

Perfil de utilização de anticoagulantes parenterais em pacientes com COVID-19 em um hospital universitário no Rio de Janeiro

Manoella de Novais PEREIRA¹ , Alessandra de Freitas PIMENTEL² , Saint Clair JUNIOR³ , Cesar Augusto TEIXEIRA² , Isabela Cristina VOLSCHAN⁴ 

¹Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde com ênfase em Clínica Médica no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, ²Serviço de Farmácia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, ³Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz – Rio de Janeiro, ⁴Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Autor correspondente: Pereira MN, manoellanos@outlook.com

Submetido em: 07-04-2021 Reapresentado em: 21-07-2021 Aceito em: 03-09-2021

Revisão por pares: revisor cego e Luciane Cruz Lopes

Resumo

Objetivo: Avaliar o perfil de prescrição de anticoagulação dos pacientes hospitalizados com COVID-19 e a ocorrência de eventos hemorrágicos em pacientes em uso de anticoagulantes, que desenvolveram doença respiratória grave necessitando de suporte clínico avançado em CTI comparados com pacientes que necessitaram de internação, porém sem suporte clínico avançado. **Métodos:** Estudo observacional descritivo com abordagem quantitativa realizado em um hospital público no rio de Janeiro, no período de 29 de março de 2020 a 13 de outubro de 2020. Foram analisados dados recuperados do prontuário e prescrição eletrônicos de pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR e que fizeram uso de anticoagulante por no mínimo 60% do tempo de internação. Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram divididos em dois grupos: grupo 1, pacientes que desenvolveram doença respiratória grave necessitando de suporte clínico avançado em CTI ou em qualquer outra unidade hospitalar, em caso de ausência de leitos no CTI); grupo 2, pacientes que necessitaram de internação, porém sem suporte clínico avançado. **Resultados:** Dos 421 pacientes internados com COVID-19, 281 prontuários foram analisados e, destes, 218 preencheram os critérios de inclusão do estudo. Cento e doze (51%) pacientes foram categorizados no grupo 1 e 106 (49%) no grupo 2. A média de idade geral foi de 64 anos ($p=0,053$) e a maioria (52%) era do sexo masculino. A mortalidade geral deste estudo foi de 33,5%, sendo os pacientes do grupo 1 os mais afetados (60,7%). Em relação ao uso de anticoagulante, cento e sessenta (73,6%) pacientes fizeram uso de dose profilática, 47 (21,6%) pacientes de dose intermediária e 11 (5,0%) pacientes de dose terapêutica. No geral, 27 (12,4%) pacientes apresentaram eventos hemorrágicos após terem iniciado o tratamento com anticoagulante. Destes, 18 (66,7%) pacientes estavam em uso de dose profilática anteriormente ao sangramento, 5 (18,5%) pacientes em dose intermediária e 4 (14,8%) pacientes em dose terapêutica. **Conclusão:** Neste estudo, foi possível observar que a dose profilática foi a mais utilizada nos pacientes hospitalizados, condizente com as evidências da literatura e com a recomendação da própria instituição. A ocorrência de eventos hemorrágicos foi maior no grupo de pacientes que fizeram uso de anticoagulantes em dose profilática.

Palavras-chave: COVID-19; hemorragia; heparina de baixo peso molecular; heparina.

Profile of parenteral anticoagulant use in patients with COVID-19 in an university hospital in Rio de Janeiro

Abstract

Objective: To evaluate the anticoagulation prescription in the hospitalized COVID-19 patients, and the occurrence of hemorrhagic events, in those with anticoagulation usage, that developed acute respiratory distress syndrome (ARDS), requiring advanced medical support at the ICU, compared with hospitalized patients with non-requirement of advanced medical support. **Methods:** Observational descriptive study with a quantitative approach, developed at a public hospital in Rio de Janeiro city, between March 29 to October 13 of 2020. Data was analyzed and collected from the electronic clinical record from hospitalized patients with a COVID-19 diagnosis, confirmed by RT-PCR and with a minimal anticoagulation usage of 60% during the hospitalization period. The patients that met the inclusion criteria were divided in 2 groups: Group 1, patients that developed ARDS, requiring advanced medical support at the ICU or any other unit. Group 2, patients that required hospitalization with no requirement of advance medical support. **Results:** From the 421 hospitalized patients with COVID-19, a total of 281 clinical record were analyzed, from which, 218 met the study's inclusion criteria. From those, 112 (51%) were categorized within the Group 1, and 106(49%) in the Group 2. Mean general Age was 64 ($p=0.053$) and the majority where males (52%). The general mortality was 33.5%, where those in the group 1 were affected the most (60.7%). Regarding the anticoagulant usage, 160 patients (73.6%) used a prophylactic dosage, 47 patients (21.6%) used an intermediate dosage and 11 (5%) used a therapeutic dosage. In general, 27 patients (12.4%) had hemorrhagic events after the start the anticoagulation treatment. From those, 18 patients (66.7%) were use of prophylactic dosage, before the event, 5 patients (18.5%) were in intermediate, and 4 patients (14.8%) were in therapeutic dosage. **Conclusion:** In this study was possible to observe which dosage was the most used in hospitalized patients, in concordance with the literature evidence and with the own institution's recommendations. The occurrence of hemorrhagic events was greater in the patients group who used the prophylactic dosage.

Key words: COVID-19; enoxaparin; hemorrhage; heparin.



Introdução

Em dezembro de 2019, foi identificado o primeiro caso de COVID-19, nome dado a doença causada pelo novo Coronavírus denominado de SARS-CoV-2, na cidade de Wuhan, China. Rapidamente a doença se espalhou por vários países e em março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou estado de Pandemia.¹

No Brasil, em 26 de fevereiro de 2020, foi confirmado o primeiro caso de COVID-19 no país.² Segundo a OMS, até o dia 27 de agosto de 2021 já foram confirmados mais de 214.468.601 casos e mais de 4.470.969 milhões óbitos no mundo, sendo o Brasil responsável por aproximadamente 13% dos óbitos.³

Além da variedade de manifestações clínicas respiratórias, inúmeros relatos prévios relacionaram a COVID-19 à coagulopatias, sendo as complicações trombóticas venosas e arteriais as mais frequentes.^{4,5} Diante deste fato, estudos demonstraram através da autópsia desses pacientes, alta frequência de fenômenos tromboembólicos, até mesmo em pacientes que não apresentaram complicações trombóticas durante a internação.⁶⁻⁸ Embora a fisiopatologia desse fenômeno ainda não esteja elucidada, acredita-se que a COVID-19 esteja associada à coagulação intravascular disseminada, lesão endotelial, resposta inflamatória sistêmica induzida por citocinas, síndrome do anticorpo antifosfolípideo, estase vascular e trombose em diversos órgãos.^{9,10}

Devido ao estado de hipercoagulabilidade, existem parâmetros de coagulação e de inflamação que requerem atenção e que foram relacionados a um pior prognóstico, como o D-dímero e a proteína C reativa (PCR) elevados, tempo de protrombina alargado (TAP), linfopenia, plaquetopenia e leucocitose.¹¹

Nesse cenário, a introdução precoce da terapia anticoagulante na COVID-19 tem sido cada vez mais discutida, visando a redução dos desfechos tromboembólicos e até mesmo a mortalidade.^{12,13} Contudo, ainda não há um consenso acerca da estratificação de risco de tromboembolismo venoso (TEV), assim como em relação a dose e duração do tratamento em pacientes hospitalizados. Além disso, a decisão clínica da terapêutica anticoagulante obrigatoriamente deve envolver a avaliação dos benefícios e dos riscos de desfecho hemorrágico.¹⁴

Relatos evidenciaram que pacientes críticos apresentaram alta mortalidade, maior necessidade de terapia vasopressora e maior chance de apresentar complicações cardíacas e renais durante a internação.^{15,16} Nessa perspectiva, acredita-se que pacientes que desenvolveram doença respiratória grave, necessitando de suporte clínico avançado em centro de terapia intensiva (CTI), tenham maior probabilidade de apresentar pior desfecho e parâmetros de coagulação e de inflamação mais elevados.

Com intuito de contribuir com novas informações sobre o tratamento da COVID-19, em especial, em relação ao esquema de trombopprofilaxia de pacientes críticos e não críticos, o objetivo do estudo foi analisar o perfil de prescrição de anticoagulação dos pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 e a ocorrência de eventos hemorrágicos nos pacientes em uso de anticoagulantes que desenvolveram doença respiratória grave necessitando de suporte clínico avançado em CTI e comparar com os pacientes que necessitaram de internação, porém sem suporte clínico avançado.

Métodos

Estudo observacional longitudinal descritivo com abordagem quantitativa realizado no período de 29 de março de 2020 a 13 de outubro de 2020, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). O referido hospital é braço assistencial da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), vinculado ao Ministério da educação e ao Sistema Único de saúde (SUS) e atualmente possui 303 leitos e 12 salas de cirurgias.¹⁷

A população do estudo foi constituída por pacientes com idade igual ou superior a 18 anos; hospitalizados no HUCFF em centro de terapia intensiva (CTI) e em enfermarias específicas para tratamento da COVID-19; com diagnóstico confirmado através de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). Foram incluídos os pacientes que estiveram internados por mais de 24 horas e que fizeram uso de anticoagulantes, heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), por no mínimo 60% do tempo de internação. A escolha do tempo mínimo de 60% para a utilização dos anticoagulantes deu-se pelo fato de se tratar de uma doença desconhecida, a qual ainda é cercada de incertezas quanto aos riscos e benefícios do uso de anticoagulantes. Por este motivo, optou-se por ser mais flexível e não incluir apenas pacientes que usaram anticoagulantes durante 100% do tempo de internação.

Foram excluídos pacientes que ainda se encontravam hospitalizados ao término da coleta de dados; que não fizeram uso de anticoagulantes durante a internação; em uso de anticoagulantes por via oral durante a internação e; que fizeram uso de anticoagulantes por menos de 60% do tempo de internação.

No início da Pandemia, o prontuário eletrônico do referido hospital incluiu uma sinalização que permitiu a busca dos pacientes que estavam internados com casos confirmados laboratorialmente, suspeitos ou descartados de COVID-19. A partir disso, o nome e o número do prontuário dos pacientes com o diagnóstico confirmado foram inseridos consecutivamente em uma planilha online do Google drive.

Após preencherem os critérios de inclusão, população alvo do estudo foi dividida em dois grupos: grupo 1, pacientes que desenvolveram doença respiratória grave necessitando de suporte clínico avançado em CTI ou em qualquer outra unidade hospitalar, em caso de ausência de leitos no CTI); grupo 2, pacientes que necessitaram de internação, porém sem suporte clínico avançado (tabela 1). Devido à escala de trabalho reduzida estabelecida para os residentes de Farmácia, visando à redução da circulação de pessoas no hospital, não foi possível analisar diariamente os pacientes internados com diagnóstico de COVID-19. A inclusão dos novos pacientes ocorreu em dias específicos da semana de acordo com a escala mensal liberada pela chefia do Setor de Farmácia, caracterizando uma amostra de conveniência.

As variáveis analisadas foram coletadas a partir da análise de prontuário e prescrição eletrônicos, que incluíram dados demográficos (idade e sexo); tratamento com anticoagulantes previamente; doses de anticoagulantes utilizados na internação; exames laboratoriais de admissão; desfecho da internação (alta ou óbito); ocorrência de eventos hemorrágicos durante a internação; quantidade de dias de internação.

Os regimes posológicos de HBPM e HNF foram classificados da seguinte maneira: profilática – HBPM 40 mg ou 20 mg uma vez ao dia ou HNF 5.000 UI duas ou três vezes ao dia; terapêutica



– HBPM 1 mg/kg duas vezes ao dia e neste estudo, não houve pacientes em uso de dose terapêutica de HNF; e intermediária – doses que não se enquadram nas descrições anteriores, tanto para HNF quanto para HBPM.¹⁸ Para pacientes com doença renal, os casos foram analisados individualmente para que fosse possível classificar as doses em profilática, intermediária ou terapêutica.

Os eventos hemorrágicos foram classificados em maiores ou menores. Eventos hemorrágicos maiores, de acordo com a classificação definida pela *Internacional Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISHT), foram aqueles em que ocorreram sangramento intracraniano e/ou redução do valor da hemoglobina de 2g/dL em relação ao valor anterior e/ou necessidade de transfusão de sangue. Os demais eventos hemorrágicos foram categorizados como menores.¹⁹

As variáveis categóricas foram descritas a partir da sua frequência de ocorrência, absoluta e relativa, e as numéricas pela mediana e intervalo interquartil (IIQ). Uma análise bivariada foi realizada para avaliar as diferenças estatisticamente significativas entre as características clínico-demográficas dos diferentes grupos analisados. O teste de Qui-quadrado foi utilizado para avaliar diferenças estatisticamente significativas entre a distribuição de variáveis categóricas e o teste Mann-Whitney para as variáveis numéricas. Todas as análises foram realizadas no SPSS Statistics®, versão 23, adotando-se um valor p menor de $p < 0,05$, como nível de significância estatística.

A pesquisa seguiu os preceitos éticos vigentes da Resolução do Conselho Nacional de Saúde - CNS nº466/12, sendo aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF, com CAAE nº 34020720.2.0000.5257 e número de parecer favorável 4.176.292.

Resultados

Ao total, foram internados 421 pacientes com diagnóstico de COVID-19, elegíveis para o estudo, dos quais, 281 tiveram os prontuários analisados, dadas as restrições na escala de trabalho da equipe pela pandemia. Destes, 218 (76%) preencheram os critérios de inclusão. Cento e doze (51%) pacientes foram categorizados no grupo 1 e 106 (49%) pacientes no grupo 2 (Figura 1).

A média de idade foi de 64 anos ($p=0,053$), a maioria dos pacientes (52%) era do sexo masculino e o tempo médio de internação dos pacientes foi igual a 19 dias. A tabela 1 apresenta a estratificação dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2 com relação às suas características demográficas e clínicas. Analisando as variáveis, idade e sexo, houve uma pequena superioridade da idade média ($p=0,053$) e uma significativa predominância de homens entre os pacientes do grupo 1 ($p=0,015$) comparado aos pacientes do grupo 2. Com relação a mortalidade, 73 (33,5%) pacientes vieram à óbito. Houve diferença significativa no desfecho mortalidade ($p=0,001$), sendo o grupo 1 o mais afetado com 68 (60,7%) pacientes.

A avaliação dos exames laboratoriais de admissão demonstrou que os parâmetros de coagulação analisados, como a Razão normalizada internacional (RNI), TAP e Tempo de tromboplastina parcial ativado (PTT) não apresentaram diferenças significativas ($p=0,201$; $p=0,538$; $p=0,442$, respectivamente) entre os grupos analisados. Já a análise dos parâmetros inflamatórios não evidenciou diferenças estatisticamente significativas em relação

aos linfócitos e PCR ($p=0,478$ e $p=0,182$, respectivamente) nos grupos analisados. O único parâmetro inflamatório analisado foram os leucócitos, para o qual os pacientes do grupo 1 apresentaram média de 9863mil/mm³, já os pacientes do grupo 2, apresentaram média de 7400mil/mm³.

Quanto à caracterização do regime posológico de anticoagulante utilizado pelos dois grupos analisados, 160 (73,4%) pacientes utilizaram dose profilática, 47 (21,6) dose intermediária e 11 (5%) a dose terapêutica, não havendo correlação estatisticamente significativa entre os grupos analisados. Dos onze pacientes tratados com dose terapêutica, sete (63,6%) deles já apresentavam indicação clínica previamente à internação. Analisando o perfil anticoagulação, não houve diferença significativa entre os regimes posológicos em relação aos desfechos, alta e óbito ($p=0,093$) e nem em relação à frequência destes regimes utilizados entre os dois grupos ($p=0,113$).

Um total de 27 (12,4%) pacientes apresentaram eventos hemorrágicos após terem iniciado o tratamento com anticoagulantes na internação. Destes, 18 (66,7%) pacientes estavam em uso de dose profilática anteriormente ao sangramento, 5 (18,5%) pacientes em dose intermediária e 4 (14,8%) pacientes em dose terapêutica. A maioria dos eventos hemorrágicos ocorreram no grupo 1, em 25 (92,6%) pacientes e no grupo 2, apenas 2 (7,4%) pacientes apresentaram o evento, havendo diferença significativa ($p=0,001$).

Quanto à caracterização do tipo de sangramento, 14 (52%) foram considerados maiores e 13 (48%) menores. Não houve diferença significativa em relação aos diferentes regimes posológicos de anticoagulação e a ocorrência de evento hemorrágico ($p=0,851$).

Figura 1. Diagrama do estudo.

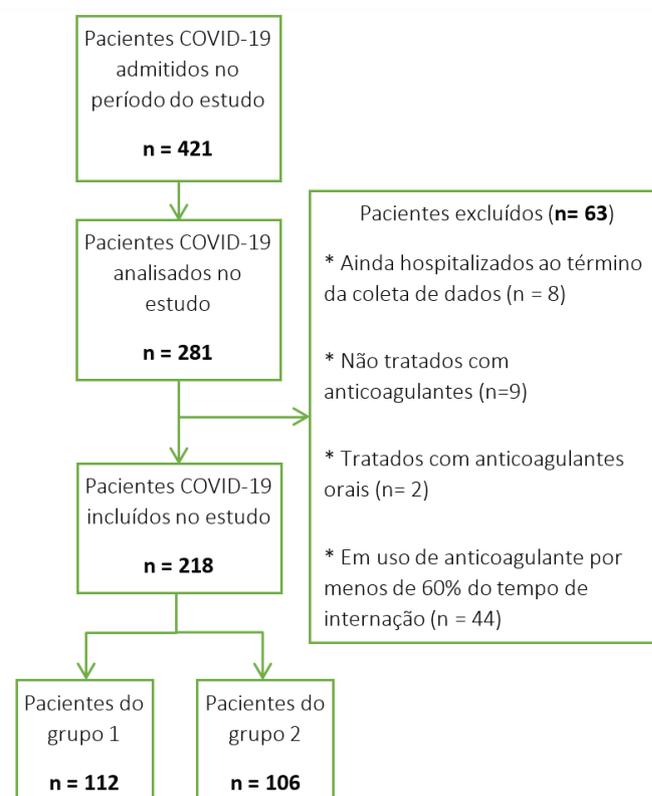


Tabela 1. Características demográficas e clínicas estratificada por pacientes do grupo 1 e do grupo 2.

Variáveis	n	Total	Pacientes do grupo 1	Pacientes do grupo 2	P-Value
Idade (anos) média (IIQ)	218	63,5 (55,0-73,0)	65,0 (57,0-77,0)	62,0 (54,0-71,0)	0,053
Sexo n(%)	218				0,015
Feminino		105 (48,2)	45 (40,2)	60 (56,6)	
Masculino		113 (51,8)	67 (59,8)	46 (43,4)	
Medicamentos n (%)					
Anticoagulante prévio	218	16 (7,3)	7 (6,3)	9 (8,5)	0,526
Doses de anticoagulantes n (%)	218				0,113
Profilática		160 (73,4)	78 (69,6)	82 (77,4)	
Intermediária		47 (21,6)	30 (26,8)	17 (16,0)	
Terapêutica		11 (5,0)	4 (3,6)	7 (6,6)	
Laboratório admissão média (IIQ)					
RNI	180	1,1 (1,0-1,1)	1,2 (1,0-1,2)	1,11 (1,0-1,1)	0,201
TAP (s)	180	13,7 (11,5-13,1)	13,3 (11,5-13,5)	14,22 (11,5-12,70)	0,538
PTT (s)	178	28,3 (25,0-28,4)	27,8 (25,0-28,6)	28,84 (25,0-28,1)	0,442
Leucócitos (mil/mm ³)	216	7.900,0 (5.800,0-10.250,0)	9.863,0 (6.100,0-12.400,0)	7.400 (5.400,0-9.200,0)	0,008
Linfócitos (mil/mm ³)	216	1.002,0 (695,0-1.487,0)	960,0 (625,0-1.482,0)	1.012 (754,0-1.500,0)	0,478
PCR (mg/L)	216	108,0 (43,5 -191,8)	112,3 (48,2-208,1)	100,0 (42,2-176,8)	0,182
D-dímero (ng/ml)	54	6.553,1 (988,7-8.367,7)	8.784,1 (1.289,0-10.887,0)	1.254,25 (703,0-1.477,0)	0,018
Desfechos					
Mortalidade n (%)	218	73 (33,5)	68 (60,7)	5 (4,7)	0,001
Eventos hemorrágicos n (%)	262	27 (12,4)	25 (22,3)	2 (1,9)	0,001
Dias de internação média (IIQ)	218	19,2 (8,0-22,0)	25,0 (11,0-29,0)	13,0 (7,0-13,0)	0,001

Legenda: RNI – Razão normalizada internacional; TAP – Tempo de protrombina; PTT – Tempo de tromboplastina parcial ativada, Falta a legenda do PCR- Proteína C Reativa.

Discussão

Em consonância com a diretriz publicada recentemente sobre anticoagulação para tromboprofilaxia em pacientes com COVID-19 e o documento com sugestões em relação ao uso de anticoagulantes nesses pacientes publicado no site do HUCFF, que trazem como recomendação a anticoagulação com dose profilática em relação às doses intermediárias e terapêutica em pacientes sem confirmação ou suspeita de TEV, a dose profilática foi a mais utilizada nesse atual estudo nos dois grupos analisados, seguida da dose intermediária e da terapêutica. A dose intermediária apresentou uma frequência relativamente alta, o que pode ser explicado pela preocupação com a ocorrência de TEV na população estudada e o maior risco de sangramento decorrente do uso de dose terapêutica, mesmo diante da incerteza do uso dessas posologias e a redução do risco de mortalidade por todas as causas.^{14,20}

Os achados do presente estudo demonstraram que a taxa de adesão a tromboprofilaxia foi elevada, considerando um hospital universitário brasileiro de administração pública em um país em desenvolvimento, que teve que se estruturar rapidamente para o atendimento emergencial em meio a pandemia.

Um estudo retrospectivo com cinco hospitais de Nova York apontou que a maior parte dos sangramentos ocorreu no grupo de pacientes em dose terapêutica.⁶ No presente estudo, não foi possível afirmar que a incidência de sangramentos ocorreu significativamente em um determinado regime posológico de anticoagulação. Entretanto, observou-se que a maior frequência de sangramentos ocorreu no grupo 1, no qual foram alocados os pacientes mais críticos. Neste contexto, torna-se necessário mais estudos para avaliar o risco e benefício na escolha da dose de anticoagulante e a possibilidade de sangramento em pacientes críticos com COVID-19.

A mortalidade geral foi de 33,5%, semelhante ao que foi observado em um estudo retrospectivo com mais de 250.000 pacientes hospitalizados em cinco macrorregiões no Brasil.²¹ Os pacientes do grupo 1 apresentaram elevada mortalidade, 60,7%, similar ao reportado em muitos estudos em diversas partes do mundo como Ásia, Europa e América do Norte.^{22,23} Essa taxa pode ser explicada pelas características dos pacientes atendidos no HUCFF, que apresentam múltiplas comorbidades e elevada vulnerabilidade social e econômica, o que leva a uma dificuldade no acesso ao sistema de saúde.²⁴ É importante ressaltar que o HUCFF foi centro de referência para internação de pacientes COVID-19, recebendo pacientes em fase já avançada da doença transferidos das unidades básicas de Saúde de todo o estado do Rio de Janeiro, por meio do sistema estadual de regulação de leitos.

O presente estudo apresenta algumas limitações. A busca de novos pacientes admitidos com diagnóstico positivo da doença não foi feita diariamente devido ao esquema de escala rígido no começo da pandemia para diminuir a circulação de pessoas no HUCFF e com isso, não foi possível analisar o número total de pacientes admitidos no hospital com COVID-19 no período do estudo. Por ser um estudo observacional de análise de prontuário, algumas informações relevantes para o estudo podem não ter sido documentadas pela equipe médica, como uso de anticoagulante prévio e eventos hemorrágicos durante a internação. Além disso, devido à falta de reagente para análise do D-dímero em momentos distintos no período de pandemia, não foi possível obter o valor desse parâmetro inflamatório para todos os pacientes, mas somente para 54 (24,7%) pacientes. Com isso, não podemos saber se esse marcador foi utilizado como fator para escolha do regime posológico de tromboprofilaxia. Houve ainda a dificuldade para avaliação dos eventos tromboembólicos, uma vez que em função da característica infectocontagiosa da COVID-19, o uso de métodos de imagem para a confirmação destes eventos foi limitada.

Conclusão

A COVID-19 vem trazendo muitos desafios para os sistemas de saúde de todo o mundo, pois ainda hoje não há um consenso sobre o tratamento medicamentoso desses pacientes. Neste estudo, foi possível observar que a dose profilática foi a mais utilizada nos pacientes hospitalizados, condizente com as evidências da literatura e com a recomendação da própria instituição. A ocorrência de eventos hemorrágicos foi maior no grupo de pacientes que fizeram uso de anticoagulantes em dose profilática. Estes achados são similares aos achados da literatura, até o momento, e reforçam que a decisão da dose de anticoagulante deve ser individualizada e que a dose profilática deve ser sugerida diante do risco de sangramento.

Fontes de financiamento

Bolsa de residência do Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde com ênfase em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ.

Colaboradores

MNP e AFP: Concepção do projeto, coleta, análise e interpretação dos dados. SCJ, CAT e ICV: Redação de artigo e revisão crítica relevante para o conteúdo intelectual.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Disponível em: <<https://www.who.int>>. Acesso em: 11 Set 2020.
2. Governo do Brasil. Brasil confirma primeiro caso do novo coronavírus. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/02/brasil-confirma-primeiro-caso-do-novo-coronavirus>>. Acesso em: 11 Set 2020.
3. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 02 Jan 2021.
4. Khnider L, Gendron N, Goudot G, *et al.* Curative anticoagulation prevents endothelial lesion in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2391-2399. DOI: 10.1111/jth.14968.
5. Costanzo L, Palumbo FP, Ardita G, *et al.* Coagulopathy, Thromboembolic complications, and the use of heparina in COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(5):711-716. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.05.018.
6. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, *et al.* Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and pathology in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(16):1815-1826. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.041.
7. Fox HE, Akmatbekov A, Harbert J, *et al.* Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: na autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-686. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
8. Wichmann D, Sperhake JP, Tgehetmann ML, *et al.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals Intern Med.* 2020;17(4):268-277. DOI: 10.7326/M20-2003.
9. Chibane S, Gibeau G, Poulin F, *et al.* Hyperacute multi-organ thromboembolic storm in COVID-19: a case report. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;1-4. DOI: 10.1007/s11239-020-02173-w.
10. Rico-mesa JS, Rosas D, Ahmadian-Tehrani A, *et al.* The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(7):53. DOI: 10.1007/s11886-020-01328-8.
11. Martín-Rojas RM, Pérez-Rus G, Delgado-Pinos VE, *et al.* COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system. *Eur J Haematol.* 2020;105(6):741-750. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.13501>.
12. Tang N, Bai H, Chen X, *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
13. Cohoon KP, Mahé G, Tafur AJ, *et al.* Emergence of institutional antithrombotic protocols for coronavirus 2019. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(4):510-517. DOI: 10.1002/rth2.12358.
14. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, *et al.* American Society of Hematology 2021 guidelines in the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. 2021;5(3):872-888. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003763>.
15. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, *et al.* COVID-19 in critically ill patients in the Seattle Region – Case Series. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2012-2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
16. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, *et al.* Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2372-2374. DOI: 10.1056/NEJMc2010419.
17. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Disponível em: <<http://www.hucff.ufrj.br/institucional/profissionais>>. Acesso em: 06 Fev 2020.
18. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno Walter, *et al.* Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859-1865. DOI: 10.1111/jth.14929.
19. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigation of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-694. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
20. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Disponível em: <http://download.hucff.ufrj.br/DIVULGACOES/2020/COVID_SITE/anticoagulantes%20Covid%20HUCFF.docx.pdf>. Acesso em: 17 Mar 2021.



21. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, *et al.* Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of Nationwide data. 2021;9(2):1-12. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9).
22. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthetists.* 2020;75(10):1340-1349. DOI: 10.1111/anae.15201.
23. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, *et al.* COVID-19 in critically ill patients in the Seattle Region – Case Series. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2012-2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
24. Rendon AFV, Volschan IS, Pereira MN, *et al.* Marginalization, Vulnerability and Economic Dynamic in COVID-19. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2021;34(3):319-323. DOI: 10.36660/ijcs.20210029.

