

# **Anticoagulação, sangramento, mortalidade e patologia em pacientes hospitalizados com COVID-19**

**Dr. Andrés R. Pérez Riera**

Até outubro/2020, mais de 22 milhões de pessoas já haviam sido contaminadas pelo coronavírus, resultando em mais de 784 mil mortes ao redor do mundo.

Entre os pacientes hospitalizados, o tromboembolismo venoso aparece como uma importante complicação. Provavelmente, a inflamação associada ao coronavírus desencadeia uma coagulopatia que resulta em uma maior incidência de eventos trombóticos.

Alguns estudos observacionais sugerem um potencial benefício com uso de anticoagulantes entre os pacientes hospitalizados por COVID-19.

O estudo propõe a avaliar, em uma grande coorte, o impacto que a anticoagulação profilática ou terapêutica exerce sobre as taxas de mortalidade, intubação e sangramento maior entre pacientes hospitalizados por COVID-19.

**Girish N. Nadkarni, MD, MPH, Anuradha Lala, MD, Emilia Bagiella, PHD, Helena L. Chang, PHD, Pedro R. Moreno, MD, Elisabet Pujadas, MD, PHD, Varun Arvind, BS, Sonali Bose, MD, MS, Alexander W. Charney, MD, PHD, Martin D. Chen, MD, Carlos Cordon-Cardo, MD, PHD, Andrew S. Dunn, MD, Michael E. Farkouh, MD, Benjamin S. Glicksberg, PHD, Arash Kia, MD, Roopa Kohli-Seth, MD, Matthew A. Levin, MD, Prem Timsina, PHD, Shan Zhao, MD, PHD, Zahi A. Fayad, PHD, Valentin Fuster, MD, PHD** *JACC* 2020;76: 1815-26  
**Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19**

Esse estudo foi publicado em outubro de 2020 na revista *Journals of the American College of Cardiology* e trata-se de um estudo retrospectivo observacional, cujos dados foram coletados de prontuários eletrônicos de 5 hospitais de Nova Iorque. Foram incluídos nessa análise todos os pacientes maiores de 18 anos admitidos entre 01/03/2020 e 30/04/2020 com infecção pelo SARS-COV-2 confirmada por meio de exame laboratorial, exceto aqueles que deixaram o hospital após um período inferior a 24h.

Pacientes que receberam de forma alternada durante a sua internação terapia anticoagulante profilática e terapêutica também foram excluídos.

Pacientes anticoagulados por menos de 48h, independente da estratégia utilizada, foram classificados como não anticoagulados, a menos que a interrupção do tratamento fosse consequente a um sangramento maior. Devido a uma grande variação quanto ao tempo de início da anticoagulação entre os pacientes avaliados, os autores conduziram ainda uma subanálise que incluiu apenas os pacientes que iniciaram a terapia anticoagulante, fosse ela profilática ou terapêutica, até 48 horas após a admissão ao hospital.

O desfecho primário de eficácia foi mortalidade intra-hospitalar.

As taxas de intubação e de sangramento maior também foram avaliadas como desfechos secundários.

Os autores avaliaram também dados obtidos de autópsias e que foram analisados de acordo com a estratégia de anticoagulação recebida pré-morte.

Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a estratégia recebida: anticoagulação profilática, anticoagulação terapêutica, ou não anticoagulação.

Um modelo de escore de propensão, a probabilidade inversa de ponderação do tratamento (IPTW), foi utilizado visando a correção de potenciais vieses inerentes a esse tipo de estudo.

Os possíveis fatores confundidores incluídos nesse escore de propensão foram: idade, sexo, etnia, índice de massa corpórea, histórico de hipertensão, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, doença renal crônica ou falência renal, uso pré-hospitalização de anticoagulantes ou antiplaquetários, mês de admissão ao hospital, intubação durante a hospitalização, tempo de implementação dos protocolos de anticoagulação no hospital, frequência respiratória, saturação de oxigênio e valor do D-dímero na admissão.

Foram incluídos 4.389 pacientes, (idade média 65 anos 44% mulheres) .

Aproximadamente um décimo dos pacientes já fazia uso de algum anticoagulante ou antiplaquetário antes da internação.

De forma geral, 24,4% dos pacientes faleceram durante o período em que o estudo foi realizado, 65,9% receberam alta e 9,7% ainda continuavam

hospitalizados quando a coleta de dados se encerrou. Entre os pacientes que não foram anticoagulados, 60,8% receberam alta, 25,6% faleceram durante a internação e 13,5% continuavam hospitalizados.

Entre os pacientes que receberam anticoagulação profilática, 75,1% receberam alta, 21,6% faleceram e 3,2% continuavam hospitalizados.

Finalmente, entre os pacientes que foram anticoagulados de forma terapêutica, 54,3% receberam alta, 28,6% faleceram e 17,1% permaneciam hospitalizados.

Ao se analisar esses dados de acordo com o escore de propensão, se observou que a anticoagulação terapêutica, quando comparada à não anticoagulação, reduziu em 47% o risco de mortalidade intra-hospitalar (razão de probabilidade ajustada: 0,53; IC 95%: 0,45 a 0,62;  $p < 0,001$ ).

De forma parecida, a anticoagulação profilática também resultou em uma redução do risco de morte quando comparada à não anticoagulação (razão de probabilidade ajustada: 0,50; IC 95%: 0,45 a 0,57;  $p < 0,001$ ).

De forma geral, 10,6% dos pacientes necessitam de intubação e ventilação mecânica durante a internação. A anticoagulação terapêutica, quando comparada à não anticoagulação, reduziu o risco de intubação em 31% (razão de probabilidade ajustada: 0,69%; IC 95%: 0,51 a 0,94;  $p = 0,02$ ).

A anticoagulação profilática reduziu de maneira similar a incidência de intubação quando comparada à não anticoagulação (razão de probabilidade ajustada: 0,72; IC 95%: 0,58 a 0,89;  $p = 0,003$ ).

Os autores realizaram uma subanálise que incluiu apenas os pacientes que iniciaram a anticoagulação no máximo 48 horas após a admissão ao hospital.

Nesse contexto, pacientes que receberam anticoagulação terapêutica eram mais idosos, apresentavam mais comorbidades e eram mais frequentemente anticoagulados antes da internação quando comparados aos pacientes que receberam anticoagulação profilática.

Pacientes que receberam a anticoagulação terapêutica também apresentavam, quando comparados aos pacientes que receberam anticoagulação profilática, sinais vitais e marcadores inflamatórios (principalmente o D-dímero) mais alterados.

Análises ajustadas demonstraram que, nesses pacientes, a anticoagulação terapêutica reduziu a mortalidade intra-hospitalar, embora sem significância estatística (razão de risco ajustada: 0,86%; IC 95%: 0,73 a 1,02;  $p = 0,08$ ).

Não houve diferença entre as duas estratégias de anticoagulação quanto à incidência de intubação (razão de risco ajustada: 0,94; CI 95%: 0,74 a 1,21;  $p = 0,63$ ).

Entre os pacientes anticoagulados, os sangramentos foram contabilizados apenas se ocorridos após o início do tratamento.

Os pacientes que receberam anticoagulação terapêutica sangraram mais (3%) quando comparados aos que receberam anticoagulação profilática (1,7%) ou que não foram anticoagulados (1,9%).

Entre os pacientes que receberam apenas um tipo de anticoagulante em dose terapêutica durante a internação, as taxas de sangramento foram maiores entre os que receberam heparina de baixo peso molecular (HBPM) quando comparados aos que receberam anticoagulantes orais diretos (DOACS) (2,6% e 1,3% respectivamente).

Entre os que receberam apenas um tipo de anticoagulante em dose profilática, as taxas de sangramento foram maiores entre os usuários de heparina não fracionada (HNF) quando comparada à HBPM (1,7% e 0,7% respectivamente). O sangramento gastrointestinal foi o mais comum e correspondeu a 50,7% de todos os sangramentos cuja origem foi identificada.

Em uma análise puramente descritiva, os autores apresentaram também as diferenças na incidência cumulativa de morte e intubação entre os pacientes que receberam apenas um tipo de anticoagulante e cujo tratamento teve início até 48 horas após a admissão ao hospital.

Entre os que receberam anticoagulação terapêutica, os dados sugerem que o uso de DOACS pode estar associado a melhores taxas de sobrevivência e intubação quando comparado ao uso de HBPM. Usuários de HNF não foram incluídos nessa análise devido ao pequeno número da amostra. De modo semelhante, entre os pacientes que receberam anticoagulação profilática, usuários de HNF apresentaram, quando comparados aos usuários de HBPM, maior incidência cumulativa de morte, embora as diferenças quanto à incidência cumulativa de intubação tenham sido mínimas.

Usuários de DOACS não foram incluídos nessa análise devido ao pequeno número da amostra.

É importante salientar que estudos randomizados que avaliem a eficácia desses agentes anticoagulantes nesse contexto são necessários para a confirmação dos benefícios aqui observados.

Durante o estudo, 26 pacientes submetidos a autópsia foram avaliados por um time de patologistas que pesquisaram sinais de tromboembolismo.

Entre esses 26 pacientes, 4 já usavam anticoagulantes antes da admissão ao hospital, 4 faleceram até 24 horas após a internação sem que tivessem sido anticoagulados, 14 foram anticoagulados já na admissão (13 profiláticos e 1 terapêutico) e 4 iniciaram a anticoagulação mais tardiamente (em média 2,3 dias após a admissão).

Dos 26 pacientes avaliados, 11 (42%) apresentaram evidência de tromboembolismo, incluindo 4 com embolia pulmonar e 2 com infartos em sistema nervoso central.

Embora os pulmões apresentassem inúmeros trombos de fibrina, esses achados não foram contabilizados como eventos tromboembólicos dado que esse tipo de alteração está frequentemente associado a lesão alveolar difusa.

Entre os 4 pacientes com embolia pulmonar, 2 recebiam anticoagulação profilática, 1 não estava anticoagulado e 1 recebeu uma subdose de HNF para o tratamento de uma coagulação intravascular disseminada.

De modo geral, 8 (73%) dos 11 pacientes com tromboembolismo não estavam recebendo anticoagulação em dose terapêutica. Entre os 26 pacientes avaliados, apenas 1 tinha suspeita de tromboembolismo pré-morte, sugerindo que a incidência desse tipo de evento em pacientes com covid-19 pode estar sendo subestimada.

**Concluindo, entre pacientes hospitalizados com covid-19, a anticoagulação foi associada a um menor risco ajustado de mortalidade e intubação quando comparada à não anticoagulação. As taxas de sangramento foram pequenas e as autópsias demonstraram que o tromboembolismo foi um evento frequente entre esses pacientes, principalmente entre aqueles que não receberam anticoagulação terapêutica.**

#### **Referência:**

1. Girish N. Nadkarni, MD, MPH, CPH et al. *Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19*. Journal of the American College of Cardiology JACC VOL. 76, NO. 16, 2020