



## **TERAPIA ANTICOAGULANTE E MELHORIAS NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Matheus Gomes Balduino<sup>1</sup>, Andréia Emily Silva de Azevêdo<sup>2</sup>, Milena Nunes Alves de Souza<sup>3</sup>, Tiago Bruno Carneiro de Farias<sup>4</sup>, Rita de Cássia Jales de Oliveira<sup>5</sup>

### REVISÃO SISTEMÁTICA

#### RESUMO

A covid-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 que surgiu no final do ano de 2019, onde observa-se nos pacientes infectados, além dos sintomas gripais, eventos tromboembólicos causados pela reação do organismo na tentativa de combater o microrganismo. Inúmeras terapias para tentar reverter os eventos trombóticos com anticoagulantes são utilizadas nos portadores da doença. Nesse contexto, esse estudo buscou analisar a redução dos desfechos negativos em pacientes internados com covid-19, comparando os que realizaram a terapia com anticoagulantes em doses altas com os que fizeram uso da dose padrão. Para isso, foi adotada a metodologia de revisão sistemática, utilizando de artigos já publicados em bases de dados como *US National Library of Medicine National Institutes (PUBMED)* e *The Global Science Gateway (World Wide Science)*, com conteúdo em língua inglesa entre os anos de 2019 e 2022. Os resultados indicaram que em pacientes não críticos houve uma pequena redução da necessidade de ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar e óbitos, já em pacientes críticos, a terapia não obteve sucesso. Além disso, constou-se maiores casos de sangramentos e trombocitopenia grave nos indivíduos que realizaram a medicação em doses altas. Destarte, a terapia anticoagulante para casos graves de covid-19 não demonstra redução nos desfechos dos pacientes internados, aumentando os casos de sangramentos e trombocitopenia.

**Palavras-chave:** COVID-19; Anticoagulantes; Desfechos prognósticos.



# **ANTICOAGULANT THERAPY AND IMPROVEMENTS IN THE PROGNOSIS OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19. A SYSTEMATIC REVIEW**

## **ABSTRACT**

Covid-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus that emerged in late 2019, where infected patients are observed, in addition to flu-like symptoms, thromboembolic events caused by the body's reaction in an attempt to fight the microorganism. Numerous therapies to try to reverse thrombotic events with anticoagulants are used in carriers of the disease. In this context, this study sought to analyze the reduction of negative outcomes in patients hospitalized with covid-19, comparing those who underwent high-dose anticoagulant therapy with those who used the standard dose. For this, the systematic review methodology was adopted, using articles already published in databases such as *US National Library of Medicine National Institutes (PUBMED)* e *The Global Science Gateway (World Wide Science)*, with English language content between the years 2019 and 2022. The results indicated that in non-critical patients there was a small reduction in the need for mechanical ventilation, length of hospital stay, and deaths; in critical patients, however, the therapy was not successful. In addition, there were more cases of bleeding and severe thrombocytopenia in individuals who received high doses of anticoagulants. Thus, anticoagulant therapy for severe cases of covid-19 does not reduce the outcomes of hospitalized patients, increasing the cases of bleeding and thrombocytopenia.

**Keywords:** COVID-19; Anticoagulants, prognostic outcomes.

Instituição afiliada – UNIFIP CENTRO UNIVERSITÁRIO

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 20 de Julho e publicado em 04 de Setembro de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p1202-1217>

**Autor correspondente:** *Matheus Gomes Balduino* [mmatheusqb@gmail.com](mailto:mmatheusqb@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

A covid-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 onde teve seu primeiro caso diagnosticado na cidade de Wuhan, na China (ARRUDA *et al.*, 2020; BEZERRA *et al.*, 2020). Em 12 de março de 2020, após disseminação pelo mundo, foi declarado pandemia pela organização mundial da saúde (OMS). Um paciente infectado pelo vírus pode apresentar, além de sintomas respiratórios agudos, lesão endotelial e ativação plaquetária devido a infecção sistêmica e ao aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, TNF-alfa), gerando um estado de hipercoagulabilidade e eventos tromboembólicos no paciente (CIOTTI *et al.*, 2020; DEVREESE, 2021).

O vírus SARS-CoV-2 possui como órgão alvo o pulmão. Utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que é expressa pelos pneumócitos, como porta de entrada para conseguir infectá-lo. Pequena porcentagem dos pacientes infectados necessita de internação hospitalar e ventilação mecânica devido a casos de coagulopatias e insuficiência pulmonar. Além do embolismo pulmonar (EP), diversos artigos relatam eventos tromboembólicos nos pacientes graves com COVID-19 em outros sistemas do corpo humano (trombose venosa profunda, trombose arterial, trombose intracateter, coagulopatia intravascular disseminada) (RIBES *et al.*, 2020).

Após o indivíduo ser infectado, o organismo desencadeia uma resposta inflamatória compensatória sistêmica para combater a infecção presente. Isso leva a uma produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias que estimula a expressão do fator tecidual, ativando a cascata extrínseca de coagulação e aumentando a produção de plaquetas. Além disso, há uma supressão do sistema fibrinolítico e a lesão endotelial que potencializa as reações tromboembólicas. (TOSHIAKI *et al.*, 2020).

Os pacientes com covid-19 que possuem necessidade de ventilação mecânica e internação em unidade de terapia intensiva (UTI) devido a resposta inflamatória sistêmica causada pelo vírus SARS-CoV-2, podem apresentar laboratorialmente um aumento de D-Dímero e trombocitopenia leve. Ademais, diversos outros parâmetros laboratoriais podem estar alterados em doentes críticos com síndrome respiratória aguda grave (SARG), como o tempo de trombina (TP), prolongamento de protrombina (PT) e redução no tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) (BIKDELI *et al.*, 2020).

Com a infecção gerada pela contaminação do vírus, os indivíduos são admitidos na UTI com quadro de desconforto respiratório agudo, associado a lesões microvasculares e reação inflamatória exacerbada que induz a formação de coágulos e trombos acentuando o quadro respiratório, podendo gerar danos irreversíveis nos pacientes, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE). Além disso, estudos confirmam pela histologia post-mortem dos infectados por covid-19 casos de endotelite dos vasos submucosos (VARGA *et al.*, 2020).

Estudos indicam que a terapia anticoagulante para prevenção e tratamento dos casos de covid-19 internados mostra-se eficaz e melhora os desfechos desses pacientes, diminuindo o tempo de internação hospitalar, a necessidade de ventilação mecânica e a mortalidade. Todavia, outros estudos após acompanhamento dos doentes em unidade de terapia intensiva, relatam que não houve mudança significativa no prognóstico nos pacientes que fizeram uso dos anticoagulantes e os que não fizeram (HELMS *et al.*, 2020; BRADBURY, 2022).

Diante disso, o presente estudo possui grande importância no âmbito da saúde e tem como objetivo esclarecer a relação do uso da terapia anticoagulante nos casos de covid-19 internados e se há resultados positivos nos desfechos dos pacientes infectados por SARS-CoV-2 durante e após a terapia.

## METODOLOGIA

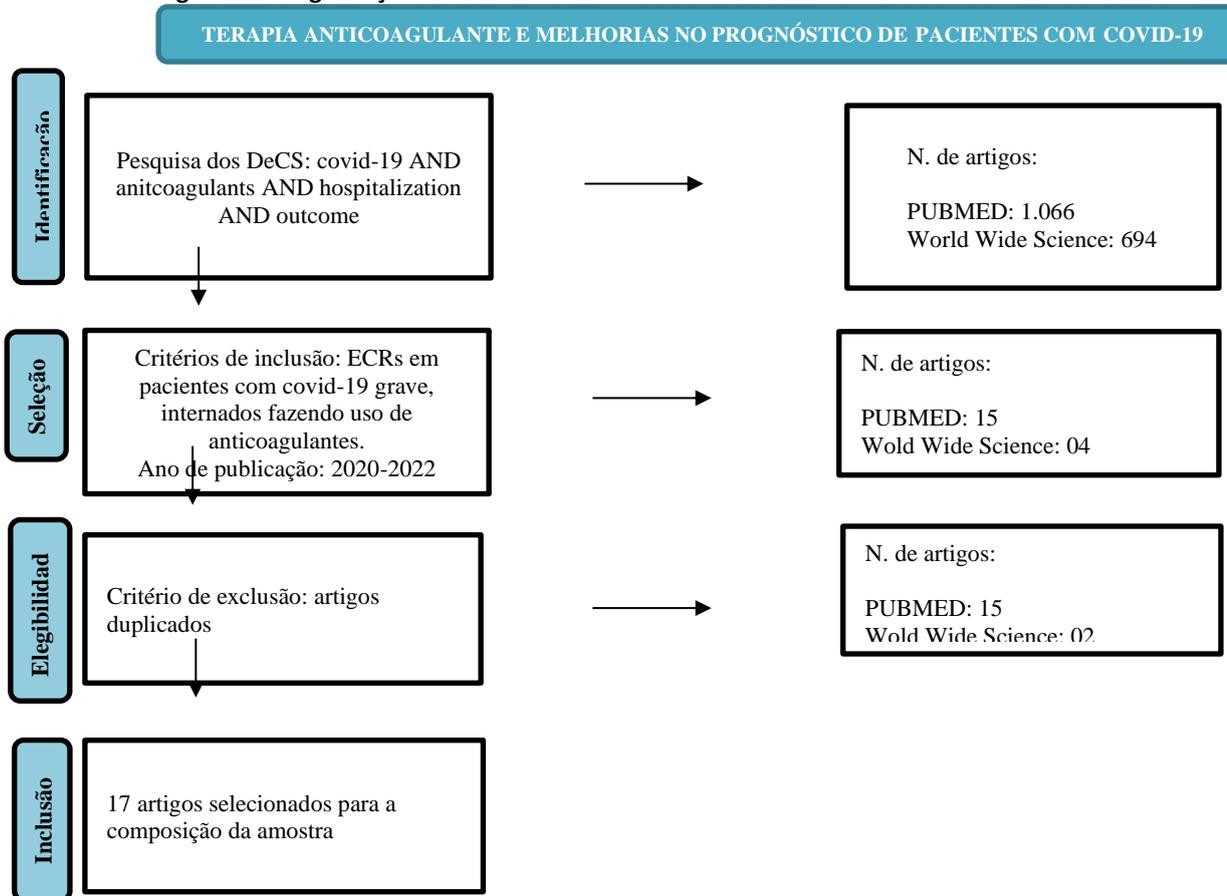
Adotou-se no presente estudo o método de pesquisa revisão sistemática (RS) de caráter qualitativo. Uma de suas vantagens é sua parcialidade, onde há uma diminuição do viés e uma abrangente metodologia, de forma transparente e replicável. Além disso, por sintetizar inúmeras pesquisas no mesmo estudo, a RS é considerada uma evidência científica de alta qualidade (DONATO; DONATO, 2019).

Primeiramente, foi formulada a questão de investigação “o uso da terapia anticoagulante diminui o tempo de internação hospitalar, a necessidade de ventilação mecânica e o nível de mortalidade nos casos de covid-19 internados? através do modelo PICO, identificando o problema de pesquisa, no P (Pacientes com Covid-19); a investigação utilizada, no I (terapia com anticoagulantes) e o efeito dessa intervenção, no E (redução dos desfechos). Em seguida, partindo dos preceitos do modelo de

pesquisa PICO, foram pesquisadas as palavras-chaves nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), resultando em: Covid-19, *anticoagulants*, *hospitalization* e *outcome*, em que foram intercalados com um operador booleano “AND” e inseridos nas bases de dados virtuais *US National Library of Medicine National Institutes (PUBMED)* e *The Global Science Gateway (World Wide Science)*.

Por se tratar de uma revisão sistemática, todos os artigos da amostra deveriam ser sobre ensaios clínicos randomizados (ECR), realizados em pacientes internados graves com SARS-CoV-2 fazendo uso de anticoagulantes, realizados nos anos de 2020 a 2022. Foi adotado como critérios de exclusão os artigos duplicados nas bases de dados. A coleta dos artigos ocorreu entre março de 2022 e setembro de 2022. Além disso, foi realizada a análise aos pares para garantir a seleção adequada dos estudos. Sendo assim, foram encontrados 15 artigos no *PUBMED* e 02 artigos no *World Wide Science* após aplicar os critérios de inclusão e exclusão. (Figura 1).

Figura 1. Categorização dos ensaios clínicos de acordo com as bases de dados virtuais e filtros



Fonte: Dados de Pesquisa em Base de Dados, 2022.

Com a seleção dos artigos, procedeu-se a determinação dos níveis de evidências, os quais foram classificados de acordo com os critérios previsto na Escala de *Jadad* que consiste em cinco perguntas, as quais avaliam três aspectos dos ensaios clínicos: randomização, cegamento e descrição das perdas no seguimento (JADAD *et al.*, 1996). Dessa forma, objetivou-se a hierarquização dos estudos pela confiança e credibilidade, constituindo uma eficaz ferramenta diante da grande quantidade de pesquisa disponíveis nas bases de dados virtuais (RODRIGUES FILHO *et al.*, 2005).

Em seguida, precedeu-se a fase de produção escrita da revisão sistemática, buscando abranger os objetivos do presente estudo, como também responder à questão de pergunta da pesquisa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante da amostra, observou-se que 82,8% (n=14) dos artigos selecionados foram encontrados na PUBMED. Além disso, o ano de 2021 foi o de maior publicação, seguido dos anos de 2020 e 2022. Ainda se observou que o continente americano foi o de maior publicação, sendo os Estados Unidos o principal país com 29,4% (n=5), seguido do Brasil com 17,6% (n=3) (Quadro 1).

**Quadro 1: Relação dos autores, bases de dados, ano de publicação e país.**

Autores (ano)	Base de dados	Ano	País
Bikdeli <i>et al</i>	PUBMED	2021	Estados Unidos
Connors <i>et al</i>	PUBMED	2021	Estados Unidos
Cools <i>et al</i>	PUBMED	2022	Reino Unido
Fernandez-Capita <i>et al</i>	PUBMED	2021	Estados Unidos
Lawler <i>et al</i>	PUBMED	2021	Estados Unidos
Lemos <i>et al</i>	PUBMED	2020	Brasil
Lopes <i>et al</i>	PUBMED	2021a	Brasil
Lopes <i>et al</i>	PUBMED	2021b	Brasil
Marcos-jubilar <i>et al</i>	PUBMED	2021	Alemanha
Marietta <i>et al</i>	World Wide Science	2020	Itália
Moricl <i>et al</i>	PUBMED	2021	Itália
Ramacciotti <i>et al</i>	PUBMED	2021	Brasil
Sadeghipour <i>et al</i>	PUBMED	2021	Irã
Sholzberg <i>et al</i>	World Wide Science	2021a	Canadá
Sholzberg <i>et al</i>	PUBMED	2021b	Reino Unido

Spyropoulos <i>et al</i>	PUBMED	2021	Estados Unidos
Vanassche <i>et al</i>	PUBMED	2020	Bélgica

Fonte: Dados de Pesquisa em Base de Dados, 2022.

O quadro 2 categoriza os artigos selecionados para a revisão sistemática de acordo com as evidências científicas de cada estudo. Foi realizado através da escala de classificação de *Jadad*, onde os trabalhos pontuam de 0-5, sendo considerados os artigos com pontuação menor igual a 3, alto risco de viés na pesquisa.

Dos 17 artigos selecionados, 64,7% (n=11) pontuaram 5 pontos e 6 artigos pontuaram 4 pontos. Nenhum dos artigos selecionados para a pesquisa possui alto risco de viés. Todos os estudos selecionados foram ensaios clínicos randomizados.

Quadro 2: Relação dos artigos e nível de evidência pela escala de *Jadad et al. (1996)*.

Autores	O estudo foi descrito como randomizado?	A randomização foi descrita e é adequada?	Houve comparações e resultados?	As comparações e resultados foram descritos adequadamente?	Foram descritas as perdas e exclusões?	Pontuação pelos critérios de <i>Jadad et al (1996)</i>
Bikdeli <i>et al 2021</i>	1	1	1	1	1	5
Connors <i>et al 2021</i>	1	1	1	1	1	5
Cools <i>et al 2022</i>	1	1	1	1	1	5
Fernandez-Capita <i>et al 2021</i>	1	1	1	1	0	4
Lawler <i>et al</i>	1	1	1	1	1	5
Lemos <i>et al 2020</i>	1	1	1	1	1	5
Lopes <i>et al(A) 2001</i>	1	1	1	1	1	5
Lopes <i>et al (B) 2021</i>	1	1	1	1	0	4
Marcos-jubilar <i>et al 2021</i>	1	1	1	1	1	5
Marietta <i>et al 2020</i>	1	1	1	1	0	4
Morici <i>et al 2021</i>	1	1	1	1	1	5
Ramacciotti <i>et al 2021</i>	1	1	1	1	1	5
Sadeghipour <i>et al 2021</i>	1	1	1	1	1	5

Sholzberg <i>et al (A) 2021</i>	1	1	1	1	0	4
Sholzberg <i>et al (B) 2021</i>	1	1	1	1	0	4
Spyropoulos <i>et al 2021</i>	1	1	1	1	1	5
Vanassche <i>et al 2020</i>	1	1	1	1	0	4

Fonte: Dados de Pesquisa em Base de Dados, 2022.

O quadro 3 mostra a relação dos medicamentos utilizados nos trabalhos e o número de pacientes randomizados em cada estudo. Observou-se que 64,7% das pesquisas foram realizadas com 300 pessoas ou mais, sendo a maior com 2.219 pessoas em que a medicação observada foi a heparina de baixo peso molecular e a tromboprolifaxia padrão.

Quanto a relação da medicação, dose e o tempo de uso da droga por cada paciente durante o estudo e seus respectivos resultados obtidos dessa randomização. Dos 17 estudos analisados, 82,3% (n=14) mostraram a ineficácia da dose terapêutica dos anticoagulantes em pacientes internados por covid-19 graves. Os resultados obtidos através dos ensaios clínicos também comprovaram o aumento das complicações e risco de morte advindas do uso das medicações nos desfechos primários.

**Quadro 3: Relação dos medicamentos utilizados em cada estudo e a quantidade de pacientes randomizados.**

Autores	Medicação utilizada	Pacientes	Dose	Tempo de uso	Resultados
Bikdeli <i>et al 2021</i>	Enoxaparina	562	1mh/kg/ dia x 40mg 1x dia	90 dias para desfecho primário	Resulta em um pior prognóstico
Connors <i>et al 2021</i>	Apixabana e aspirina	657	Apixabana: 2,5mg 12/12h ou 5mg 12/12h	45 dias	Piora do quadro clínico e elevação do risco de óbitos.
Cools <i>et al 2022</i>	Enoxaparina	219	Enoxaparina sc <100kg: 40mg 1x/dia >100kg: 40mg 12/12h	21 dias	Piora do quadro clínico e elevação do risco de óbitos.
Fernandez-Capita <i>et al 2021</i>	Enoxaparina	455	Dose terapêutica x profilátrica	Período de internação	Piora do quadro clínico e elevação do risco de óbitos.

Lawler <i>et al</i>	Enoxaparina e tromboprolifaxia	2.219	Anticoagulação em dose terapêutica não especificada	14 dias ou até recuperação	Aumento da probabilidade de sobrevida até alta hospitalar.
Lemos <i>et al</i> 2020	Enoxaparina e tromboprolifaxia	20	Dose de heparina de acordo com o clearance de creatinina	7-14 dias para desfecho primário	Melhora das trocas gasosas e diminuição da necessidade de ventilação-desfecho primário
Lopes <i>et al</i> (A) 2021	Rivaroxabana e enoxaparina	615	Rivaroxabana: 20mg ou 15mg/dia vo Enoxaparina: 1mg/kg 12/12h	30 dias	Piora do quadro clínico e elevação do risco de óbitos.
Lopes <i>et al</i> (B) 2021	Rivaroxabana	600	Rivaroxabana: 20mg 1x/dia versus dose profilática	30 dias para desfecho primário	Piora do quadro clínico e elevação do risco de óbitos.
Marcos-jubilar <i>et al</i> 2021	Bemiparina	65	Braço controle: 3.500ui/ 1x/dia. Braço experimental: 115.000ui/kg 1x/dia (ajustado ao peso)	10 dias	Piora do quadro clínico e elevação do risco de óbitos.
Marietta <i>et al</i> 2020	Enoxaparina	300	Alta dose: 70ui/kg 2x/dia. Dose padrão: 4000ui -dia	Até alta hospitalar	Piora do quadro clínico e elevação do risco de óbitos.
Moricl <i>et al</i> 2021	Enoxaparina	183	Enoxaparina 40mg sc versus enoxapaarina bid a 40mg	6 dias para enoxaparina sc 7 dias para enoxaparina bid a	Julgamento fraco com poucos eventos clínicos
Ramacciotti <i>et al</i> 2021	Rivaroxabana	320	Rivaroxabana: 10mg/kg dia	35 dias	Melhora risco de eventos trombóticos pós alta hospitalar.
Sadeghipour <i>et al</i> 2021	Enoxaparina	562	N=276: 1mg/kg dia N=286: 40mg ao dia	30 dias para desfecho primário	Piora do quadro clínico e elevação do risco de óbitos.
Sholzberg <i>et al</i> (A) 2021	Dalteparina, enoxaparina e tinzaparina	462	Dose terapêutica de hbpm não especificado)	Cinco primeiros dias de admissão	Piora do quadro clínico e elevação do risco de óbitos.
Sholzberg <i>et al</i> (B)2021	Enoxaparina e heparina não fracionada	465	Dose terapêutica x profilática não especificada	28 dias para desfecho primário	Piora do quadro clínico e elevação do risco de óbitos.
Spyropoulos <i>et al</i> 2021	Enoxaparina	253	1mg/kg – 12/12h (tgf =30) ou 0,5mg/kg –	Durante internação	Piora do quadro clínico e elevação do risco de óbitos.

			12/12h (tgf: 29-15)		
Vanassche <i>et al</i> 2020	Enoxaparina e tromboprofilaxia	200	Enoxaparina 50ui/kg 12/12h ou 75ui/kg 12/12h associado a tromboprofilaxia	0-melhora clínica ou alta viva	Resulta em um pior prognóstico

Fonte: Dados de Pesquisa em Base de Dados, 2022.

## DISCUSSÃO

Em detrimento das altas taxas de eventos tromboembólicos em pacientes infectados por covid-19, foram realizados ensaios clínicos randomizados na tentativa de esclarecer se a terapêutica com anticoagulantes em doses profiláticas poderia prevenir esses eventos. Foram utilizadas medicações como a Enoxaparina, Rivaroxabana e Apixabana, as quais demonstraram que em pacientes não críticos a terapia pode trazer algum benefício, diferentemente dos críticos, onde as doses altas das medicações são eficazes, além de aumentar os episódios de sangramentos importantes, não importantes e trombocitopenia grave.

Pacientes infectados por covid-19 apresentaram maiores chances de desenvolverem eventos trombóticos, como: infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo venoso (TEV), embolia pulmonar e outros eventos micro e macrovasculares. Isso decorre devido a uma lesão endotelial causada pelo vírus gerando uma reação imunológica que produz uma tempestade de citocinas inflamatórias para combater o microrganismo, gerando um estado de hipercoagulabilidade e facilitando os eventos cardiovasculares nos pacientes acometidos (COOLS *et al.*, 2022; FERNANDEZ-CAPITAN *et al.*, 2021; LOPES *et al.*, 2021a; LOPES *et al.*, 2021b).

Por se tratar de um evento trombo-inflamatório, o uso de anticoagulantes em doses terapêuticas como a heparina poderiam diminuir os desfechos negativos dos pacientes internados, melhorando a função endotelial, diminuindo a inflamação, os eventos trombóticos e, conseqüentemente, reduzindo as chances de morte (SHOLZBERG *et al.*, 2021).

Lawler *et al.* (2021) realizaram uma pesquisa com 2.219 pessoas internadas por covid-19 não críticas (não internados em leitos de UTI), onde foi comparada a dose padrão dos anticoagulantes com a dose terapêutica, na tentativa de reduzir os

desfechos negativos, como TEV e embolismo pulmonar. Foi realizada a dose padrão de heparina de baixo peso molecular em 1.048 pacientes e a dose terapêutica em 1.171 pessoas por 14 dias ou até a recuperação.

Aos desfechos primários foi analisada a sobrevivência dos indivíduos até a alta hospitalar sem a necessidade de suporte de órgãos onde foi observado uma porcentagem de 80,2% nos pacientes que fizeram a dose terapêutica, contra 76,4% nos que fizeram a dose padrão, um aumento de 3,8%, o que comprova a eficácia da terapêutica. Já nos desfechos secundários, observou-se que nos grupos que realizaram a terapêutica em doses maiores houve um maior sangramento em relação ao outro grupo, uma diferença de 1%. Ainda na avaliação secundária, apenas 8% dos pacientes apresentaram algum evento trombótico, 1,9% a menos quando comparado ao outro grupo (ATTACC, ACTIV-4A, AND REMAP-CAP INVESTIGATORS, 2021).

Um outro comparativo com 20 pacientes, realizado por Lemos *et al.* (2021) utilizou a Enoxaparina (baixo peso molecular) para avaliar os indivíduos, onde foram randomizados na proporção 1:1. 10 pacientes utilizaram a Enoxaparina subcutânea na dose terapêutica ajustada de acordo com o clearance de creatinina (CrCl) e a idade de cada um e 10 desses utilizaram a dose padrão. Aos que o CrCl estava alterando, foi substituído a HBPM para heparina não fracionada (HNF). Foi constatado melhora nas trocas gasosas e a diminuição da necessidade de ventilação mecânica nos pacientes que realizaram a Enoxaparina em doses terapêuticas.

Ramacciotti *et al.* (2021) avaliaram a profilaxia com Rivaroxabana para pacientes pós alta hospitalar para a continuidade da prevenção de eventos trombóticos naqueles pacientes que fizeram uso de heparina dose padrão durante período de internação. O comparativo foi realizado na proporção 1:1 em pacientes que não iriam ser medicados pós alta e aqueles que iam fazer o uso da rivaroxabana 10mg/dia por 35 dias. A conclusão da pesquisa resultou na redução de ventos trombóticos quando comparados aos pacientes que não fizeram uso da profilaxia pós alta hospitalar.

Já uma outra pesquisa, com 562 pacientes internados em leito de UTI comparou a dose de Enoxaparina profilática de dose intermediária de 1mg/kg, 01 vez ao dia com a dose de Enoxaparina de 40mg, 01 vez ao dia. Após analisar os desfechos primários após 90 dias de acompanhamento não foi observado diferenças quanto a redução de mortes ou eventos trombóticos nos pacientes em comparação. Além disso, registrou-se

sangramento fatal e trombocitopenia grave nos pacientes que realizaram a dose intermediária do anticoagulante (BIKDELI *et al.*, 2021).

Morici *et al.* (2021) compararam a dose de Enoxaparina 40mg 1x ao dia com a Enoxaparina 40mg, 02 vezes ao dia em 183 pacientes, sendo 92 pacientes tomando 01 vez ao dia e 91, 2 vezes ao dia. Após a conclusão, observou-se nos resultados de segurança: 2 eventos hemorrágicos maiores no grupo que realizou a dose 01 vez ao dia e 01 evento hemorrágico fatal no outro grupo, além de um sangramento menor. Após 30 dias, quando avaliado as mortes em geral, infartos agudos do miocárdio e acidente vascular cerebral, notou-se um valor de 2,4% a mais no grupo que tomava a medicação 02 vezes ao dia.

Outro estudo realizado com 253 pacientes buscou comparar a HBPM com heparinas doses intermediárias ou profiláticas padrão. A dose de cada medicação era ajustada de acordo com o clearance de creatinina de cada paciente. Após conclusão do estudo, observou-se que a anticoagulação seria ideal nos pacientes não críticos, onde ainda não há uma tromboinflamação instalada e que em pacientes críticos há sangramentos numericamente maiores quando administradas doses padrões (SPYROPOULOS *et al.*, 2021).

Sadeghipour *et al.* (2021) avaliaram a dose profilática (1mg/kg/dia) com a dose padrão (40mg/dia) em pacientes internados em unidade de terapia intensiva por um período de 30 dias. A randomização analisou 562 pacientes, distribuídos em dois grupos. A conclusão da pesquisa não resultou em diferença significativa na redução dos eventos cardiovasculares para quem fez ou não o uso da profilaxia na dose intermediária.

Além disso, uma análise realizada por Sadeghipour *et al.*, (2021) constataram que os pacientes que realizaram a dose profilática do anticoagulante apresentaram uma maior taxa de eventos hemorrágicos (1,1% a mais do que o outro grupo), observaram também um aumento comparativo de 2,6% em relação à sangramentos não importantes clinicamente e que quadros de trombocitopenia grave ocorreram apenas no grupo da dose profilática.

Outro ensaio clínico por Marcos-Jubilar *et al.* (2021) comparou doses padrões de anticoagulantes com doses mais altas no intuito de reduzir tempo de internação hospitalar, necessidade de ventilação mecânica e óbitos por covid-19. A conclusão da pesquisa resultou na indiferença desses desfechos para o grupo que realizou a dose

padrão e para o grupo que realizou a dose profilática. Ademais, notou-se maiores casos de sangramentos para o grupo profilático.

Em março de 2022, uma análise publicada no JAMA Network evidenciou os resultados comparativos dos pacientes críticos por covid-19 que realizaram a terapia antiplaquetária e os que não realizaram o protocolo. Ao concluir, observou-se que houve uma melhora na sobrevida dos pacientes que foram submetidos a terapia antiplaquetária. Entretanto, os casos de sangramentos nesses indivíduos foram bem maiores quando comparados aos que não receberam a medicação (BRADBURY, *et al.* 2022).

Após a utilização da escala de Jadad para avaliação dos estudos (JADAD *et al.*, 1996), 14 dos 17 artigos recrutados para a análise mostraram pouca ou nenhuma diferença dos pacientes que fizeram uso de anticoagulantes para os que não realizaram. Além disso, constou-se um número maior de sangramentos naqueles que tomara a dose maior dos medicamentos. Apenas 3 pesquisas validaram a terapêutica, entretanto, foram realizadas em pacientes não críticos, divergindo dos resultados esperados para a questão pico dessa revisão sistemática.

Ressalta-se, por fim, as limitações dessa revisão, as quais incluem a necessidade da produção de mais pesquisas contendo pacientes críticos internados por covid-19 em leito de unidade de terapia intensiva afim de avaliar a redução dos desfechos negativos, como: tempo de internação hospitalar, necessidade de ventilação mecânica e óbitos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observado nos estudos citados anteriormente que o uso da terapia anticoagulante em pacientes internados por covid-19 não críticos pode trazer alguma melhoria em relação aos eventos tromboembólicos, entretanto, a diminuição da necessidade de ventilação mecânica, do tempo de internação hospitalar e números de óbitos não se observam diferenças significativas quando comparadas com a dose padrão. Além disso, observou-se um maior número de sangramentos importantes nesses indivíduos.

Diante dos pacientes críticos, internados em leitos de unidade de terapia intensiva (UTI), as análises observadas enfatizam a ineficácia da terapêutica com altas



doses de anticoagulantes, onde referem mudanças insignificativas em relação as dosagens menores. Sangramentos importantes e trombocitopenia grave foram relatadas nesses enfermos. Todavia, há necessidade de mais ensaios clínicos em pacientes internados em UTI em grande escala para obtenção de resultados mais precisos.

## REFERÊNCIAS

ARRUDA, D. E. G.; MARTINS, D. D. S. ; SILVA, I. F. M. ; SOUSA, M. N. A. de . Prognóstico de pacientes com COVID-19 e doenças crônicas: uma revisão sistemática. **Comunicação Em Ciências da Saúde (IMPRESSO)**, v. 31, p. 1-1, 2020.

ATTACC, ACTIV-4A, AND REMAP-CAP INVESTIGATORS. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 9, p. 790-802, 2021.

BEZERRA, A. L. D.; RODRIGUES, E. J. F.; GOUVEIA, L. H. ; NOBREGA, A. R. O. ; SILVA, N. S. ; SOUSA, M. N. A. . Atuação de uma equipe multiprofissional em tempos de coronavírus. **Revista Interdisciplinar em Saúde**, v. 1, p. 1993-2008, 2020.

BIKDELI, Behnood. *et al.* COVID-19 e doença trombótica ou tromboembólica: implicações para prevenção, terapia antitrombótica e acompanhamento: revisão de última geração do JACC. **Jornal do colégio Americano de Cardiologia**, Estados Unidos, v.75, n.23, p. 2950-2973, 2020.

BIKDELI, Behnood *et al.* Intermediate-dose versus standard-dose prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: 90-day results from the INSPIRATION randomized trial. **Thrombosis and haemostasis**, v. 122, n. 01, p. 131-141, 2022.

CHARLOTTE, A. Bradbury *et al.* Effect of Antiplatelet Therapy on Survival and Organ Support–Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19. **JAMA NETWORK**, Estados Unidos, v.327, n.13, p. 1247-1259, o 2022.

CIOTTI, Marco. *et al.* A pandemia de COVID-19. **Revisões clínicas em ciências de laboratório clínico**. Roma, v. 57, n. 6, p. 365-388, 2020.

DEVREESE, Katrien M. J. Achados laboratoriais de coagulação relacionados ao COVID-19. **Sociedade Internacional de Hematologia Laboratorial**, Gante, v.43, n.1, p. 36-42, 2021.

CONNORS, Jean M. *et al.* Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19: the ACTIV-4B randomized clinical trial. **Jama**, v. 326, n. 17, p. 1703-1712, 2021.

COOLS, Frank *et al.* Thromboprophylactic low-molecular-weight heparin versus standard of care in unvaccinated, at-risk outpatients with COVID-19 (ETHIC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3b trial. **The Lancet Haematology**, v. 9, n. 8, p. e594-e604, 2022.

DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, v.32, n.3, p. 227-235, 2019.

FERNANDEZ-CAPITAN, Carmen *et al.* Presenting characteristics, treatment patterns, and outcomes among patients with venous thromboembolism during hospitalization for COVID-19. In: **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**. Thieme Medical Publishers, Inc., 2021. p. 351-361.



FILHO, Carlos Rodrigues *et al.* Avaliação da qualidade de estudos clínicos e seu impacto nas metanálises. **Revista Saúde Pública**, Brasil, v.9, n.6, p.865-873, 2005.

HELMS, Julie *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. **Intensive Care MED**, Estraburgo, v. 46, p. 1089-1098, 2020.

JADAD, Alejandro *et al.* Assessing the Quality os Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? **Elsevier Science**, Nova Iorque, v.17, p. 1-12, 1996.

LEMONS, Anna Cristina Bertoldi *et al.* Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). **Thrombosis research**, v. 196, p. 359-366, 2020.

LOPES, Renato D. *et al.* Randomized clinical trial to evaluate a routine full anticoagulation strategy in patients with coronavirus infection (SARS-CoV2) admitted to hospital: rationale and design of the action (AntiCoagulaTlon cOroNavirus)–coalition IV trial. **American Heart Journal**, v. 238, p. 1-11, 2021.

LOPES, Renato D. *et al.* Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10291, p. 2253-2263, 2021.

MARCOS-JUBILAR, María *et al.* Therapeutic versus prophylactic bempiparin in hospitalized patients with nonsevere COVID-19 pneumonia (BEMICOP study): an open-label, multicenter, randomized, controlled trial. **Thrombosis and haemostasis**, v. 122, n. 02, p. 295-299, 2022.

MARIETTA, Marco *et al.* Randomised controlled trial comparing efficacy and safety of high versus low Low-Molecular Weight Heparin dosages in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia and coagulopathy not requiring invasive mechanical ventilation (COVID-19 HD): a structured summary of a study protocol. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 1-5, 2020.

MAZLOOMZADEH, Saeideh *et al.* Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 16, p. 1620-1630, 2021.

MORICI, Nuccia *et al.* Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. **European journal of clinical investigation**, v. 52, n. 5, p. e13735, 2022.

RAMACCIOTTI, Eduardo *et al.* Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. **The Lancet**, v. 399, n. 10319, p. 50-59, 2022.

RIBES, Agnes *et al.* Thomboembolic events and covid-19. **Advances in biological regulation**, França, v.77, p. 100735, 2020.

SHOLZBERG, Michelle *et al.* Coagulopathy of hospitalised COVID-19: A Pragmatic Randomised Controlled Trial of Therapeutic Anticoagulation versus Standard Care as a Rapid Response to the COVID-19 Pandemic (RAPID COVID COAG–RAPID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, v. 22, n. 1, p. 1-4, 2021.

SHOLZBERG, Michelle *et al.* Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. **bmj**, v. 375, 2021.

SPYROPOULOS, Alex C. *et al.* Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. **JAMA internal medicine**, v. 181, n. 12, p. 1612-1620, 2021.



TOSHIKI, Iba. *et al.* Coagulopatia da doença de coronavírus 2019. **Medicina de Cuidados Intensivos**, v.48, n.9, p. 1358-1364, 2020.

VANASSCHE, Thomas *et al.* A randomized, open-label, adaptive, proof-of-concept clinical trial of modulation of host thromboinflammatory response in patients with COVID-19: the DAWn-Antico study. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 1-14, 2020.

VARGA, Zsuzsanna. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **The Lancet**, Estados Unidos, v.395, n. 10234, p. 1417-1418, 2020.