica pró-coagulante da COVID-19. (LODIGIANI *et al.*, 2020).

3.1 Heparina

A heparina — anticoagulante mais antigo utilizado na medicina — é um polissacarídeo produzido naturalmente pelo organismo, pertencente à família dos glicosaminoglicanos. São comumente divididas em duas classes: as heparinas não fracionadas (HNF) e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), que consistem em fragmentos menores de HNF. (HAQQANI, 2013).

O funcionamento da heparina, tanto HNF quanto HBPM, depende do cofator Antitrombina-III (AT-III) para que ocorra inibição dos fatores na cascata de coagulação. A HBPM conjugada a AT-III atua na inibição do fator Xa, inibindo conseqüentemente os fatores II (protrombina), IIa (trombina), fibrinogênio e fibrina em seqüência, enquanto a HNF conjugada a AT-III atua predominantemente na inibição do fator IIa (trombina), impedindo a conversão de fibrinogênio em fibrina conforme demonstrado na Figura 1. (ODUAH *et al.*, 2016).

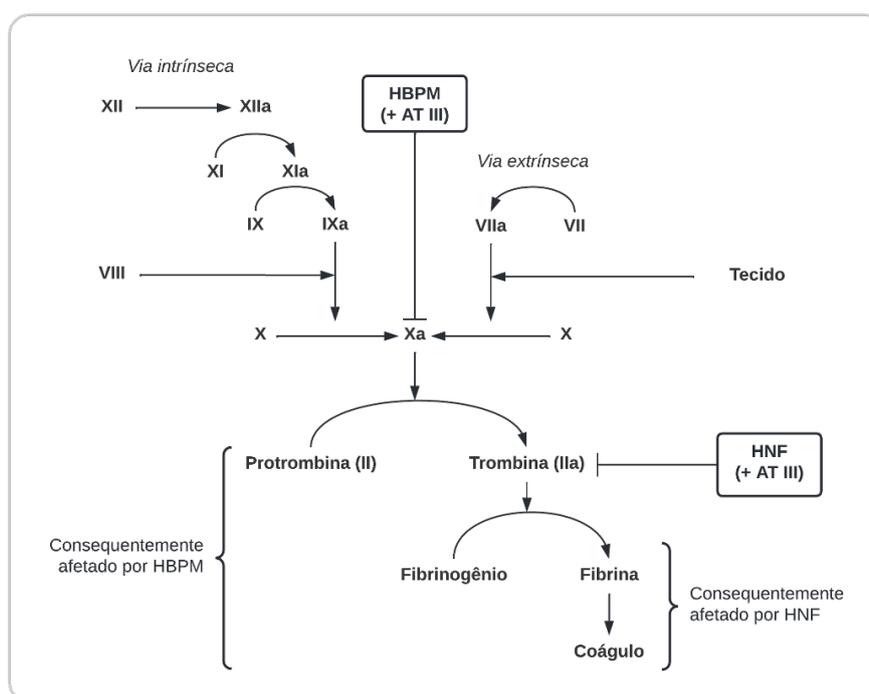


Figura 1 – Efeitos na cascata de coagulação.

Fonte: o autor.

Apesar de o alvo principal da HNF ser a trombina, ela também pode se ligar a outros fatores como o Xa. Devido à heterogeneidade estrutural, a bioatividade e a ação fisiológica da HNF é ampla e muitas vezes imprevisível. Algumas cadeias de HNF, como as que ficam expostas ao se ligar ao fator Xa (Figura 2) podem se ligar a outras proteínas plasmáticas resultando em possíveis efeitos colaterais como osteoporose, trombocitopenia induzida por heparina e anticoagulação inesperada,

fazendo-se necessário o acompanhamento contínuo do paciente. Em contrapartida, a HBPM tem um perfil de atividade mais estável e previsível. (ODUAH *et al.*, 2016).

Em revisão sistemática através de meta análise feita por Beitland *et al.* (2014), foram avaliados os benefícios e possíveis complicações da HBPM em comparação à HNF na ação trombotrófica em pacientes não portadores de COVID-19 internados em UTI. A meta análise (n=5567) constatou que pacientes tratados com HBPM tiveram risco 16% menor em comparação com aqueles tratados com HNF. O benefício clínico total apresentou um risco 10% menor de efeitos adversos em pacientes tratados com HBPM. Diante ao surto de SARS-CoV-2 estes riscos passaram a ser ainda mais relevantes no manejo dos sintomas em casos graves da COVID-19.

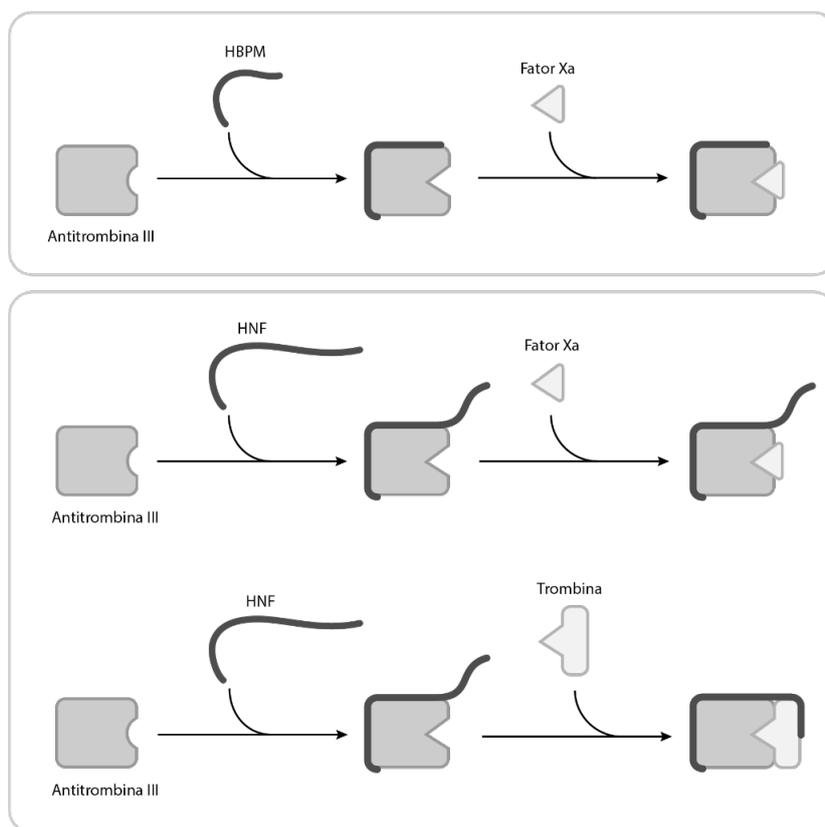
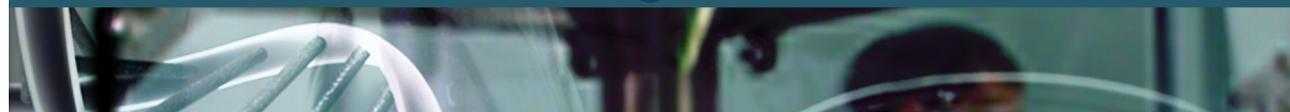


Figura 2 – Interações da heparina.
Fonte: o autor.

3.2 Resistência à heparina

Um possível problema a ser encarado no manejo da coagulação de pacientes da COVID-19 é a resistência à heparina. A diferença de tamanho e peso molecular entre a HNF (3000 a 15000 daltons) e a HBPM (3500 a 5000 daltons) afeta os mecanismos moleculares de cada uma e possivelmente a resistência a seus efeitos (LEVY *et al.*, 2021).



A resistência à heparina é muitas vezes definida como a necessidade de uma dose maior que 35000 U por dia ou maior que 500 U por quilograma de peso corporal para atingir um tempo de coagulação ativada (TCA) de 400 a 480 segundos. A identificação da resistência à heparina depende do teste laboratorial utilizado, do grau de anticoagulação desejado e da definição de resistência utilizada. Normalmente utiliza-se o tempo de tromboplastina parcial (TTPa), TCA e nível de anti-fator Xa para monitorar a resistência à heparina do tipo HNF e níveis de anti-fator Xa para HBPM. Os mecanismos de resistência à heparina podem estar ligados à fatores como a ligação não-específica, deficiência de AT-III, interações plaquetárias e níveis elevados de fatores de coagulação. (LEVY *et al.*, 2021).

A ligação não-específica diz respeito à capacidade que as moléculas de heparina com altas cargas negativas têm de se ligar a proteínas como os fatores de coagulação AT-III, VIII, Xa, fibrinogênio e fator de Von Willebrand; proteínas de adesão celular como as integrinas, selectina-L e selectina-P; quimiocinas como a interleucina-8 (IL-8), fator plaquetário 4 e fator de necrose tumoral α ; proteínas da matriz extracelular como o colágeno e a laminina; lipoproteínas como a apolipoproteína-E e a lipase lipoprotéica e proteínas nucleares como as histonas e os fatores de transcrição. Os polímeros mais longos da HNF facilitam a ligação à estas proteínas e são responsáveis pela grande variabilidade da resposta e dosagem entre pacientes que não são observadas na HBPM. (WEISS *et al.*, 2017).

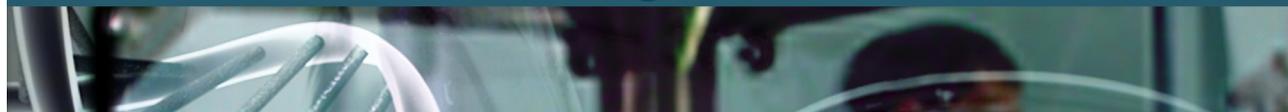
A deficiência de AT-III é normalmente resultante de doenças ou do tratamento destas. Entre elas estão as doenças hepáticas, sepse, o uso de asparaginase em pacientes com leucemia aguda ou o uso de circuitos extracorpóreos como o bypass cardiopulmonar (LEVY *et al.*, 2021).

A heparina é também capaz de se ligar aos trombócitos. Função normalmente utilizada para diminuir transitoriamente a contagem plaquetária após transfusões de plaquetas. O uso de HNF pode ativar as plaquetas e libertar o fator plaquetário 4, que como mencionado anteriormente também é capaz de se ligar à heparina. O uso de HNF pode então desencadear a formação de anticorpos e causar trombocitopenia induzida por heparina, que é em si uma explicação conhecida para a resistência à heparina (GREINACHER *et al.*, 2015).

Em pacientes com a forma grave da COVID-19 ou em estado inflamatório agudo, os níveis aumentados de fator VIII e fibrinogênio estão associados à necessidade de doses aumentadas de HNF para atingir o TTPa desejado, o que pode também ser configurado como resistência à heparina. Porém, é importante lembrar que níveis altos de fatores de coagulação não afetam o teste anti-fator Xa utilizado no monitoramento desta resistência. (LEVY *et al.*, 2021).

3.3 Perfil de coagulação e tratamento

Segundo Gomez-Mesa *et al.* (2021), é de suma importância estabelecer o perfil de coagulação dos pacientes hospitalizados por COVID-19 através dos testes de DD, TTPa, tempo de protrombina (TP), contagem de plaquetas e de fibrinogênio. As alterações nestes parâmetros costumam ocorrer



entre 7 e 11 dias após o surgimento dos sintomas ou entre 4 e 10 dias após a hospitalização. Os autores recomendam que estes exames sejam repetidos no mínimo a cada 2 dias, dado que 20 a 50% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 apresentaram valores elevados de DD, TP prolongado, trombocitopenia e baixos níveis de fibrinogênio. Os autores também ressaltam a importância de iniciar a terapia anticoagulante com HBPM devido aos baixos índices de efeitos colaterais e da redução constatada de 48% da mortalidade em 7 dias e 37% em 28 dias após tratamento com HBPM.

Não obstante, em outro estudo realizado por Tang *et al.*, (2020) com 449 pacientes internados no *Tongji Hospital* em Wuhan com a forma grave da COVID-19, não foi identificada nenhuma diferença significativa na taxa de mortalidade entre os pacientes que utilizaram HNF, HBPM ou nenhum tratamento trombotrófico. No entanto, o estudo retrospectivo avaliou um grupo heterogêneo, sendo que 94 dos pacientes receberam HBPM, 5 receberam HNF e 350 não foram tratados com heparina, o que pode conferir tendência ao resultado.

No hospital Sírio-Libanês em São Paulo, foi observada uma melhora significativa no estado de hipóxia de 27 pacientes tratados com HBPM. A razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ apresentou um aumento de 254 para 325 em 72 horas (NEGRI *et al.*, 2020).

Tratando-se do tema, é comum encontrar estudos com resultados conflitantes. Porém, uma possível explicação deste conflito é a de que muitos destes pacientes já eram propensos a complicações trombotóxicas antes da infecção por SARS-CoV-2. Incluindo concomitância com velhice, comorbidades, gravidez ou insuficiência cardíaca congestiva. Outro fator importante a ser avaliado é o tamanho da amostra destes estudos e como ela é separada (BARNES *et al.*, 2020).

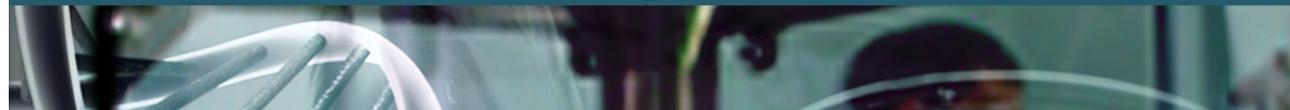
3.4 Interações não anticoagulantes

Além da função anticoagulante, as heparinas possuem outras funções relevantes no tratamento dos casos graves da COVID-19. Elas são capazes de neutralizar citocinas e quimiocinas inflamatórias como a CXCL-1, IL-6 e IL-8, histonas citotóxicas extracelulares e interferir no fluxo de leucócitos (BUIJERS *et al.*, 2020).

3.5 Inibição da heparanase

A função de barreira do endotélio é crucial na regulação da saída de fluidos e proteínas, particularmente nos pulmões e nos rins. A disfunção do endotélio contribui para a ocorrência de edema pulmonar nos pacientes da COVID-19, visto que o edema pulmonar ocorre quando fluidos extravasam aos alvéolos. Outro caso análogo é o fato de que os pacientes podem apresentar proteinúria quando a função de barreira endotelial está comprometida no glomérulo (BUIJERS *et al.*, 2020).

Entre os glicosaminoglicanos que compõem o glicocálice das células endoteliais, o sulfato de heparana (HS) é o mais predominante. O HS contribui na função carga-dependente da barreira



endotelial devido à sua carga negativa. Deste modo, a degradação de HS pela heparanase (HPSE), afeta o glicocálice endotelial e contribui para a perda da função de barreira e, além disto, a HPSE gera um glicocálice pró-inflamatório que promove a ligação de quimiocinas, citocinas, e leucócitos à superfície da célula endotelial. Portanto, uma atividade elevada de HPSE pode estar relacionada à forma grave da COVID-19 por meio destas interações no processo inflamatório e de coagulação (BUIJERS *et al.*, 2020).

Uma característica importante da HBPM na patogênese da COVID-19 seria então, seu efeito inibidor da HPSE. Segundo Buijers *et al.* (2020), pacientes não internados em UTI que receberam dose profilática de HBPM apresentaram baixa atividade de HPSE. Os autores também reiteram que níveis séricos elevados de HS, HPSE e IL-6 estão relacionados à severidade da doença.

3.6 Ação anti-inflamatória

A heparina é capaz de afetar a via clássica e alternativa do sistema complemento através da ligação e consequente inibição de fatores como complexo do tipo C1, convertase-C3 e o complexo lítico de membrana, interferindo na lise celular (HOGWOOD *et al.*, 2020). Segundo Shi *et al.* (2020), há evidências que sustentam a hipótese de que a HBPM é capaz de se ligar à P-selectina, molécula que facilita a adesão de plaquetas e leucócitos às células ativadas do endotélio, de modo a evitar a lise destas e impedir a ativação da resposta de coagulação.

O processo inflamatório também está associado a uma série de genes expressores de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão. A regulação destes genes envolve o fator nuclear kappa B (NF-Kb), que é ativado por um vasto número de agentes como citocinas, lipopolissacarídeos, radiação ultravioleta, fatores de crescimento, radicais livres, estresse oxidativo e infecções virais. Alguns dos genes regulados pelo NF-kB influenciam diretamente a resposta inflamatória, tal qual o ICAM-1, as selectinas L e P e as interleucinas 6 e 8. Uma vez presente no citoplasma, a heparina pode se ligar eletrostaticamente à sequência de localização nuclear com carga positiva da NF-kB, prevenindo sua translocação ao núcleo. O bloqueio deste fator de transcrição pode reduzir a ativação de genes inflamatórios e regular a expressão e produção de citocinas, quimiocinas e selectinas pró-inflamatórias (QI., 2016).

3.7 Inibição de histonas extracelulares

Quando as histonas se encontram presentes no espaço extracelular devido à morte celular, induzem resposta inflamatória e são altamente citotóxicas, promovendo necrose, apoptose e a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos. (ZUO *et al.*, 2020). Heparinas com carga negativa e oligossacarídeos dessulfatados de heparina neutralizam o efeito citotóxico das histonas com carga positiva, o que potencialmente leva a uma redução de danos à órgãos em pacientes da COVID-19. (CHENGRUI *et al.*, 2019).



3.8 Heparina e alvo terapêutico Mpro (3CLpro)

A principal protease encontrada no SARS-CoV-2, Mpro (*Main Protease*), também conhecida como 3CLpro (*3-Chymotrypsin-Like Protease*) tem papel fundamental como mediadora da transcrição e replicação do vírus, tornando-se uma proteína chave para o desenvolvimento de medicamentos contra o SARS-CoV-2. (DAI *et al.*, 2020). A título de exemplo, o antiviral Paxlovid da farmacêutica americana Pfizer aprovado em dezembro de 2021 pelo FDA (*U.S. Food & Drugs Administration*) consiste em uma formulação de Nirmatrelvir com Ritonavir, sendo o Nirmatrelvir responsável pela inibição irreversível da Mpro (VANGEEL *et al.*, 2022).

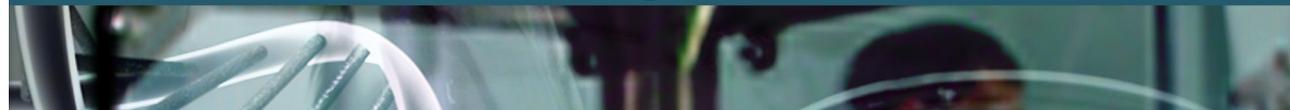
Segundo Biembengut *et al.* (2020), a Mpro sobreposta ao fator Xa e IIa (trombina) apresenta valores baixos de RMSD (*Root Mean Square Deviation*) que corresponde ao valor médio para o desvio médio dos átomos de uma estrutura quando comparada a outra, indicando alta similaridade de enovelamento entre estas proteínas. Esta similaridade pode indicar uma perturbação direta da Mpro no estado pró-coagulatório da COVID-19, e como a HBPM atua diretamente na inibição do fator Xa e a HNF predominantemente na inibição do fator IIa, esta perturbação causada pela Mpro pode potencialmente ser desacelerada pelo uso de heparinas.

Conclusão

Os casos graves da COVID-19 começaram a crescer a partir de março de 2020 e logo após a vacinação começaram a declinar. Assim que a maioria da população estava vacinada com pelo menos uma dose, os casos graves começaram a se tornar cada vez mais raros. E como as complicações decorrentes do estado coagulatório são mais frequentes e mais observáveis em pacientes em estado grave, houve um espaço de tempo muito curto para conduzir estudos com população relevante destes pacientes. A meta análise realizada por Nopp, *et al.*, (2020) constatou que 22,7% dos pacientes internados em UTI com a forma grave da COVID-19 desenvolveram TEV, 13,7% desenvolveram EP e 18,7% desenvolveram TVP. Gomez-Mesa *et al.*, (2021) constataram uma melhora de 48% da mortalidade em 7 dias e 37% em 28 dias após tratamento com HBPM. Ademais, o aumento de 254 para 325 da razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ em 72 horas em 27 pacientes tratados com HBPM no hospital Sírio-Libanês em São Paulo também aponta para uma melhora significativa na evolução do quadro clínico em pacientes tratados com heparinas. (NEGRI *et al.*, 2020). Quanto aos efeitos não anticoagulantes, a falta de estudos mais robustos em populações relevantes de pacientes em estado grave acaba por deixar estes efeitos como potenciais benefícios à parte e não como alvo terapêutico principal da heparina; a anticoagulação.

Referências

BARNES, G.D.; BURNETT, A.; ALLEN, A.; BLUMENSTEIN, M.; CLARK, N.P.; CUKER, A.; DAGER, W.E.; DEITELZWEIG, S.B.; ELLSWORTH, S.; GARCIA, D.; KAATZ, S.; MINICHELLO, T.; Thromboembolism and



anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 50(1), 72-81. 2020.

BEITLAND, S.; SANDVEN, I.; KJÆRVIK, L-K.; SANDSET, P.M.; SUNDE, K.; EKEN, T.; Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 41 (7), 1209-1219. 2015.

BIEMBENGUT, I.V.; SOUZA, T. A. C. B.; Coagulation modifiers targeting SARS-CoV-2 main protease Mpro for COVID-19 treatment: na *in silico* approach. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 115(200179), 1-4. 2020.

BUIJSERS, B.; YANGINLAR, C.; DE NOOIJER, A.; GRONDMAN, I.; MACIEJ-HULME, M. L.; JONKMAN, I.; JANSSEN, N.; ROTHER, N.; DE GRAAF, M.; PICKKERS, P.; KOX, M.; JOOSTEN, L.; NIJENHUIS, T.; NETEA, M. G.; HILBRANDS, L.; VAN DE VEERDONK, F. L.; DUIVENVOORDEN, R.; DE MAST, Q.; VAN DER VLAG, J.; Increased Plasma Heparanase Activity in COVID-19 Patients. *Frontiers in immunology*. 1664-3224. 2020.

BUIJERS, B.; YANGINLAR, C.; MACIEJ-HULME, M.; MAST, Q. D.; VLAG, J.V.D.; Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *eBioMedicine*. 1-6. 2020.

CHENGRUI, Z.; YINGJIAN, L.; XU, L.; NING, C.; XIAOCHUN, M.; Unfractionated heparin attenuates histone-mediated cytotoxicity in vitro and prevents intestinal microcirculatory dysfunction in histone-infused rats. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 87(3), 614-622. 2019.

CUI, S.; CHEN, S.; LI, X, LIU, S.; WANG, F.; Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 1421-1424. 2020.

DAI, W.; ZHANG, B.; JIANG, X.; SU, H.; LI, J.; ZHAO, Y.; XIE, X.; JIN, Z.; PENG, J.; LIU, F.; LI, C.; LI, Y.; BAI, F.; WANG, H.; CHENG, X.; CEN, X.; HU, S.; YANG, X.; WANG, J.; LIU, X.; XIAO, G.; JIANG, H.; RAO, Z.; ZHANG, L.; XU, Y.; YANG, H.; LIU, H.; Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV 2 main protease. *Science*. 368(6497), 1331-1335. 2020.

GREINACHER, A.; Heparin-Induced Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 373(3), 252-261. 2015.

GÓMEZ-MESA, J. E.; GALINDO-CORAL, S.; MONTES, M. C.; MARTIN, A. J. M.; Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current Problems in Cardiology*. 1-19. 2021.

HAQQANI, O.P.; Vascular Medicine: A companion to Braunwald's Heart Disease. *Pharmacology of Antithrombotic Drugs*. 94-109. 2013.

HOGWOOD, J.; PITCHFORD, S.; MULLOY, B.; PAGE, C.; GRAY, E.; Heparin and non-anticoagulant heparina attenuate histone-induced inflammatory responses in whole blood. *PLoS ONE*. 15(5), 1-13. 2020.

QI, L.; ZHANG, X.; WANG, X.; Heparin inhibits the inflammation and proliferation of human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes through the NF-κB pathway. *Molecular Medicine Reports*. 3743-3748. 2016.

LEVY, J. H.; CONNORS, J. M.; Heparin Resistance — Clinical Perspectives and Management. *New England Journal of Medicine*. 385(9), 826-832. 2021.

LODIGIANI, C.; LAPICHINOC, G.; CARENZO, L.; CECCONI, M.; FERRAZZI, P.; SEBASTIAN, T.; KUCHER, N.; STUDDT, J.; SACCO, C.; BERTUZZI, A.; SANDRI, M. T.; BARCO, S.; Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research* 191. 9-14. 2020.

NASCIMENTO, J. H. P.; GOMES, B.F.O.; JÚNIOR, C. R. C.; PETRIZ, J. L. F.; RIZK, S. I.; COSTA, I.B.S.S.; LACERDA, M.V.G.; BACAL, F.; HAJJAR, L. A.; OLIVEIRA, G. M. M.; COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 114(5), 829-833. 2020.

NEGRI, E. M.; PILOTO, B. M.; MORINAGA, L.K.; JARDIM, C. V. P.; LAMY, S. A. E.; FERREIRA, M. A.;



D'AMICO, E. A.; DEHEINZELIN, D.; Heparin Therapy Improving Hypoxia in COVID-19 Patients – A Case Series. *Frontiers in Physiology*. 1-7. 2020.

NOPP, S.; MOIK, F.; JILMA, B.; PABINGER, I.; AY, C.; Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 1178-1191. 2020.

ODUAH, E.I.; LINHARDT, R.J.; SHARFSTEIN, S.T.; Heparin: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals*. 9 (38), 1-12. 2016.

POYIADJI, N.; CORMIER, P.; PATEL, P.Y.; HADIED, M.O.; BHARGAVA, P.; KHANNA, K.; NADIG, J.; KEIMIG, T.; SPIZARNY, D.; REESER, N.; KLOCHKO, C.; PETERSON, E. L.; SONG, T.; Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. 335-338. 2020.

SHI, C.; WU, T.; LI.; SULLIVAN, M. A.; WANG, C.; WANG, H.; DENG, B.; ZHANG, Y.; Comprehensive Landscape of Heparin Therapy for COVID-19. *Carbohydrate Polymers*. 1-10. 2021.

TAY, M. Z.; POH, C. M.; RÉNIA, L.; MACARY, P. A.; NG, L.; The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 363-374. 2020.

TANG, N.; BAI, H.; CHEN, X.; GONG, J.; LI, D.; SUN, Z.; Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 18(5), 1094-1099. 2020.

VANGEEL, L.; CHIU, W.; JONGHE, S. D.; MAES, P.; SLECHTEN, B.; RAYMENANTS, J.; ANDRÉ, E.; LEYSSEN, P.; NEYTS, J.; JOCHMANS, D.; Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Research*. 198(105252), 1-3. 2022.

YU, Y.; TU, J.; LEI, B.; SHU, H.; ZOU, X.; LI, R.; HUANG, C.; QU, YALI.; SHANG, Y.; Incidence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Hospitalized COVID-19 Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 1-6. 2020.

WEISS, R.; ESKO, J.; TOR, Y.; Targeting heparin and heparan sulfate protein interactions. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 15(27), 5656-5668. 2017.

ZUO, Y.; SRILAKSHMI, Y.; SHI, H.; GOCKMAN, K.; ZUO, M.; MADISON, J.A.; BLAIR, C.; WEBER, A.; BARNES, B. J.; EGEBLAD, M.; WOODS, R. J.; KANTHI, Y.; KNIGHT, J. S.; Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 1-12. 2020.