



ISSN: 2674-8584 V1 – N1– 2022

ANTICOAGULANTES E SUA PARTICIPAÇÃO NA PANDEMIA DO COVID-19

ANTICOAGULANTS AND THEIR PARTICIPATION IN THE COVID-19 PANDEMIC

Flávio Henrique Martins Vieira

Acadêmico do 10º período do curso de Farmácia, Faculdade Unibrás.

E-mail:

Tairo Vieira Ferreira

Professor do curso de Farmácia e orientador da pesquisa Faculdade Unibrás.

E-mail:

RESUMO

Em dezembro de 2019 foi constatado em Wuhan, China o início de um surto de pneumonia de causa não conhecida. Logo foi identificada a etiologia da doença, um novo coronavírus nomeado de Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). A situação provoca, desde então, preocupantes impactos sociais, econômicos e graves consequências para o sistema de saúde global. A principal questão é o fato de o agente etiológico e o comportamento deste no organismo humano serem muito pouco conhecidos e, assim, não há ainda uma vacina ou fármacos comprovadamente eficazes. Os anticoagulantes são fundamentais na prevenção de acontecimentos tromboembólicos relacionados a condições clínicas como a fibrilação atrial, tromboembolismo venoso e pulmonar, próteses valvares, associadas a cardiopatias estruturais ou secundárias a complicações de um infarto, entre outras circunstâncias clínicas. O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre anticoagulantes e sua participação na pandemia do covid-19. A revisão de literatura realizada nesse trabalho envolveu publicações indexadas no banco de dados eletrônicos Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e no PubMed, de janeiro de 2020 a junho de 2021. A coagulopatia na COVID-19 é um evento frequentemente descrito na literatura recente e está associada a um estado de hipercoagulabilidade; entretanto, os processos moleculares associados à sua causa ainda

permanecem desconhecidos e necessitam de maior investigação. Conclui-se que, embora os mecanismos específicos ainda não estejam claros, a infecção pelo SARS-CoV-2 obviamente envolve processos potencialmente deletérios na coagulação e inflamação. É visto que os pacientes com COVID19 apresentam um quadro de hipercoagulabilidade, associada à infecção severa, evoluindo para EP e/ou TVP, e alguns casos mais graves de CIVD. Os exames que avaliaram a hemostasia e se apresentaram elevados foram principalmente Dímero-D, TP e fibrinogênio, e alguns casos mais graves tiveram a contagem de plaquetas diminuída como consequência da CIVD.

Palavras-Chave: Anticoagulantes; Pandemia; Farmacêutico.

ABSTRACT

In December 2019, an outbreak of pneumonia of unknown cause was seen in Wuhan, China. The etiology of the disease was soon identified, a new coronavirus named Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Since then, the situation has had worrying social and economic impacts and serious consequences for the global health system. The main issue is the fact that the etiologic agent and its behavior in the human body are very little known and, thus, there is still no vaccine or drugs that have been proven to be effective. Anticoagulants are essential in preventing thromboembolic events related to clinical conditions such as atrial fibrillation, venous and pulmonary thromboembolism, valvular prostheses, associated with structural heart disease or secondary to infarction complications, among other clinical circumstances. The objective of this work is to carry out a literature review on anticoagulants and their participation in the covid-19 pandemic. The literature review carried out in this work involved publications indexed in the electronic database Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and in PubMed, from January 2020 to June 2021. "Anticoagulants" "Use of anticoagulants in times of COVID-19 pandemic" .Coagulopathy in COVID-19 is an event frequently described in recent literature and is associated with a state of hypercoagulability; however, the molecular processes associated with its cause remain unknown and need further investigation. It is concluded that, although the specific mechanisms are not yet clear, SARS-CoV-2 infection obviously involves potentially deleterious processes in coagulation and

inflammation. It is seen that patients with COVID19 present a picture of hypercoagulability, associated with severe infection, progressing to PE and/or DVT, and some more severe cases of DIC. The tests that evaluated hemostasis and were found to be elevated were mainly D-Dimer, PT and fibrinogen, and some more severe cases had reduced platelet counts as a consequence of DIC.

Key words: Anticoagulants; Pandemic; Pharmaceutical.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 foi constatado em Wuhan, China o início de um surto de pneumonia de causa não conhecida. Logo foi identificada a etiologia da doença, um novo coronavírus nomeado de Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Em 17 de fevereiro de 2020, o vírus já havia sido detectado em mais de 27 países, com o número de casos registrados superior a setenta mil (DONG, 2020). Assim, no dia 11 março de 2020, o Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, diretor geral da Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19, como é chamada a doença, uma pandemia (LUCCHETA, 2019).

A situação provoca, desde então, preocupantes impactos sociais, econômicos e graves consequências para o sistema de saúde global. A principal questão é o fato de o agente etiológico e o comportamento deste no organismo humano serem muito pouco conhecidos e, assim, não há ainda uma vacina ou fármacos comprovadamente eficazes (JUNIOR, 2020). Algumas das formas profiláticas até então eficientes são: uso de máscaras, higienização frequente das mãos, distanciamento social, dentre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Os anticoagulantes são fundamentais na prevenção de acontecimentos tromboembólicos relacionados a condições clínicas como a fibrilação atrial, tromboembolismo venoso e pulmonar, próteses valvares, associadas a cardiopatias estruturais ou secundárias a complicações de um infarto, entre outras circunstâncias clínicas (LUCCHETA, 2019).

Uma das complicações ligadas ao Covid-19, O Acidente Vascular cerebral isquêmico, já está presente em 5% dos casos em pacientes com Covid-19. A grandemaioria dos casos está ligado a pacientes com mais de 70 anos de idade ou comcomorbidades significativas que pode acabar agravando o quadro clínico destepaciente, porem o AVC não está limitado apenas a

pacientes idosos, pois já se tem observado diversos pacientes jovens, em que foram observados a oclusão de grandes vasos (JUNIOR, 2020).

Existem várias maneiras da SARS-CoV 2 levar o indivíduo contaminado a ter trombose arterial aguda, entre elas temos que as infecções virais são acompanhadas por uma resposta pró-inflamatória alta e uma resposta anti-inflamatória insuficiente do organismo do indivíduo. Isso uma disfunção nas células endoteliais, que resulta em uma alta produção de trombina. Outra forma também seria por que a hipóxia encontrada em covid-19 acarreta em um aumento de viscosidade do sangue, tendo assim um aumento de trombocitos na corrente sanguínea (LUCCHETA, 2019).

Os anticoagulantes são fármacos que podem causar sangramentos de forma descontrolada, porem este risco deve ser analisado considerando o potencial benefício que a administração deste fármaco anticoagulante trará no tratamento de cada paciente específico (LUCCHETA, 2019).

Além dos achados clínicos e laboratoriais encontrados na COVID-19, alterações cardiovasculares e anormalidades nos parâmetros de coagulação também foram descritas na doença. Apesar dos fundamentos destas alterações não estarem totalmente esclarecidos, estudos recentes apresentam correlação entre elevações de marcadores de coagulação e o aumento do índice de letalidade entre as pessoas com a COVID-19. A relação das alterações nos mecanismos de coagulação de pacientes com COVID-19 e o aumento dos índices de letalidade apontam para a ocorrência de eventos trombóticos como a coagulação intravascular disseminada (CIVD), trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) (JUNIOR, 2020).

Portanto, compreender a relação entre os mecanismos hemostáticos e a infecção pela COVID-19 torna-se de fundamental importância para auxiliar os profissionais de saúde nas condutas laboratoriais, clínicas e terapêuticas no monitoramento dos casos e melhores encaminhamentos.

1.1 OBJETIVOS

Realizar uma revisão de literatura sobre anticoagulantes e sua participação na pandemia do covid-19; conceituar anticoagulantes; descrever os perigos o uso indiscriminado; descrever como a pandemia fomentou a prática.

O presente estudo trata de uma análise qualitativa, baseada na pesquisa se caracterizada como revisão bibliográfica, exploratória e de natureza descritiva. Segundo Gil (2008), a pesquisa de revisão bibliográfica é desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos. Ainda segundo este autor, o estudo exploratório possibilita maior proximidade com o tema em questão, expandindo o conhecimento do pesquisador e permitindo aperfeiçoar e elucidar conceitos e ideias. No que tange o cunho descritivo, busca-se desenvolver e esclarecer conceitos e ideias, tendo em vista a formulação de problemas mais precisos.

A revisão de literatura realizada nesse trabalho envolveu publicações indexadas no banco de dados eletrônicos *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e no PubMed, de janeiro de 2020 a junho de 2021. Os descritores utilizados para a busca de estudos foram: “COVID-19 e anticoagulantes” “Anticoagulantes” “Uso de anticoagulantes em tempos de pandemia de COVID-19” Foram também realizadas buscas por seus correspondentes em língua inglesa “*COVID-19 and anticoagulants*” “*Anticoagulants*” “*Use of anticoagulants in times of COVID-19 pandemic*”.

Como critério de inclusão, definiu-se a utilização de artigos completos de acesso livre, publicados em português e inglês nos últimos sessenta meses (2017-2021). Os critérios de exclusão foram artigos que não estavam disponíveis na íntegra e sem consonância com a temática de estudo. Os dados foram extraídos e depositados em fichas/planilhas específicas utilizadas para a extração de dados. Os trabalhos selecionados, com base nos critérios de inclusão e exclusão, foram mantidos em pastas, formando a análise específica.

Após a seleção, conforme os critérios de inclusão e exclusão, os artigos foram lidos criteriosamente de acordo com o que mais se encaixava no tema abordado e ao final da revisão foi utilizado um total de trinta artigos considerados relevantes para o estudo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anticoagulantes

A história dos anticoagulantes cumarínicos tem início em 1924, quando F. W.

Scholfield relatou um distúrbio hemorrágico descrito no gado, que decorria da ingestão de uma variedade de planta doce alterada. Em 1941, Campbell e Link isolaram da planta alterada uma substância anticoagulante, a 3,3'-metileno-bis-(4-hidroxycumarina) (RANG et al., 2018).

O conhecimento da estrutura química deste composto permitiu a Huebner e Link sintetizarem um composto com propriedades biológicas idênticas às do produto obtido da planta deteriorada, tendo sido identificado o agente hemorrágico como dicumarol (LARINI, 2018). Nos laboratórios de Link foram sintetizados diversos compostos com estrutura similar à da 4-hidroxycumarina, entre eles um que demonstrou alta eficácia como anticoagulante, sendo comercializado, a partir de 1948, pela Wiscosin Alumini Research Fondation (WARF) com o nome de Warfarin (LARINI, 2018; RANG et al., 2018).

Os antagonistas da vitamina K (AVK) foram, durante os últimos 60 anos, os únicos anticoagulantes orais para o uso clínico na prevenção e tratamento das diferentes doenças trombóticas. No entanto, estes fármacos possuem limitações que, muitas vezes, dificultam a sua utilização (HOLBROOK et al., 2017).

Esta situação levou ao desenvolvimento e introdução, ao longo da última década, de novos fármacos anticoagulantes, que têm como alvo fatores da coagulação específicos, como a trombina (dabigatrano) e o factor Xa (rivaroxabano, apixabano). Estes foram, e ainda estão, sujeitos a diversos ensaios clínicos, com o objetivo de avaliar a sua segurança e eficácia, individualmente e em comparação com os AVK, nomeadamente, como a varfarina (HOLBROOK et al., 2017).

2.2 Coagulação da COVID-19

Os distúrbios da coagulação são relativamente frequentes entre os pacientes com COVID-19, especialmente entre aqueles com doença grave. Em um estudo retrospectivo multicêntrico, realizado nos primeiros dois meses da epidemia, 46,4% dos pacientes com infecção confirmada apresentaram aumento dos valores de dímero D ($\geq 0,5$ mg/L), sendo os resultados mais altos observados nos casos mais graves.(4)

Em um outro estudo retrospectivo na China foi demonstrado que os níveis de dímero D e de tempo de protrombina (TP) apresentavam valores mais elevados no momento da admissão hospitalar naqueles pacientes que precisaram de maiores cuidados e de tratamento

intensivo. A dinâmica dos resultados do dímero D durante a evolução da infecção pode refletir a gravidade do quadro, e o aumento de seus níveis está associado a resultados adversos em pacientes com pneumonia.(6,9,27)

De modo geral, os pacientes com infecção pelo Coronavírus apresentam os parâmetros de coagulação alterados sugerindo um quadro de sepse ou CID. O TP e o dímero D têm sido considerados como indicadores úteis do prognóstico e da gravidade da COVID-19.(28)

2.3 Marcadores da inflamação sistêmica

Nos últimos anos, alguns biomarcadores de inflamação sistêmica, incluindo a sepse, tornaram-se disponíveis nos principais analisadores de sangue como parte do hemograma completo ou como parâmetros medidos no modo de pesquisa. Entre estes novos parâmetros estão a expressão de CD64 de neutrófilos, volume celular médio de neutrófilos e monócitos, fração imatura de granulócitos, índice delta de neutrófilos e a amplitude da variação de tamanho dos monócitos (MDW). É concebível que muitos desses marcadores possam ser úteis na identificação de pacientes com risco de sepse bacteriana secundária, embora ainda não existam estudos que comprovem sua eficácia nesse momento. Uma exceção é o MDW (Beckman Coulter, Brea, CA, EUA), que foi relatado como aumentado em quase todos os pacientes infectados com COVID-19, principalmente naqueles com os piores sintomas clínicos, de acordo com dados recentemente relatados em uma revisão. Entretanto, estes dados do MDW devem ser interpretados com cautela, uma vez que a presença de linfócitos reativos em pacientes positivos para COVID-19 pode resultar em um MDW falsamente elevado (QU et al., 2020).

Outra aplicação potencial dos dados derivados do hemograma seria o uso de fórmulas como a relação de neutrófilos/linfócitos (RNL), relação de plaquetas/linfócitos (RPL) e relação de monócitos/linfócitos (RML) atuando como adjuvantes para avaliar a extensão da inflamação. Embora ainda não existam estudos mais aprofundados, envolvendo um número maior de pacientes, Qin et al. relataram um aumento na RNL em pacientes com doença grave em comparação com aqueles com curso mais brando (QU et al., 2020).

A relação plaquetas/linfócitos no momento do pico plaquetário emergiu como um

fator prognóstico independente associado a hospitalização prolongada em um dos estudos. Foi sugerido que uma alta relação plaquetas/ linfócitos poderia indicar uma tempestade de citocinas mais pronunciada devido à maior ativação plaquetária (QIN et al., 2020).

Considerada como um novo índice de inflamação, a RPL reflete principalmente o nível de inflamação sistêmica. Estudos anteriores confirmaram que a RPL está intimamente relacionada a tumores, diabetes, doença coronariana e doenças do tecido conjuntivo. Além disso, o aumento da PLR está relacionado ao tamanho do tumor, infiltração de linfonodos, metástase e ao prognóstico, podendo ser usada como potencial indicador inflamatório para o diagnóstico de pneumonia (QU et al., 2020).

Os linfócitos são as principais células imunoativas do corpo humano, e sua contagem representa um marcador precoce de estresse fisiológico e inflamação sistêmica. A liberação de fator 4 plaquetário pode promover a formação de linfócitos, e a presença de plaquetas ativadas aumenta a adesão de linfócitos ao endotélio, promovendo, assim, sua migração para locais de inflamação. A vantagem da utilização da RPL é que este marcador se relaciona à agregação plaquetária e à reação inflamatória e talvez seja mais valiosa na previsão de várias inflamações do que a contagem de plaquetas ou linfócitos isoladamente (QIN et al., 2020).

2. 4 Trombose e a anticoagulação de COVID-19

O estado de hipercoagulabilidade e alterações hematológicas têm sido descritos em até um terço dos pacientes, sendo a elevação dos níveis de dímero D um importante marcador de desfechos desfavoráveis (LI et al., 2020).

Diante disso, algumas séries retrospectivas investigaram a frequência de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes com COVID-19, identificando sua presença em até 40% dos pacientes (LIPPI e PLEBANI, 2020).

Se realizada uma busca ativa de TEV por meio de ultrassonografia de membros inferiores, essa taxa pode chegar a quase 70% dos pacientes em UTIs (LLITJOS et al., 2020).

O dímero D é um produto de degradação da fibrina que pode estar elevado devido à ativação simultânea da fibrinólise durante a formação dos trombos. Não é um exame específico e pode estar aumentado em outras situações, como câncer, período pós-operatório, infecções ou gravidez. Como descrito acima, a elevação desse marcador é comum na COVID-19, o que dificulta a sua utilização na investigação de TEV. Desse modo, em

pacientes com COVID-19 e elevada probabilidade pré-teste de eventos trombóticos, especialmente naqueles com hipoxemia desproporcional, os níveis de dímero D não devem contribuir para a decisão clínica de prosseguir a investigação, visto que esse exame é mais importante para excluir a doença em populações com baixa prevalência de TEV (< 10%). Da mesma maneira, por apresentar baixa especificidade em populações com elevada prevalência (> 50%), ele não deve influenciar o diagnóstico nessa situação (LLITJOS et al., 2020).

A coagulopatia na COVID-19 é um evento frequentemente descrito na literatura recente e está associada a um estado de hipercoagulabilidade; entretanto, os processos moleculares associados à sua causa ainda permanecem desconhecidos e necessitam de maior investigação. O mecanismo de coagulação é um processo que envolve a interação de três componentes-chave: células endoteliais, plaquetas e fatores de coagulação. Quadros infecciosos severos são capazes de provocar um superestímulo com consumo dos fatores de coagulação, desencadeando uma coagulação intravascular disseminada. A CIVD em pacientes com COVID-19 está ligada ao aumento das taxas de mortalidade pela doença, e evidências apontam que pacientes infectados pelo vírus apresentaram anormalidades clínicas e laboratoriais na coagulação (IBA et al., 2019).

Um quadro inflamatório agudo que pode evoluir para hipóxia e manifestações trombóticas tem sido descrito em alguns artigos. A trombose microvascular afeta principalmente pulmões, causando embolia pulmonar em até 30% dos casos, além de complicações renais e cardíacas, até falência múltipla dos órgãos nos casos mais severos. (HELMS et al., 2019).

Os mecanismos envolvidos na ocorrência de estados de hipercoagulabilidade e CIVD em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 permanecem sendo estudados, entretanto, algumas hipóteses já são discutidas. Uma delas é a entrada do vírus nas células através dos receptores de angiotensina 2 (ACE2), altamente expressos nas células pulmonares, além de miocárdio e outras células endoteliais (BIKDELI et al., 2020).

A lesão destas células aumenta a resposta inflamatória, com liberação de mais citocinas e fator de necrose tumoral e consequente estímulo pró-coagulante. Além disso, a ligação do vírus aos receptores ACE2 causa a ativação anormal do eixo renina-angiotensina

levantado à adesão e agregação plaquetária, aumentando o risco de tromboembolismo (YANG et al., 2019).

A enzima conversora de angiotensina humana², que está expressa amplamente em células endoteliais, venosas, arteriais e células musculares lisas, foi identificada como receptor funcional para SARS-CoV-2, seguida de uma ativação anormal do sistema renina-angiotensina, inflamação do endotélio, podendo estar relacionada a alterações anormais da coagulação e sepse. A coagulopatia é um importante fator de risco para doença grave e morte em pacientes com COVID-19 (FUCHS et al., 2017).

Varga et al (2020) confirmam que a disfunção das células endoteliais interagindo com a inflamação na infecção viral indica um pior prognóstico em pacientes COVID-19 com coagulopatias.

Certamente a coagulação e a imunidade inata estão correlacionadas e interligadas porque compartilham vias comuns em resposta à invasão viral e lesão, como o fator tecidual, um importante desencadeador da coagulação com propriedades pró-coagulantes e pró-inflamatórias da resposta imune do hospedeiro.

A terapia anticoagulante com heparina de baixo peso molecular (HBPM) deve ser considerada em todos os casos de COVID-19, inclusive os não críticos, apesar das contraindicações devido a possíveis sangramentos associados à plaquetopenia. Têm sido descritas propriedades anti-inflamatórias da heparina, sendo benéfica nas infecções pelo SARS-CoV-2, onde as citocinas pró-inflamatórias estão significativamente elevadas, além de uma evolução com melhor prognóstico e diminuição da mortalidade como uso de HBPM (THACHIL et al., 2020).

3 CONCLUSÕES

Conclui-se que, embora os mecanismos específicos ainda não estejam claros, a infecção pelo SARS-CoV-2 obviamente envolve processos potencialmente deletérios na coagulação e inflamação. É visto que os pacientes com COVID19 apresentam um quadro de hipercoagulabilidade, associada à infecção severa, evoluindo para EP e/ou TVP, e alguns casos mais graves de CIVD.

Os exames que avaliaram a hemostasia e se apresentaram elevados foram principalmente Dímero-D, TP e fibrinogênio, e alguns casos mais graves tiveram a contagem

de plaquetas diminuída como consequência da CIVD. A terapia anticoagulante com HBPM foi a melhor alternativa terapêutica em todos os grupos e em fases iniciais como profilaxia, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, e, nas fases mais críticas, determinando um melhor prognóstico e menor letalidade.

REFERÊNCIAS

BIKDELI B, MADHAVAN MV, JIMENEZ D, CHUICH T, DREYFUS I, DRIGGIN E, et al. **COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review.** J Am Coll Cardiol. 2020 Jun; 75(23): 2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

FUCHS TA, BRILL A, WAGNER DD. **Neutrophil Extracellular Trap (NET) Impact on Deep Vein Thrombosis.** Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017 Aug;32(8):1777-83. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.242859.

HELMS J, TACQUARD C, SEVERAC F, LEONARD-LORANT I, OHANA M, DELABRANCHE X, et al. **High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV2 infection: a multicenter prospective cohort study.** Intensive Care Med. 2020 Jun;46(6):1089-98. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.

HOLBROOK, A. et al., 2017. **Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions.** Arch Intern Med, Volume 165, pp. 1095-1106.

IBA T, LEVY JH, LEVI M, Connors JM, Thachil J. **Coagulopathy of Coronavirus Disease.** 2019. Crit Care Med. 2020 May. doi: 10.1097/ CCM.0000000000004458.

JUNIOR JHS, RAASCH M, SOARES JC, RIBEIRO LVHAS. **Da desinformação ao caos: uma análise das fake News frente à pandemia do Coronavírus (COVID-19) no Brasil.** Cadernos de Prospecção. 2020; 13 (2): 331-346. doi: <http://dx.doi.org/10.9771/cp.v13i2%20COVID-19.35978>

LARINI, L., 2018. *Fármacos e Medicamentos*. Porto Alegre: Artemed.

LI T, LU H, ZHANG W. **Clinical observation and management of COVID- 19 patients.** Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):687-690. doi: 10.1080/22221751.2020.1741327

LIPPI G, PLEBANI M. **The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks.** Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1063-1069. doi: 10.1515/cclm-2020- 0240.

LLITJOS JF, LECLERC M, CHOCHOIS C, MONSALLIER JM, RAMAKERS M, AUVRAY M, et al. **High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients** [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *J Thromb Haemost.* 2020;10.1111/jth.14869. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>

LUCCHETA CR, MASTROIANNI PC. **Rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in times of COVID-19.** *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.* 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE [homepage na internet]. **Coronavírus (COVID-19).** Acesso em 29 jul 2020. Disponível em: [https:// coronavirus.saude.gov.br](https://coronavirus.saude.gov.br)

QIN C, ZHOU L, HU Z, ZHANG S, YANG S, TAO Y, et al. **Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China.** *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248. Epub ahead of print.

QU R, LING Y, ZHANG YH, WEI LY, CHEN X, LI XM, et al. **Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19.** [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25767. doi:10.1002/jmv.25767.

RANG, H., DALE, M., RITTER, J. & FLOWER, R., 2018. *Farmacologia.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier.

THACHIL J, TANG N, GANDO S, FALANGA A, CATTANEO M, LEVI M, et al. **ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19.** *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023- 6. doi: 10.1111/jth.14810

VARGA Z, FLAMMER AJ, STEIGER P, HABERECKER M, ANDERMATT R, ZINKERNAGEL AS, et al. **Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.** *Lancet Lond Engl.* ed. 2020 May;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

YANG T, CHEN Y-Y, LIU J-R, ZHAO H, VAZIRI ND, GUO Y, et al. **Natural products against renin-angiotensin system for antifibrosis therapy.** *Eur J Med Chem.* 2019 Oct;179:623-33. doi: 10.1016/j.ejmech. 2019.06. 091.