

Índice de mortalidade por Covid-19 nos pacientes em uso crônico de anticoagulantes orais em um hospital escola do oeste do Paraná

Mortality rate by Covid-19 in patients on chronic use of oral anticoagulants at a teaching hospital in western Paraná

Recebido: 12/05/2023 | Revisado: 15/05/2023 | Aceitado: 15/05/2023 | Publicado: 20/05/2023

Karen Nataly Cemin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5850-9473>
Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Brasil
E-mail: karen_natalyce@hotmail.com

Jeferson Freitas Toregeani

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8795-4362>
Instituto Vascular, Brasil
E-mail: jeferson@institutovascular.com.br

Resumo

Fundamentos: A COVID-19 é uma doença infecciosa capaz de estimular um efeito pró-coagulativo generalizado no organismo humano. **Objetivos:** Avaliar o índice de mortalidade por COVID-19 nos pacientes em uso crônico de anticoagulantes orais internados em um hospital escola do oeste do Paraná. **Métodos:** Foram analisados retrospectivamente 220 prontuários de pacientes internados por COVID-19, de janeiro a outubro de 2021. Posteriormente, foram avaliados comparativamente os pacientes em uso crônico de anticoagulantes orais, os que não utilizavam anticoagulantes, os que iniciaram a anticoagulação oral após a infecção pela COVID-19 e aqueles em uso contínuo de antiagregantes plaquetários. **Resultados:** Dos 220 pacientes avaliados, 10 utilizavam anticoagulantes cronicamente antes da COVID-19 (70±15 anos; 8±4 dias de internamento) e, quando comparados aos 196 pacientes que negaram o uso de anticoagulantes (57±16 anos; 10±8 dias de internamento), o grupo anticoagulado apresentou taxa de mortalidade superior (p=0,046) e idade mais avançada (p=0,02). Ainda, quando comparados aos 17 pacientes que utilizavam antiagregantes plaquetários continuamente antes da COVID-19 (72±9 anos; 13±9 dias de internamento), o grupo não anticoagulado apresentou taxa de óbito (p=0,018) e idade (p<0,001) inferiores. Os 14 pacientes que iniciaram a anticoagulação oral durante a COVID-19 (51±15 anos; 14±14 dias de internamento) apresentaram idade inferior quando comparados ao grupo em anticoagulação crônica (p=0,009) e ao grupo em uso contínuo de antiagregantes plaquetários (p<0,001), com taxas de óbito semelhantes entre os três grupos. **Conclusão:** O estudo observou que o uso contínuo de anticoagulantes orais antes da infecção pela COVID-19 não representou um fator protetor na mortalidade pela doença.

Palavras-chave: Anticoagulantes; Coagulação; Intravascular; Disseminada; Coronavírus; COVID-19; SARS-CoV-2.

Abstract

Fundamentals: COVID-19 is an infectious disease capable of stimulating a generalized procoagulative effect in the human body. **Objectives:** Evaluate the mortality rate from COVID-19 in patients on chronic use of oral anticoagulants admitted to a teaching hospital in western Paraná. **Methods:** We analyzed, retrospectively, 220 medical records of patients admitted for COVID-19, from January to October 2021. Then, we interpret the data comparatively, from the patients on chronic use of oral anticoagulants, those who did not use anticoagulants, those who started oral anticoagulation during the COVID-19 infection and those on continuous use of antiplatelet agent. **Results:** Of the 220 patients evaluated, 10 used anticoagulants chronically before COVID-19 (70±15 years old; 8±4 in-hospital stay) and, when compared with 196 patients who denied the use of anticoagulants (57±16 years old; 10±8 in-hospital stay), the anticoagulated group presented higher mortality (p=0.046) and was older (p=0.02). Likewise, when compared to the 17 patients who used continuous antiplatelet agents (72±9 years old; 13±9 in-hospital stay), the non anticoagulated group was younger (p<0.001) and presented a lower death rate (p=0.018). The 14 patients who started oral anticoagulation at the beginning of COVID-19 (51±15 years old; 14±14 in-hospital stay) were younger when compared to the group on chronic anticoagulation (p=0.009) and to the patients on continuous use of antiplatelet drugs (p<0.001), with similar death rates between these three groups. **Conclusion:** The study observed that continued use of oral anticoagulants prior to COVID-19 infection did not represent a protective factor in the mortality from the disease.

Keywords: Anticoagulants; Disseminated; Intravascular; Coagulation; Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2.

1. Introdução

A COVID-19, uma doença zoonótica que atingiu proporções pandêmicas em 2020, é causada pelo novo coronavírus nomeado SARS-CoV-2. O contágio pelo vírus ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias e aerossóis que podem permanecer viáveis no ar e com potencial para infecção por cerca de 3 horas (SALIAN et al, 2021).

A infecção pode desencadear uma hiper resposta imunológica, com ativação do Sistema Complemento e indução de dano endotelial generalizado. Uma das complicações mais relevantes da doença é a coagulopatia generalizada, com desenvolvimento de microangiopatia sistêmica e tromboembolismo, culminando em danos vasculares sistêmicos, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e falência de órgãos vitais, como rins e coração (SALIAN et al, 2021; SCHUTGENS, 2020). Dessa maneira, todos os pacientes hospitalizados devem receber a prevenção farmacológica para eventos trombóticos, com exceção apenas da presença de contraindicações específicas (MOUSAVIZADEH, GHASEMI, 2020).

A coagulopatia é resultado da associação de coagulação intravascular disseminada (CIVD) de baixo grau com microangiopatia trombótica pulmonar localizada. Independentemente da causa da coagulopatia, o tratamento da condição adjacente se faz primordial (SALIAN et al, 2021; MORENO et al., 2021).

O SARS-CoV-2 não possui fatores intrínsecos para desencadear efeitos trombogênicos e observa-se que a hiper-resposta imunológica do hospedeiro é a responsável pela lesão endotelial generalizada, pelo estado pró-inflamatório e pela microangiopatia sistêmica (PERICO et al., 2021; WOOL, MILLER, 2021; EVANS et al., 2020). A ativação do sistema complemento, a presença de células pró-inflamatórias, a tempestade de citocinas e a presença de quimiocinas geram lesão do leito vascular com exposição da membrana basal trombogênica e geração de um ciclo vicioso de coagulação e trombose (PERICO et al., 2021).

Ademais, tem-se uma redução das vias anticoagulantes naturais, como antitrombina III, inibidor de fator tecidual e Proteína C5,6. Embora desfechos trombóticos sejam comuns nos pacientes complicados, sangramentos são eventos raros e que ocorrem, geralmente, em pacientes extremamente críticos (SALIAN et al, 2021; GAO et al., 2021).

Na COVID-19, são observados acometimentos trombóticos arteriais, como acidentes vasculares cerebrais e isquemia de membros, e eventos trombogênicos venosos e microvasculares (WOOL, MILLER, 2021). O SARS-CoV-2 parece aumentar o risco de tromboembolismos quando comparado a outros vírus respiratórios. Complicações tromboembólicas estão associadas à quadros graves da doença e podem afetar diversos órgãos causando embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, isquemia cerebral, renal, hepática e intestinal (GAO et al., 2021).

Inicialmente, a coagulopatia pela COVID-19 gera elevação nos níveis de dímero-D e de produtos de degradação da fibrina. O aumento no dímero-D é um fator prognóstico para esses pacientes, sendo preditivo de mortalidade pela doença (HADID et al., 2021; ANDERSON et al., 2020; GAVRIATOPOULOU et al., 2021). Ademais, observa-se prolongamento no tempo de protrombina (TP) e no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), associadas à elevação no fator VII da coagulação e do fator de von Willebrand (GAO et al., 2021; HADID et al., 2021).

O mecanismo de coagulopatia envolve também a ativação plaquetária e o aumento de megacariócitos na microvasculatura pulmonar. No entanto, ainda restam dúvidas se o uso de terapia antiplaquetária associada ao anticoagulante resultaria em benefício adicional na COVID-19 (HADID et al., 2021). Ademais, uma vez que a maioria das evidências quanto ao uso de anticoagulantes na COVID-19 avalia o desfecho do paciente tratado em ambiente hospitalar, ainda não está claro se o uso crônico da medicação teria algum benefício no prognóstico da doença (RIVERA-CARAVACA et al., 2021).

Os novos anticoagulantes orais (NOACs), atualmente chamados de anticoagulantes orais diretos (DOACs), têm apresentado diversos benefícios para o tratamento de pacientes que requerem terapia anticoagulante. São, atualmente, a primeira-linha de cuidado para prevenção de acidentes vasculares cerebrais e embolização sistêmica por fibrilação atrial (FA) de etiologia não valvar, além do tratamento de eventos tromboembólicos venosos (CONNORS, 2018).

Os DOACs são considerados medicações seguras, apresentam meia-vida relativamente curta (cerca de 12 horas), ampla janela terapêutica e menor interação com alimentos e outros medicamentos (CONNORS, 2018; BARNES, MOULAND, 2018). São utilizados no tratamento da fibrilação atrial, com o objetivo de prevenir acidentes vasculares encefálicos isquêmicos, e também na profilaxia para eventos tromboembólicos venosos. Além disso, quando comparados aos antagonistas da vitamina K, apresentam eficácia semelhante, facilidade de uso e menor risco de sangramento (ASLAN et al., 2021).

Os DOACs inibidores diretos da trombina (dabigatrana) ligam-se diretamente ao sítio ativo da trombina, bloqueando tanto a enzima livre no sangue, quanto aquela ligada à fibrina. Já os DOACs inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e endoxabana), ligam-se diretamente ao sítio ativo do fator Xa, sem a necessidade de um cofator, bloqueando a atividade do fator da coagulação (BRANDÃO et al., 2018).

Em razão de sua metabolização pela via da glicoproteína P e/ou citocromo P450 (CYP), os DOACs podem interagir com outras drogas (antivirais, anti-hipertensivos, broncodilatadores e imunossupressores), gerando alteração no perfil farmacocinético e farmacodinâmico do anticoagulante. Essa interação pode resultar em redução do efeito antitrombótico e aumento do risco de sangramentos. Dado esse fato, nos pacientes admitidos em hospitais por COVID-19 que são candidatos à terapia antiviral, é aconselhável a substituição dos DOACs pela heparina não fracionada (HNF) intravenosa ou pela heparina de baixo peso molecular (HBPM) de uso subcutâneo (SCHUTGENS, 2020; ALY et al., 2021).

Dado o exposto, o presente estudo tem por objetivo avaliar a implicação do uso de anticoagulantes orais de forma contínua antes da infecção pela COVID-19 nas complicações intra-hospitalares e na mortalidade dos pacientes infectados.

2. Metodologia

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, quantitativo e exploratório. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, sob CAAE 54238221.2.0000.5219 e Parecer Consubstanciado de número 5.239.806. Em seguida, foram avaliados os livros de registros da UTI e os prontuários eletrônicos de um hospital escola do oeste do Paraná.

A seleção dos pacientes abrangeu pessoas de ambos os sexos, acima de 18 anos, independente de raça, etnia e escolaridade, que obtiveram resultado positivo em testes laboratoriais para a COVID-19 e estiveram internados pela doença na UTI entre os meses de janeiro e outubro de 2021. Foram excluídos da pesquisa de prontuários os pacientes que estiveram internados na UTI por outras comorbidades e os pacientes internados por COVID-19 fora do período estipulado.

A coleta de dados ocorreu em abril de 2022 utilizando livros de registros da UTI e prontuários arquivados no sistema de dados do hospital. Inicialmente, foram avaliados 225 prontuários, correspondentes a todos os pacientes internados por suspeita COVID-19 no período em questão. Foram excluídos os pacientes que obtiveram resultado negativo no teste RT-PCR de detecção do SARS-CoV-2. Restaram então 220 prontuários, avaliados desde a consulta no pronto-socorro, até a admissão na UTI e o desfecho. As informações foram compiladas em planilhas, indicando idade, sexo, doenças de base, tempo de internação, complicações durante o internamento e o desfecho.

Foram realizadas análises estatísticas quanto à taxa de óbitos geral de todos os pacientes, dos pacientes que não utilizaram anticoagulantes, dos pacientes em uso crônico de anticoagulantes e daqueles que iniciaram a medicação em domicílio após o contágio da COVID-19. Além disso, também foi possível avaliar uma pequena amostra de pacientes em uso contínuo de antiagregantes plaquetários. O programa IBM SPSS Statistics versão 21.0 foi utilizado para a análise estatística dos dados. Variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e comparadas por meio do teste qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher. Variáveis contínuas foram comparadas por meio do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney e Teste t de Student. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente relevantes.

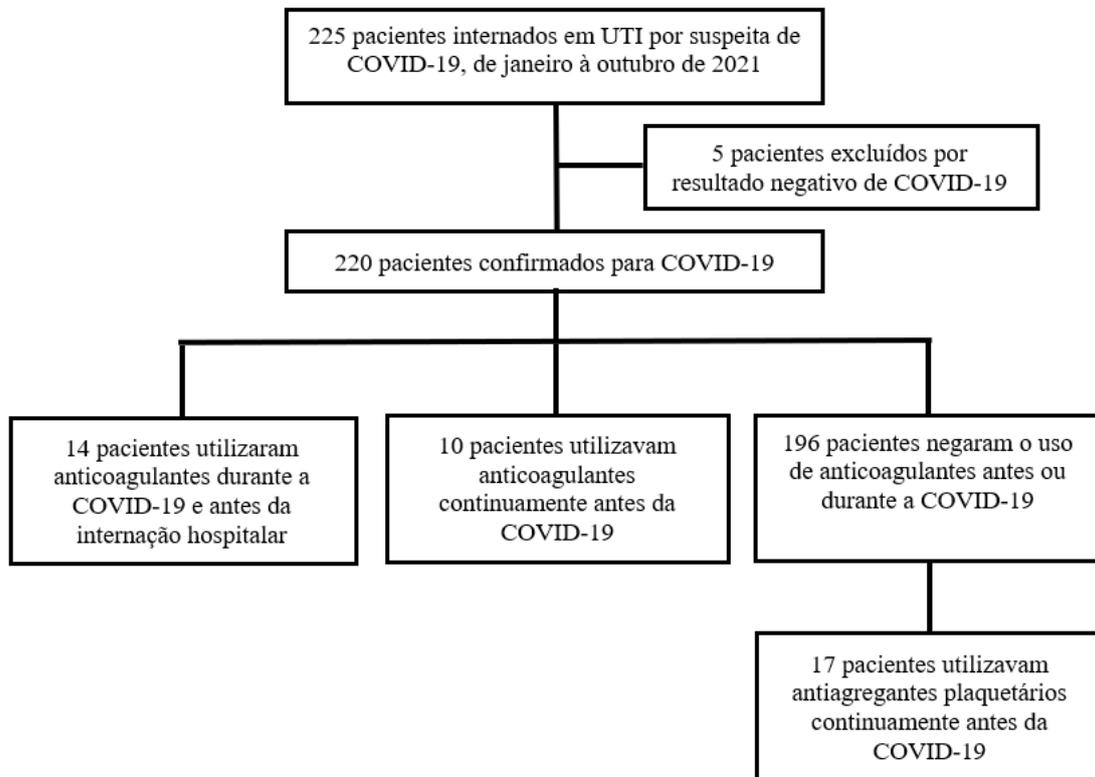
Em seguida, foram realizadas pesquisas nas plataformas PubMed, Scielo e Google Acadêmico com o objetivo de

adquirir maiores informações acerca do assunto em pesquisa.

3. Resultados

De janeiro a outubro de 2021, a unidade de terapia intensiva de um hospital escola do oeste do Paraná recebeu 220 pacientes internados por COVID-19. Avaliados todos os prontuários, constatou-se que a idade média desses pacientes era de 58 (42-74) anos, havendo predomínio de pacientes do sexo masculino (68,6%). O tempo de internamento dos pacientes foi de 10 (2-18) dias em média. Ocorreram 125 óbitos (56,8%), novamente com predominância do sexo masculino (72,0%) (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do estudo.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Foi observado que 196 dos 220 pacientes (89,0%) negaram o uso de anticoagulantes antes ou durante a COVID-19. Destes, 135 eram do sexo masculino (68,8%) e a idade média dos pacientes era de 57 (51-73) anos. Destes 196 avaliados, 108 foram à óbito (55,1%) após 10 (2-18) dias de internamento, em média, sendo 77 óbitos de pacientes do sexo masculino (71,2%).

Foi observado que 17 dos 196 pacientes que negaram o uso de anticoagulantes (8,6%), utilizavam antiagregantes plaquetários de forma contínua antes da COVID-19. Ácido acetilsalicílico estava sendo utilizado por todos os 17 pacientes, sendo que 3 deles o associavam ao clopidogrel. Destes 17 pacientes, 12 eram do sexo masculino (70,5%), apresentavam 72 (63-81) anos, em média, e permaneceram em média 13 (4-22) dias na UTI. Todos os pacientes apresentavam doenças de base registradas em prontuário, sendo hipertensão arterial sistêmica a doença mais observada, relatada em 15 dos 17 prontuários. Doença arterial coronariana (DAC), histórico de trombose venosa profunda (TVP) ou acidente vascular encefálico (AVE), diabetes mellitus (DM) e dislipidemia também foram observados nesse grupo. Foram a óbito 14 dos 17 pacientes (82,3%), sendo 11 do sexo masculino (78,5%).

Observou-se que 10 dos 24 pacientes (41,6%) que afirmaram ter utilizado anticoagulantes, o faziam de modo crônico, sendo 8 pacientes do sexo masculino (80,0%), com idade média de 70 (55-85) anos. Destes 10 pacientes, todos apresentavam doenças de base, sendo ao menos uma delas fibrilação atrial ou evento tromboembólico prévio, justificando o uso contínuo da medicação. Hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca (IC), DM e dislipidemia também foram observadas, assim como outras patologias, mas em menor quantidade prontuários.

Injúria renal aguda (IRA) foi a complicação mais comum durante o período de internação pela COVID-19, acometendo 6 dos 10 pacientes que relataram uso crônico de anticoagulantes. Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e choque foram complicações descritas em 5 e 4 prontuários, respectivamente. O tempo médio de internamento foi 8 (4-12) dias e foram à óbito 9 pacientes (90,0%), sendo 7 do sexo masculino (77,7%).

Notou-se que 14 pacientes relataram ter iniciado o uso de anticoagulantes nos primeiros sintomas de COVID-19 ou após diagnosticada a doença, por conta própria ou prescritos por um médico, antes do internamento no hospital. Destes, 8 pacientes eram do sexo masculino (57,1%), com idade média de 51 (36-66) anos. Destes, 10 pacientes relataram ter alguma doença de base, como HAS, obesidade e/ou DM II e o restante negou qualquer comorbidade. O tempo médio de internação desses foi de 14 (1-28) dias e 8 pacientes foram à óbito (57,1%), sendo 6 do sexo masculino (75,0%).

Ao verificar as hipóteses comparativas quanto ao tempo de internação entre os grupos estudados, os resultados obtidos indicaram semelhança entre os pacientes que utilizavam anticoagulantes de forma crônica e aqueles em uso contínuo de antiagregantes plaquetários ($p=0,481$) (Tabela 1). Da mesma forma, houve semelhança entre o tempo de internação dos pacientes que iniciaram o uso de anticoagulantes durante a COVID-19 e que negaram o uso da medicação ($p=0,466$) (Tabela 2), assim como quando comparados aos pacientes em uso contínuo de antiagregantes plaquetários ($p=0,874$). Do mesmo modo, houve semelhança entre os tempos de internação dos pacientes que negaram o uso das medicações e daqueles em uso de antiagregantes plaquetários de forma contínua ($p=0,152$).

Tabela 1 - Comparativo entre os grupos de pacientes em anticoagulação crônica e aqueles em uso contínuo de antiagregantes plaquetários.

Perfil dos pacientes	Em uso crônico de anticoagulantes antes da COVID-19 n=10	Em uso contínuo de antiagregantes plaquetários antes da COVID-19 n=17	Valor de p
Idade média em anos (DP)	70 (55-85)	72 (63-81)	0,9
Média dos dias em UTI (DP)	8 (4-12)	13 (4-22)	0,481
Óbitos (%)	9 (90)	14 (82,3)	1

Legenda: DP desvio padrão. Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 2 - Comparativo entre os grupos de pacientes que iniciaram o anticoagulante durante a COVID-19 e aqueles que negaram o uso da medicação.

Perfil dos pacientes	Início do anticoagulante durante a COVID-19 n=14	Não utilizavam anticoagulantes n=196	Valor de p
Idade média em anos (DP)	51 (36-66)	57 (51-73)	0,119
Média dos dias em UTI (DP)	14 (1-28)	10 (2-18)	0,466
Óbitos (%)	8 (57,1)	108 (55,1)	0,882

Legenda: DP desvio padrão. Fonte: Elaborado pelos autores.

Além disso, foi observado que a taxa de óbitos entre os pacientes que iniciaram o anticoagulante durante a COVID-19, antes da internação hospitalar, se mostrou estatisticamente semelhante à dos pacientes que negaram o uso da medicação ($p=0,882$), assim como a idade entre esses grupos ($p=0,119$). Já quando comparados aos pacientes em uso contínuo de antiagregantes plaquetários, os pacientes que iniciaram a anticoagulação durante a COVID-19 apresentaram idades inferiores ($p<0,001$), com taxas de óbito semelhantes ($p=0,233$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparativo entre os grupos de pacientes que iniciaram o anticoagulante durante a COVID-19 e aqueles em uso contínuo de antiagregantes plaquetários.

Perfil dos pacientes	Início do anticoagulante durante a COVID-19 n=14	Em uso contínuo de antiagregantes plaquetários antes da COVID-19 n=17	Valor de p
Idade média em anos (DP)	51 (36-66)	72 (63-81)	<0,001
Média dos dias em UTI (DP)	14 (1-28)	13 (4-22)	0,874
Óbitos (%)	8 (57,1)	14 (82,3)	0,233

Legenda: DP desvio padrão. Fonte: Elaborado pelos autores.

4. Discussão

No estudo realizado com 220 pacientes internados por COVID-19 em uma unidade de terapia intensiva, os resultados indicam que aqueles que faziam uso crônico de anticoagulantes orais apresentaram maior risco de mortalidade quando comparados aos pacientes que não utilizavam a medicação ($p=0,046$).

Um estudo de coorte realizado na Suécia mostrou que o uso contínuo de DOAC não esteve associado à redução nas taxas de admissão hospitalar por COVID-19, internamento em UTI ou óbitos pela doença (FLAM et al., 2021). O estudo conduzido por Rivera-Caravaca et al, realizado com uma coorte de pacientes em terapia crônica com anticoagulantes, mostrou que o uso da medicação antes da COVID-19 não gerou melhores resultados na clínica do paciente ou nas taxas de hospitalização em 30 dias (RIVERA-CARAVACA et al., 2021). O estudo de Aslan et al, realizado com cerca de 1700 pacientes mostrou que o uso contínuo de DOAC antes da hospitalização não apresentou efeito protetor da mortalidade intra-hospitalar e na necessidade de cuidados intensivos na COVID-19 (ASLAN et al., 2021).

Contrário à isso, um estudo retrospectivo italiano avaliou pacientes acima de 65 anos, com fibrilação atrial e diagnóstico de COVID-19, comparando os que estavam em anticoagulação crônica àqueles não anticoagulados e constatou que a taxa de mortalidade foi maior entre os pacientes não anticoagulados (DENAS et al., 2021). O estudo de coorte de Rossi et al, realizado com 70 pacientes, observou que o uso crônico de DOACs esteve associado a menores taxas de mortalidade nos pacientes com doença cardíaca crônica e COVID-19 (ROSSI et al., 2020). Além disso, um estudo de coorte alemão mostrou que o uso de DOACs ou antagonistas da vitamina K antes da COVID-19, sem associação com antiagregantes plaquetários, esteve associado à melhores desfechos clínicos, como menor mortalidade e necessidade de ventilação invasiva ou não invasiva (FROHLICH et al., 2021).

No estudo realizado, observou-se que os pacientes em uso crônico de anticoagulantes orais apresentaram idades superiores àqueles que não utilizavam a medicação ($p=0,02$) (Tabela 4). Estudos prévios observaram que a idade avançada é o fator de maior influência na mortalidade pela COVID-19, visto que esses pacientes geralmente são sedentários, apresentam doenças crônicas, menor resposta do sistema imune e maior probabilidade para interações entre as diversas drogas utilizadas. Esses fatores, associados à internação em UTI, parecem aumentar a incidência de trombozes venosas e arteriais (ASLAN et al., 2021).

Tabela 4 - Comparativo entre os grupos de pacientes em anticoagulação crônica e aqueles que negaram o uso da medicação.

Perfil dos pacientes	Em uso crônico de anticoagulantes antes da COVID-19 n=10	Não utilizavam anticoagulantes n=196	Valor de p
Idade média em anos (DP)	70 (55-85)	57 (51-73)	0,02
Média dos dias em UTI (DP)	8 (4-12)	10 (2-18)	0,875
Óbitos (%)	9 (90)	108 (55,1)	0,046

Legenda: DP desvio padrão. Fonte: Elaborado pelos autores.

Embora fossem mais jovens ($p=0,009$) e não apresentassem as mesmas comorbidades do grupo em anticoagulação crônica, como FA e TVP, os pacientes avaliados no presente estudo que iniciaram o uso de anticoagulantes nos primeiros sintomas da COVID-19 apresentaram tempo de internamento ($p=0,814$) e taxa de óbito ($p=0,172$) estatisticamente semelhantes aos pacientes anticoagulados de forma crônica (Tabela 5).

Tabela 5 - Comparativo entre os grupos de pacientes em anticoagulação crônica e aqueles que iniciaram o anticoagulante durante a COVID-19.

Perfil dos pacientes	Em uso crônico de anticoagulantes antes da COVID-19 n=10	Início do anticoagulante durante a COVID-19 n=14	Valor de p
Idade média em anos (DP)	70 (55-85)	51 (36-66)	0,009
Média dos dias em UTI (DP)	8 (4-12)	14 (1-28)	0,814
Óbitos (%)	9 (90)	8 (57,1)	0,172

Legenda: DP desvio padrão. Fonte: Elaborado pelos autores.

Um estudo realizado na Holanda mostrou que o uso de anticoagulantes orais diretos prévio à COVID-19 está associado a melhor sobrevida quando comparado a pacientes não anticoagulados. Esse fato pode ser justificado pela redução nos eventos tromboembólicos, assim como pela inibição da trombina e do fator X ativado na cascata de coagulação (BUENEN et al., 2021). O estudo observacional conduzido por Rentsch et al, que comparou pacientes não anticoagulados com pacientes que utilizaram anticoagulação profilática 30 dias antes do internamento por COVID-19 em uma unidade hospitalar, mostrou uma redução no risco de mortalidade no grupo anticoagulado, sem qualquer aumento no risco de hemorragias graves (RENTSH et al, 2021).

No estudo realizado, os pacientes em uso contínuo de antiagregantes plaquetários antes da COVID-19, não associado ao anticoagulante, apresentaram idade ($p<0,001$) e taxa de óbito ($p=0,018$) superiores ao grupo de pacientes que negou o uso das medicações (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparativo entre os grupos de pacientes em uso contínuo de antiagregantes plaquetários e aqueles que negaram o uso da medicação.

Perfil dos pacientes	Em uso contínuo de antiagregantes plaquetários antes da COVID-19 n=17	Não utilizavam anticoagulantes n=196	Valor de p
Idade média em anos (DP)	72 (63-81)	57 (51-73)	<0,001
Média dos dias em UTI (DP)	13 (4-22)	10 (2-18)	0,152
Óbitos (%)	14 (82,3)	108 (55,1)	0,018

Legenda: DP desvio padrão. Fonte: Elaborado pelos autores.

Ademais, a taxa de mortalidade dos pacientes em uso de antiagregantes plaquetários foi semelhante ao grupo em anticoagulação crônica ($p=1$). Isso poderia ser justificado pelo fato de aqueles apresentarem comorbidades que aumentam o risco para eventos tromboembólicos, assim como os pacientes em uso crônico de anticoagulantes. Além disso, a idade dos pacientes foi similar entre esses grupos ($p=0,9$).

Um estudo de coorte retrospectivo mostrou que o uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários, pelo menos 90 dias antes do diagnóstico da COVID-19, não resultou em redução na taxa de mortalidade, hospitalizações, eventos tromboembólicos ou permanência na UTI. Além disso, associou a idade avançada e o sexo masculino a piores resultados (HO et al., 2021). O estudo multicêntrico de Russo et al mostrou que o uso de terapia antitrombótica pré-admissão hospitalar, com anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários, não resultou em efeito protetivo para as formas graves da COVID-19 ou redução na mortalidade quando comparado aos pacientes que não utilizaram a medicação (RUSSO et al., 2020).

5. Conclusão

No presente estudo, fora observado que o uso contínuo de anticoagulantes orais antes da internação hospitalar por COVID-19 não apresentou efeito protetor na mortalidade pela doença. Da mesma forma, o uso de anticoagulantes orais no início da COVID-19 não apresentou risco de mortalidade significativamente diferente dos pacientes não anticoagulados. Além disso, ficou evidenciado que o uso contínuo de antiagregantes plaquetários não esteve associado a um menor risco de morte pela COVID-19.

Por se tratar de um estudo observacional esse apresenta limitações que podem interferir nos resultados obtidos, assim como o pequeno número de pacientes em uso crônico de anticoagulantes que estiveram internados na unidade de terapia intensiva no período estipulado. Em vista do exposto, se fazem necessários mais estudos sobre o tema, preferencialmente randomizados e controlados com amostras que contenham número maior de pacientes.

Referências

- ALY, R. et al. The use of direct acting oral anticoagulants in patients with COVID-19 infection. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11(2):184-186. Published 2021 Mar 23. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1867295>.
- ANDERSON, E.L. et al. Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health. *Risk Anal*. 2020, may; 40: 902-907. <https://doi.org/10.1111/risa.13500>.
- ASLAN, B. et al. The effect of chronic DOAC treatment on clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19. *Int J Clin Pract*. 2021;75(9):e14467. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14467>.
- BARNES, G.D.; MOULAND, E. Peri-Procedural Management of Oral Anticoagulants in the DOAC Era. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018, apr; 60: 600-606. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.03.002>.
- BRANDÃO, G.M.S. et al. Anticoagulantes orais diretos para o tratamento da trombose venosa profunda: revisão de revisões sistemáticas. *Jornal Vasculiar Brasileiro [online]*. 2018, v. 17, n. 4, pp. 310-317. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.005518>.
- BUENEN, A.G. et al. Prior use of anticoagulation is associated with a better survival in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(4):1207-1211. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02486-4>.
- CONNORS, J.M. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood*. 2018, nov, 08; 132: 2009-1015. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-791541>.
- DENAS, G. et al. Reduction in all-cause mortality in COVID-19 patients on chronic oral anticoagulation: A population-based propensity score matched study. *Int J Cardiol*. 2021; 329:266-269. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.12.024>.
- EVANS, P.C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177-2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>.
- FLAM, B. et al. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J Intern Med*. 2021;289(3):411-419. <https://doi.org/10.1111/joim.13205>.
- FRÖHLICH, G.M. et al. Impact of oral anticoagulation on clinical outcomes of COVID-19: a nationwide cohort study of hospitalized patients in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(7):1041-1050. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01783-x>.
- GAO, Y.D. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>.

- GAVRIATOPOULOU, M. et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med.* 2021, may; 21: 167-179. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00671-y>.
- HADID, T.; KAFRI, Z.; AL-KATIB, A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev.* 2021; 47:100761. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100761>.
- HO, G. et al. Association of chronic anticoagulant and antiplatelet use on disease severity in SARS-COV-2 infected patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(2):476-481. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02383-w>.
- MORENO, G. et al. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva.* 2021, feb; 45: 42-55. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.006>.
- MOUSAVIZADEH, L.; GHASEMI, S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Microbiol Immunol Infect.* 2020, apr; 54: 159-163. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>.
- PERICO, L. et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021, jan; 17: 46-64. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>.
- RENTSCH, C.T. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ.* 2021;372:n311. Published 2021 Feb 11. <https://doi.org/10.1136/bmj.n311>.
- RIVERA-CARAVACA, J.M. et al. Direct-acting oral anticoagulants use prior to COVID-19 diagnosis and associations with 30-day clinical outcomes. *Thromb Res.* 2021; 205:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.06.014>.
- ROSSI, R. et al. Protective role of chronic treatment with direct oral anticoagulants in elderly patients affected by interstitial pneumonia in COVID-19 era. *Eur J Intern Med.* 2020; 77:158-160. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.006>.
- RUSSO, V. et al. Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Pharmacol Res.* 2020; 159:104965. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104965>.
- SALIAN, V.S. et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 2021;18(3):754-771. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608>.
- SCHUTGENS, R.E. DOAC in COVID-19: Yes or No? *Hemasphere.* 2020 Dec 29;5(1):e526. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000526>.
- WOOL, G.D.; MILLER, J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021; 88: 15-27. <https://doi.org/10.1159/000512007>.