

Capítulo 14

RELAÇÃO DO USO DA HEPARINOTERAPIA COMO ATIVIDADE ANTIVIRAL DA COVID-19

FERNANDA MIRANDA BARBOSA¹

JÉSSICA OLIVEIRA FERREIRA¹

GABRIELA LAÍS DA SILVA¹

BIANCA PRADO DO AMARAL¹

FLÁVIA EMANUELA SANTOS¹

JHENNIFER RUFINI PEREIRA¹

TSUYOSHI YAMAGUTI²

FÁBIO MARTINEZ DOS SANTOS³

ALEXANDRE TANIMOTO³

1. Discente - Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE).

2. Graduado - Curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

3. Docente - Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE).

Palavras-chave:

Covid-19; SARS-CoV-2; Heparina.

INTRODUÇÃO

O vírus SARS-CoV-2, causador da pandemia que teve início no final de 2019, registrou até abril de 2021 cerca de 130 milhões de casos e 3 milhões de mortes no mundo. A alta taxa de mortalidade certamente está relacionada ao fato de que a Covid-19 era inicialmente tratada como uma doença estritamente respiratória, à medida que, com o avanço dos estudos, observou-se que a administração de anticoagulante, em especial a heparina, reduziu significativamente a mortalidade da doença, evidenciando que a Covid-19 trata-se também de uma doença coagulante (FRANCHINI *et al.*, 2021).

MÉTODO

O estudo foi realizado por meio de revisão de literatura entre os meses de fevereiro e maio de 2022, com busca de artigos científicos, através das bases de dados Pubmed e ScienceDirect, sendo encontrados 856 e 2.540 artigos, respectivamente. Os descritores utilizados foram: Covid-19, SARS-CoV-2 e Heparina. Como critérios de inclusão utilizou-se artigos da língua inglesa compreendidos nos anos de 2020 a 2022. Foram excluídos artigos em outras línguas e publicados antes de 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O vírus SARS-CoV-2, responsável pela pandemia declarada no início de 2020, se espalhou por mais de 215 países, causando milhões de infecções que conhecemos como síndrome respiratória aguda grave (SARS). Tal síndrome pode variar os sinais e sintomas de acordo com a gravidade. Por exemplo, em um quadro leve podemos observar alguns dos sintomas não específicos como tosse, dor de

garganta, dor abdominal, febre, cefaleia e até mialgia. Em quadros graves, a SARS pode causar dispneia, pressão torácica, taquipneia, desconforto respiratório e queda na saturação de oxigênio. Nos quadros críticos, existem sintomas mais alarmantes, como sepse, insuficiência respiratória, disfunção múltipla de órgãos, pneumonia grave e necessidade de internação em unidade de terapia intensiva com ou sem intubação do paciente.

No início da pandemia, pouco se entendia sobre a doença, visto que acreditava-se tratar de uma doença exclusivamente respiratória, portanto, lesaria apenas o sistema respiratório. No entanto, foi observado que, além dos sintomas da SARS, os pacientes apresentavam tromboembolismo relacionados a altas taxas de mortalidade. Um estudo mostrou que mais de 70% dos pacientes que foram à óbito preencheram os critérios de coagulação intravascular disseminada (CIVD).

A CIVD é uma patologia em que existe um aumento da agregação plaquetária e um consumo de fatores de coagulação e pode ter uma evolução rápida ou lenta. Na Covid-19, a CIVD tem evolução rápida e o principal sintoma é sangramento. Esse sangramento, juntamente com tromboes microvasculares, pode gerar disfunção ou deficiência em múltiplos órgãos, além disso, como a cascata de coagulação está deficitária, a demora da dissolução de polímeros e fibrinas pela fibrinólise pode resultar na ruptura mecânica dos eritrócitos causando a hemólise intravascular.

Sabe-se hoje que o vírus SARS-CoV-2 tem sua entrada facilitada nas células hospedeiras pela proteína transmembrana ECA2, que é encontrada em células pulmonares, em vasos sanguíneos e nos rins. O vírus, por meio do seu domínio de ligação (RBD, *receptor binding*

domain), adentra às células hospedeiras que têm a expressão dessa proteína. Dessa forma, além de ser uma doença pulmonar, também é uma coagulopatia, explicando o porquê de causar trombozes que são tão letais.

No início da pandemia não se tinha esse conhecimento ainda, sendo um enigma o porquê de mais de 70% dos pacientes em UTI fecharem diagnóstico de CIVD. Eram, portanto, administrados anticoagulantes na tentativa de reverter o quadro. No entanto, notou-se que os pacientes tinham uma melhora ainda mais significativa quando era administrada a heparina (HS) do que outros anticoagulantes como, por exemplo, a varfarina. Estudos mais recentes mostraram que os efeitos não anticoagulantes da heparina têm efeito antiviral contra a Covid-19. Tal descoberta mudou os paradigmas de tratamento da doença.

Como dito anteriormente o vírus tem sua entrada facilitada pela ECA2, porque, assim como muitos outros patógenos virais, evoluíram para utilizar glicanos como fatores iniciais de interação entre as células hospedeiras e a membrana viral. A ligação pode, portanto, envolver receptores de proteínas na membrana plasmática do hospedeiro, nesse caso, a ECA2, facilitando a fusão da membrana e a internalização do vírus.

Em estudos recentes foi descoberto que a heparina se liga de forma extremamente forte à proteína *spike* (S) SARS-CoV, cuja proteína é a que se ligaria a proteína transmembrana ECA2 da célula hospedeira dando início à infecção viral, logo, atua como um inibidor competitivo

com o próprio vírus pela sítio de ligação da ECA2 diminuindo a infecção viral.

A heparina comumente usada em pacientes graves e críticos com Covid-19 é a heparina não fracionada (HNF) mas existem outras versões da heparina conhecidas, como heparina de baixo peso molecular (HBPB), que, no entanto, não se ligaram de forma significativa à proteína *spike*. Isto sugere que as formulações de baixo peso molecular como enoxaparina, tinzaparina e outras não têm a mesma atividade antiviral direta, como as heparinas não fracionadas.

Logo, a heparina é vista como um cofator, por conta da sua atividade antiviral, cuja ligação S-HS diminui a infectividade causada pelo vírus. Como resultado, os pacientes começaram a exibir melhorias nos sinais e sintomas. Isto posto, essa atividade antiviral ainda é teórica e não há evidências significativas na literatura, porém, é um estudo com muito potencial pois se ensaios clínicos demonstraram o benefício da heparinoterapia não fracionada como atividade antiviral, além das propriedades anticoagulantes, a heparina pode ser muito útil para tratar futuros coronavírus e outros patógenos semelhantes.

CONCLUSÃO

Constatou-se que a heparina apresenta-se como uma potencial candidata medicamentosa no que se refere à atividade antiviral contra o SARS-CoV-2. Dessa forma, o medicamento permanece como um potencial alvo de estudos para o tratamento de coronavírus e outros patógenos semelhantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CLAUSEN, T.M. *et al.* SARS-CoV-2 Infection depends on cellular heparan sulfate and ACE2. *Cell*, v. 183, p. 1043, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.033.

FRANCHINI, M. *et al.* COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *European Journal of Haematology*, v. 107, p. 173, 2021. doi: 10.1111/ejh.13665.

HIPPENSTEEL, J.A. *et al.* Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, v. 319, p. L211, 2020. doi: 10.1152/ajplung.00199.2020.

MYCROFT-WEST, C.J. *et al.* Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the spike S1 receptor-binding domain with heparin. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 120, p. 1700, 2020. doi: 10.1055/s-0040-1721319.

PAIARDI, G. *et al.* The binding of heparin to spike glycoprotein inhibits SARS-CoV-2 infection by three mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, v. 298, 2021. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101507.