



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Diane Rezende Batista

**Avaliação do uso de anticoagulantes em pacientes com
COVID-19: revisão sistemática e meta-análise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Erico Tanni

**Botucatu
2023**

Diane Rezende Batista

Avaliação do uso de anticoagulantes em pacientes com
COVID-19: revisão sistemática e meta-análise

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Erico Tanni

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Batista, Diane Rezende.

Avaliação do uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19 : revisão sistemática e meta-análise / Diane Rezende Batista. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Profa. Dra. Suzana Erico Tanni
Capes: 40101126

1. Anticoagulantes. 2. COVID-19 (Doença). 3. Ensaios clínicos.

Palavras-chave: Anticoagulantes; COVID-19; SARS-CoV-2.

Impacto esperado na sociedade

Comecei a trabalhar no atendimento de pacientes com covid-19 em abril de 2020, quando o Brasil estava enfrentando um aumento significativo de casos graves que requeriam cuidados intensivos em unidades de terapia intensiva (UTI). Nesse cenário desafiador, nos deparamos com uma doença altamente contagiosa, com taxas de mortalidade alarmantes e uma compreensão limitada sobre seu comportamento.

Em todo o mundo, pesquisadores de diversas áreas uniam forças, testando simultaneamente uma variedade de tratamentos, na busca por terapias eficazes que pudessem reduzir a mortalidade associada à covid-19. Entre as diversas estratégias terapêuticas empregadas, algumas se mostraram ineficazes, ao passo que outras demonstraram eficácia na redução das taxas de mortalidade e das complicações associadas.

Este trabalho se baseia em uma análise de alguns dos estudos realizados durante o período da pandemia. Meu objetivo é contribuir para o avanço do conhecimento e aprimorar o nível de evidências disponíveis em relação aos tratamentos para a covid, visando aprimorar a qualidade dos cuidados prestados aos pacientes afetados por essa doença.

Expected impact on society

I began working in the care of COVID-19 patients in April 2020, when Brazil was facing a significant increase in severe cases that required intensive care in intensive care units (ICUs). In this challenging scenario, we encountered a highly contagious disease with alarming mortality rates and a limited understanding of its behavior.

Around the world, researchers from various fields joined forces, simultaneously testing a variety of treatments in the quest for effective therapies that could reduce the mortality associated with COVID-19. Among the various therapeutic strategies employed, some proved ineffective, while others demonstrated efficacy in reducing mortality rates and associated complications.

This work is based on an analysis of some of the studies conducted during the pandemic period. My goal is to contribute to the advancement of knowledge and enhance the level of evidence available regarding COVID-19 treatments, with the aim of improving the quality of care provided to patients affected by this disease.

Dedicatória

Aos meus pais, Decio e Conceição, que sempre foram minha fonte de inspiração para persistir diante das dificuldades.

A minha irmã Viviane, por sua compreensão e empatia sincera em todos os momentos.

Ao meu irmão, Frediane, que sempre apoiou com suas palavras de encorajamento e sabedoria.

Aos meus sobrinhos, Luana, Gabriel e Daniel que continuem a crescer sempre curiosos.

A todos os profissionais de saúde do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu que trabalharam durante a pandemia da covid -19, em especial aqueles que atuaram diretamente com pacientes covid-19. Que apesar do medo, saíram de suas casas e ajudaram a salvar vidas.

A todos aqueles que em meio a uma doença grave e desconhecida se empenharam em realizar pesquisas para combater a covid-19.

Agradecimentos

A Deus.

A orientadora, Prof. Dra. Suzana Tanni, que sempre estimula seus alunos a buscarem o conhecimento científico. Agradeço pelos ensinamentos e conselhos que recebi durante a minha jornada.

Ao Prof. Dr. Wanderley Bernardo, sua expertise na área foi fundamental para o desenvolvimento deste projeto.

Aos Professores Dr. Idevaldo Floriano, Dr. Antônio Silvinato, Dr. Hélio Bacha e o Dr. Alexandre Naime Barbosa, pela colaboração inestimável neste projeto. Foi uma honra trabalhar ao lado de todos vocês.

Aos professores Dr. Marcos Minicucci, Dra. Paula Azevedo e Dr. Sergio Paiva pela disponibilidade em avaliar e ajudar nas correções e orientações deste estudo.

A minha família que sempre me apoiou a seguir meus sonhos.

A Pneumologia da Unesp-Botucatu e aos amigos e funcionários da Função Pulmonar HCFMB, da qual tenho o orgulho de fazer parte.

Resumo-----	13
Abstract-----	15
Introdução-----	17
1.1. Covid-19-----	18
1.2. Imunopatogênese da covid-19-----	18
1.2.1. Tempestade de citocinas-----	20
1.2.2. Cascata de coagulação-----	21
1.2.3. Disfunção de células endoteliais vasculares-----	22
1.3. Tromboembolismo venoso na covid-19-----	22
Hipótese-----	24
Objetivos-----	25
Métodos-----	26
4.1. Critérios de elegibilidade-----	27
4.2. Fontes de informação-----	27
4.3. Seleção de estudos-----	28
4.4. Coleta de dados e desfechos investigados-----	28
4.5. Risco de viés e qualidade das evidências-----	28
4.6. Síntese dos resultados e análise-----	28
Artigo1-----	30
Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: revisão sistemática “viva” e meta-análise.	
Suplementos do artigo 1-----	41
Artigo 2-----	46
Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: atualização de revisão sistemática “viva” e meta-análise.	
Conclusão-----	50
Referências-----	52

Lista de Figuras

Figura 1-----19

Figura 2-----21

Resumo

BATISTA, D. R. Avaliação do uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: revisão sistemática e meta-análise. 2023. 55f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2023.

Objetivo: Responder a perguntas relacionadas ao uso de anticoagulantes no tratamento de pacientes com COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados randomizados de fase 3 comparando o uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19 não hospitalizados e hospitalizados. Os bancos de dados MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e ClinicalTrials.gov foram investigados no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2022. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da *Cochrane*, e a qualidade das evidências foi avaliada pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. **Resultados:** Foram recuperados 431 artigos. Destes, 14 preencheram os critérios de inclusão e, portanto, foram analisados (num total de 6.271 pacientes analisados). Em pacientes com COVID-19 não hospitalizados, não se observou diferença significativa entre anticoagulação profilática e nenhuma intervenção no que tange a tromboembolismo venoso, mortalidade em 30 dias, hospitalização por qualquer causa ou sangramento em 30 dias. Em pacientes com COVID-19 hospitalizados, a anticoagulação plena resultou em ligeira redução de eventos trombóticos em 30 dias (diferença de risco: -0,03; IC95%: -0,05 a -0,01; $p = 0,009$; $I^2 = 73\%$); a qualidade das evidências foi baixa. Entretanto, não se observou diferença significativa entre anticoagulação plena e anticoagulação profilática quanto a redução de taxa de mortalidade em COVID-19 moderada a grave (diferença de risco: -0,00; IC95%: -0,03 a 0,02; $p = 0,77$; $I^2 = 60\%$); a qualidade das evidências foi muito baixa. **Conclusões:** A anticoagulação terapêutica não reduziu a mortalidade em pacientes com COVID-19, resultando em ligeira redução do tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados.

Palavras-chave: Anticoagulantes; COVID-19; SARS-CoV-2.

Abstract

BATISTA, D. R. The use of anticoagulants in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. 2023. 55f. Thesis (PhD) – São Paulo State University (Unesp), Medical School, Botucatu, 2023.

Objective: To answer questions related to the use of anticoagulants in the treatment of COVID-19 patients. **Methods:** This was a systematic review and meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials comparing the use of anticoagulants in non-hospitalized and hospitalized COVID-19 patients. We searched the following databases: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and ClinicalTrials.gov, investigated from January 2020 to December 2022. The risk of bias was assessed by the Cochrane risk of bias tool, and the quality of evidence was assessed by the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system. **Results:** A total of 431 studies were initially selected. Of those, 14 met the inclusion criteria and were therefore analyzed (a total of 6.271 patients being analyzed). In non-hospitalized patients with COVID-19, there was no significant difference observed between prophylactic anticoagulation and no intervention in terms of venous thromboembolism, 30-day mortality, hospitalization for any cause, or bleeding within 30 days. In hospitalized COVID-19 patients, full anticoagulation resulted in a slight reduction in thrombotic events at 30 days (risk difference: -0.03 ; 95% CI: -0.05 to -0.01 ; $p = 0.009$; $I^2 = 73\%$), the quality of evidence was low. However, no significant difference was observed between full anticoagulation and prophylactic anticoagulation in terms of reducing the mortality rate in moderate to severe COVID-19 (risk difference: -0.00 ; 95% CI: -0.03 to 0.02 ; $p = 0.77$; $I^2 = 60\%$); the quality of evidence was very low. **Conclusions:** Therapeutic anticoagulation did not reduce mortality in COVID-19 patients, resulting in a slight reduction of venous thromboembolism in hospitalized patients.

Keywords: Anticoagulants; COVID-19; SARS-CoV-2.

Introdução

1.1. Covid-19

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS), foi informada de casos de pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, China. Em janeiro de 2020, um novo coronavírus foi identificado como a causa, sendo chamado de “2019-nCoV”. Os coronavírus (CoV) são de uma grande família de vírus que causam desde resfriado comum a doenças mais graves. Entretanto, o novo coronavírus (nCoV) era uma nova cepa, que não havia sido identificada anteriormente em humanos. Posteriormente, o vírus foi chamado de “SARS-CoV-2” (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave) e a doença de “COVID-19”. Em 11 de Março de 2020, a OMS declarou oficialmente a pandemia de COVID-19(1). Desde então, dados de Novembro de 2023, mais de 700 milhões de casos já foram confirmados e mais de 6 milhões de mortes já foram atribuídas a covid-19(2).

A covid-19 é causada pelo novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Este é o terceiro coronavírus que causa disseminação global grave em humanos, sendo precedido pela pandemia de SARS-CoV em 2002-2003 e pelo vírus causador da síndrome respiratória do oriente médio (MERS). São vírus grandes, envelopados e de RNA de fita simples encontrados em humanos e outros mamíferos. A infecção pelo SARS-CoV-2 pode se apresentar de forma assintomática ou se manifestar desde sintomas leves do trato respiratório superior e em outros casos como infecção grave, com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de múltiplos órgãos, com risco de morte(3).

1.2. Imunopatogênese da covid-19

O SARS-CoV-2, por meio da proteína S viral, se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) da célula hospedeira. A proteína transmembrana da célula cliva o ECA2, o que promove a entrada do vírus, ativa a proteína S viral e permite a replicação viral(4). A infecção de células epiteliais brônquicas, pneumócitos tipo I e tipo II, e células do endotélio capilar pulmonar, desencadeia a liberação de citocinas inflamatórias como a Interleucina-1(IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e das quimiocinas, que ativam as células epiteliais, macrófagos, monócitos, linfócitos T e neutrófilos. A

resposta inflamatória persistente induz o aumento da permeabilidade capilar, influxo de monócitos, neutrófilos e amplificação da apoptose de linfócitos T. Isso resulta em espessamento do interstício alveolar e angioedema. Em fases posteriores, pode ocorrer preenchimento dos espaços alveolares por edema e formação de membrana hialina, característica da fase inicial da síndrome do desconforto respiratório agudo(Figura1)(3).

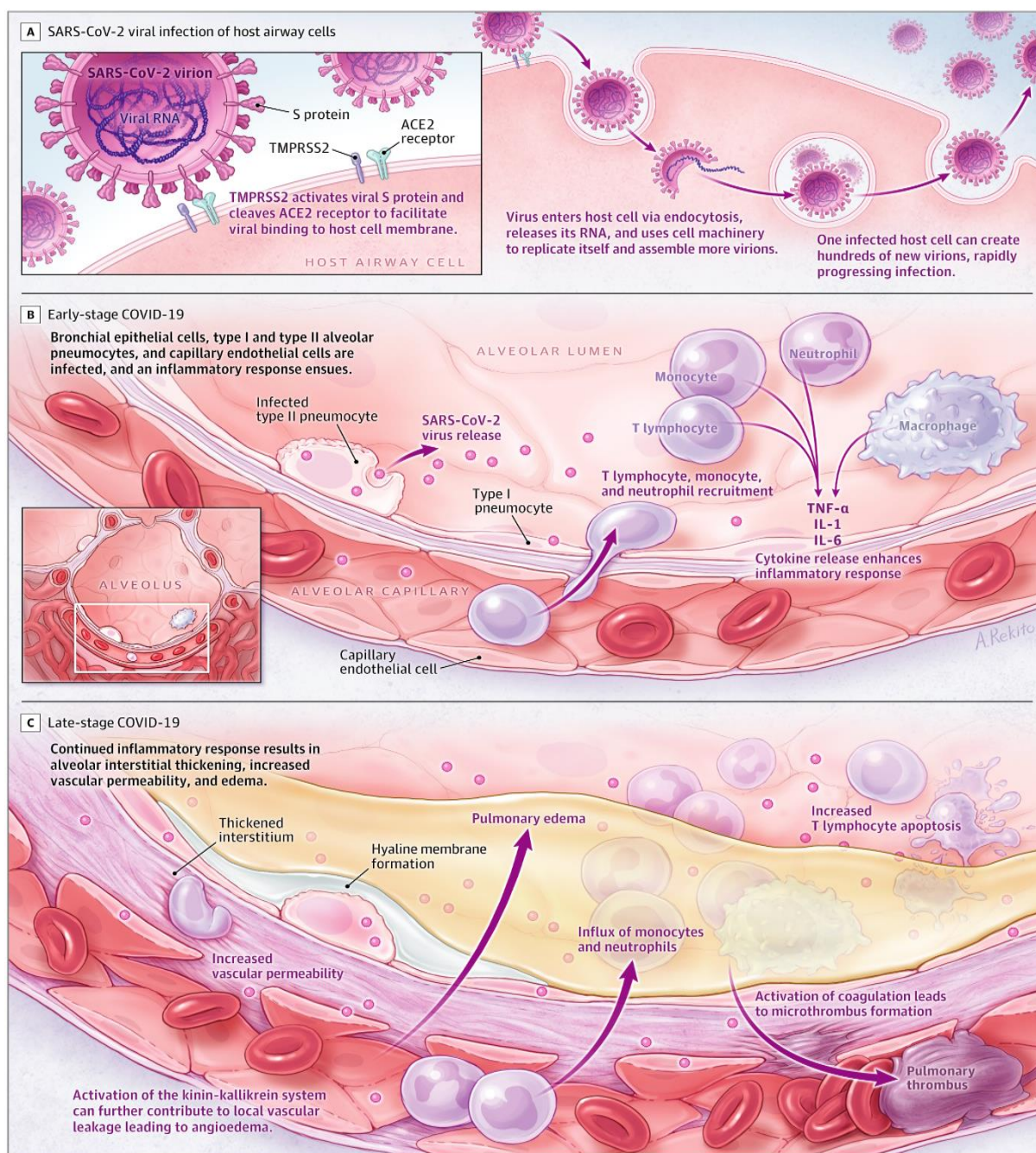


Figura1: Adaptado de Wiersinga, JAMA, 2020. Imunopatogênese da Doença por Coronavírus 2019 (covid-19). Compreensão atual da resposta imune do hospedeiro

induzida pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). O SARS-CoV-2 tem como alvo as células através da proteína viral estrutural *spike* (S) que se liga a ECA2. A infecção de células brônquicas desencadeia a liberação de citocinas inflamatórias, que ativam macrófagos alveolares, linfócitos T, monócitos e neutrófilos, o que leva ao comprometimento da barreira epitelial-endotelial.

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 induz a liberação aumentada de citocinas, conhecida como tempestade de citocinas, ativa a cascata de anticoagulação, desregulando o sistema hemostático-fibrinolítico e contribui para disfunção das células endoteliais vasculares.

1.2.1. Tempestade de Citocinas

A tempestade de citocinas tem demonstrado desempenhar papel importante para levar a casos graves na covid-19 e várias abordagens direcionadas a citocinas têm sido estudadas, bem como tratamentos de remoção das células inflamatórias. A IL-1, uma das principais citocinas pró-inflamatórias, produzida por macrófagos e monócitos, induz a produção secundária de outras citocinas de resposta da fase aguda. A IL-6, induzida por infecção ou lesão tecidual está relacionada tanto com a produção de proteínas da fase aguda quanto na ativação da imunidade contra infecções através das células T. Ela tem sido encontrada em concentrações elevadas em pacientes com covid grave, o que pode se tornar um marcador para prever possíveis casos com risco de morte. Os interferons também desempenham papel importante na infecção por covid. Os interferons tipo 1 são responsáveis pela inibição do vírus nas fases iniciais e sua falha pode aumentar a atividade do sistema imunológico com a ativação de macrófagos e células natural *killer* (NK), através do interferon gama e células T ativados, o que desencadeia a tempestade de citocinas. Além disso, a via de sinalização *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription* (JAK-STAT) responsável por mediar a sinalização de diversas citocinas e sua inibição também sido estudada com objetivo de interromper o processo inflamatório(5).

1.2.2. Cascata de coagulação

A tempestade de citocinas também estimula o fator tecidual que ativa a cascata de coagulação, com geração de estado de hipercoagulabilidade(6). A IL-6 pode estimular a megacariopoiese e induz o fator tissular em tecidos inflamados, além de propiciar a formação de outros fatores de coagulação, como fibrinogênio e fator VIII. Outro mecanismo associado, é que a ECA2 desempenha um papel na manutenção do equilíbrio no sistema renina-angiotensina-aldosterona, degradando a angiotensina II, sem interferir no equilíbrio entre coagulação e fibrinólise. Com a ligação do SARS-CoV-2 na ECA2, sua disponibilidade diminui, o que aumenta a concentração de angiotensina II, ativa a cascata de coagulação e facilita a adesão plaquetária, além de elevar o inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1), o principal inibidor da fibrinólise(Figura2)(7). Ademais, a ativação de complemento desencadeada como resposta a infecção viral, também pode favorecer o dano endotelial, com liberação de fator de *von Willebrand* e indução da agregação plaquetária, o que aumenta o risco de eventos trombóticos(8).

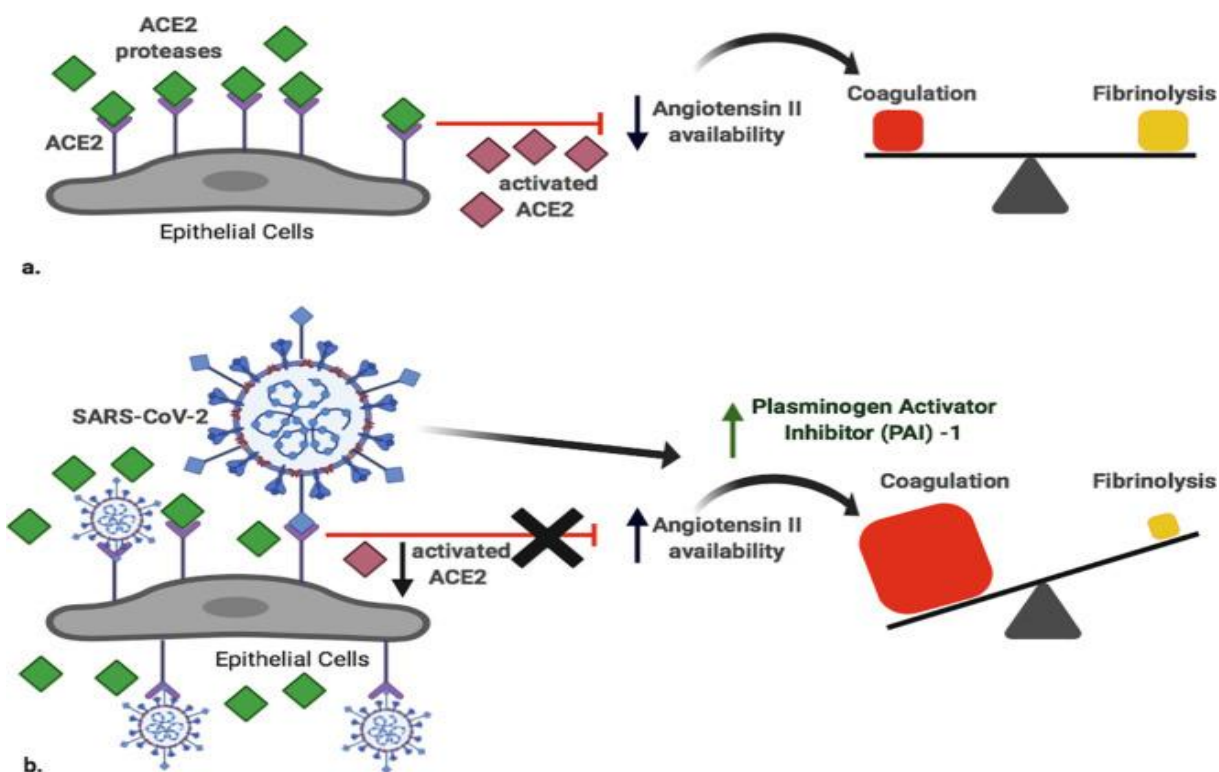


Figura2: Adaptado de Lazzaroni, *Blood Reviews*, 2021. Esquema simplificado dos

potenciais efeitos específicos do vírus no desequilíbrio entre coagulação e fibrinólise. a. Fisiologicamente, a ECA2 degrada a angiotensina II e mantém o equilíbrio entre coagulação e fibrinólise. b. Na infecção por SARS-CoV-2, observa-se uma redução na disponibilidade da ECA2, devido à sua eliminação pelo vírus, resultando em um aumento na concentração de angiotensina II. Isto favorece a ativação de um ambiente pró-coagulante sistêmico, juntamente com o aumento da produção de PAI-1 mediado por vírus.

Alterações nos mecanismos de hemostasia foram relatados em pacientes com covid e associado a casos graves. Concentrações elevadas de produtos relacionados a fibrina, como dímero D, foram relacionados a piores desfechos em relação a SDRA e mortalidade(7). Grandes variações nos valores de marcadores de coagulação e fibrinólise foram observados entre o 7º e 10º dias de sintomas em casos fatais, com queda abrupta de valores de fibrinogênio e aumento de dímero D, o que indica a necessidade de acompanhamento destes marcadores a cada 2 a 3 dias e atenção a possibilidade de coagulação intravascular disseminada (CIVD)(9).

1.2.3. Disfunção de células endoteliais vasculares

A disfunção das células endoteliais vasculares pela infecção SARS-CoV-2, expõe o endotélio a citocinas, o que leva ao recrutamento de leucócitos e da resposta imune. Com isso pode ocorrer a ruptura endotelial com exposição de componentes subendoteliais pró-trombóticos e aumentar a permeabilidade vascular. A perda de integridade celular desencadeia a agregação plaquetária e ativa a cascata de coagulação e a tempestade de citocinas(10).

1.3. Tromboembolismo venoso na covid-19

A prevalência de tromboembolismo venoso em pacientes covid-19 pode chegar a cerca de 20%. O risco é maior principalmente em pacientes graves internados em unidade de terapia intensiva (UTI) o que pode aumentar ainda mais a taxa de mortalidade neste grupo. Por esta razão, a monitorização da coagulação, bem como

a avaliação dos riscos e a profilaxia em pacientes hospitalizados devido infecção por covid são recomendados(11).

Atualmente, as diretrizes recomendam avaliar se os pacientes internados por covid já fazem uso de anticoagulante previamente por indicação bem precisa e realizar a troca por anticoagulação parenteral como heparina não fracionada ou de baixo peso molecular durante a internação. Naqueles pacientes que não apresentam recomendação prévia para o uso de anticoagulantes, avaliar a melhor escolha em relação à profilaxia, levando-se em consideração os riscos de sangramento e os distúrbios hemorrágicos existentes(12).

Diante do exposto, revisões sistemáticas prévias que analisaram o uso de anticoagulantes na covid-19 foram baseados em estudos observacionais retrospectivos, sem diferenciação entre dose terapêutica e profilática de anticoagulantes ou sem categorizar os subgrupos de gravidade(12)(13)(14). Esta revisão busca incluir estudos de ensaio clínico controlado e randomizado, bem como avaliar os efeitos do uso de anticoagulantes em diferentes grupos de gravidade da doença de covid-19 e assim analisar mortalidade, eventos trombóticos e risco de sangramento maior associado.

HIPÓTESE

O uso de anticoagulantes em dose profilática aumentada ou terapêutica diminui eventos tromboembólicos na infecção por covid-19.

OBJETIVOS

Esta revisão sistemática busca incluir estudos de ensaio clínico controlado e randomizado, bem como avaliar os efeitos do uso de anticoagulantes em diferentes grupos de gravidade da doença covid-19 e assim analisar mortalidade, eventos trombóticos e risco de sangramento maior associado.

Métodos

Esta revisão sistemática foi realizada em conformidade com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*(15).

4.1. Critérios de elegibilidade

O protocolo do estudo seguiu a metodologia *Patients of interest, Intervention to be studied, Comparison of interventions, and Outcome of interest* (PICO, isto é, população, intervenção a ser estudada, comparação de intervenções e desfecho). Com o uso de anticoagulantes como principal ponto de estudo, a estrutura PICO foi a seguinte: pacientes adultos com COVID-19; intervenção: uso de anticoagulantes; comparação: entre o tratamento-padrão e placebo; desfecho: taxa de mortalidade por qualquer causa em 30 dias, sangramento ou sangramento maior e TEA (TEA-infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral não hemorrágico, eventos adversos graves nos membros e morte cardiovascular) ou TEV em 30 dias. Foram incluídos todos os ensaios clínicos controlados randomizados (ECR) de fase 3 sobre o tema. Não foram impostas restrições quanto à data de publicação, idioma ou disponibilidade do texto integral. O protocolo do estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (Registro n. CRD42021289669).

4.2. Fontes de informação e estratégia de busca

Dois dos autores elaboraram estratégias de busca que foram revistas e aprovadas pelo grupo de pesquisa; selecionaram fontes de informação e realizaram buscas sistemáticas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e ClinicalTrials.gov. Foram empregadas as seguintes estratégias de busca: (“COVID-19” OR “COVID” OR “coronavirus” OR “SARS-CoV-2”) AND (“anticoagulant” OR “anticoagulation” OR “agents anticoagulant”) AND (“indirect thrombin inhibitors” OR “enoxaparin” OR “fondaparinux” OR “heparin” OR “warfarin”) AND (therapy/ narrow [filter] OR prognosis/narrow [filter] OR comparative study OR comparative studies); e (COVID-19 OR COVID OR CORONAVIRUS OR SARS-CoV-2) AND (anticoagulant).

4.3. Seleção de estudos

Dois pesquisadores selecionaram e extraíram, de forma independente, dados dos estudos incluídos. Primeiro, os artigos foram selecionados por título e resumo. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para decidir se deveriam ser incluídos ou excluídos; as divergências foram resolvidas por consenso ou após discussão com um terceiro pesquisador.

4.4. Coleta de dados e desfechos investigados

Dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, intervenções (uso de anticoagulantes e tratamento-padrão), números absolutos de desfechos e tempo de acompanhamento foram extraídos dos estudos de forma independente por dois pesquisadores, e os valores extraídos foram comparados.

4.5. Risco de viés e qualidade das evidências

O risco de viés dos ECR e outros dados importantes foram avaliados por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane para ensaios randomizados (RoB2)(16,17) e expressos da seguinte maneira: muito grave, grave ou não grave. O risco de viés foi avaliado por dois revisores independentes, e as divergências foram resolvidas por meio de discussão com terceiro revisor. A qualidade das evidências foi extrapolada a partir do risco de viés e descrita por meio da terminologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(18), da seguinte maneira: muito baixa, baixa ou alta; para meta-análises, o programa *GRADEpro Guideline Development Tool*(19) descreve a qualidade das evidências como sendo muito baixa, baixa, moderada ou alta.

4.6. Síntese dos resultados e análise

Os desfechos categóricos foram expressos por grupo (uso de anticoagulantes ou tratamento-padrão), número de eventos e risco calculado (em %) para cada grupo (por meio da divisão do número de eventos pelo total de pacientes em cada grupo).

Quando a diferença de risco (DR) entre os grupos foi significativa, o IC95% foi expresso com base no número necessário para tratar (NNT) ou no número necessário para prejudicar. Analisamos ECR separados avaliando pacientes ambulatoriais e pacientes hospitalizados ou anticoagulação plena e doses profiláticas intermediárias. Também analisamos os subgrupos de pacientes com COVID-19 leve (pacientes ambulatoriais), COVID-19 moderada (pacientes que não foram internados na UTI) e COVID-19 grave (pacientes que foram internados na UTI).

Usamos meta-análise de efeitos fixos ou aleatórios para avaliar o efeito do uso de anticoagulantes vs. tratamento-padrão nos desfechos quando esses dados estavam disponíveis em pelo menos dois ECR. Os efeitos foram relatados em forma de DR e IC95%; os IC95% que incluíram 0 indicaram que não houve diferença entre os braços anticoagulante e tratamento-padrão quanto ao efeito dos desfechos. As DR mostram o tamanho do efeito absoluto na meta-análise em comparação com o risco relativo ou a razão de chances, e essa técnica pode ser usada quando o desfecho binário for zero em ambos os braços do estudo. A heterogeneidade dos estudos quanto aos efeitos foi quantificada pelo coeficiente I^2 ($I^2 > 50\%$ indica alta heterogeneidade). Para a meta-análise, usamos o programa *Review Manager*, versão 5.4 (*RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido*).



Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: revisão sistemática “viva” e meta-análise

Diane R Batista¹, Idevaldo Floriano², Antonio Silvinato³, Hélio A Bacha⁴, Alexandre N Barbosa⁵, Suzana E Tanni⁶, Wanderley M Bernardo⁶

1. Divisão de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
2. Medicina Baseada em Evidências, Associação Médica Brasileira, São Paulo (SP) Brasil.
3. Medicina Baseada em Evidências, Cooperativa Baixa Mogiana, Mogi-Guaçu (SP) Brasil.
4. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
5. Departamento de Infecçologia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
6. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 28 janeiro 2022.

Aprovado: 7 abril 2022.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil

RESUMO

Objetivo: Responder a perguntas relacionadas ao uso de anticoagulantes no tratamento de pacientes com COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados randomizados de fase 3 comparando o uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19 não hospitalizados e hospitalizados. Os bancos de dados MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e ClinicalTrials.gov foram investigados desde sua criação até 22 de janeiro de 2022. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da *Cochrane*, e a qualidade das evidências foi avaliada pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. **Resultados:** Inicialmente foram selecionados 401 estudos. Destes, 9 preencheram os critérios de inclusão e, portanto, foram analisados (num total de 6.004 pacientes analisados). Em pacientes com COVID-19 não hospitalizados, não se observou diferença significativa entre anticoagulação profilática pós-alta e nenhuma intervenção no que tange a tromboembolismo venoso ou sangramento em 30 dias. Em pacientes com COVID-19 hospitalizados, a anticoagulação plena resultou em ligeira redução de eventos trombóticos em 30 dias (diferença de risco: -0,03; IC95%: -0,06 a -0,00; p = 0,04; I² = 78%); a qualidade das evidências foi moderada. No entanto, não se observou diferença significativa entre anticoagulação plena e nenhuma intervenção quanto ao risco de sangramento maior; a qualidade das evidências foi muito baixa. Não se observou diferença significativa entre anticoagulação profilática com dose intermediária e dose-padrão (diferença de risco: -0,01; IC95%: -0,07 a 0,06; p = 0,81; I² = 0%); a qualidade das evidências foi muito baixa. **Conclusões:** A anticoagulação terapêutica parece não ter efeito na mortalidade em pacientes com COVID-19, resultando em ligeira redução do tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados.

Descritores: Anticoagulantes; COVID-19; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

Quase dois anos após o surgimento da COVID-19, esforços têm sido feitos para controlar a gravidade da progressão da doença e reduzir o risco de morte. Relatórios da Organização Mundial da Saúde confirmam que, em 12 de dezembro de 2021, já haviam sido relatados globalmente quase 269 milhões de casos confirmados e quase 5,3 milhões de mortes.⁽¹⁾

A fusão da membrana viral com a membrana celular do hospedeiro em células epiteliais alveolares pulmonares permite a replicação viral, com progressão inflamatória local e sistêmica. A liberação de citocinas sistêmicas características da tempestade de citocinas pode aumentar o dano pulmonar cíclico, incluindo o dano alveolar difuso, e causar SDRA.⁽²⁾ A SDRA está associada à lesão da barreira epitelial/endotelial que aumenta o influxo de células inflamatórias, como se demonstrou em autópsias de pacientes com dano endotelial grave e vírus intracelulares, ruptura de membranas celulares, infiltração de espaços aéreos, edema intersticial e edema pulmonar.

⁽²⁾ Concomitantemente, a ativação da coagulação e o consumo de fatores de coagulação aumentam o risco de coagulopatia e formação de microtrombos, contribuindo para uma alta incidência de eventos trombóticos.⁽³⁾ Portanto, em pacientes com COVID-19 grave, o risco de morte é alto e a sepse viral é potencialmente fatal em virtude da falência de múltiplos órgãos.

A COVID-19 está associada a um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV); isso pode ocorrer em 20% dos pacientes e afeta principalmente aqueles com doença muito grave.⁽⁴⁾ Portanto, a maioria das diretrizes recomenda que se avalie o risco de TEV por meio de modelos de estratificação e profilaxia.⁽³⁾ No entanto, há dúvidas a respeito de como escolher a melhor dose de quimioprofilaxia, ou mesmo se a anticoagulação completa é capaz de reduzir o TEV ou o tromboembolismo arterial (TEA) em comparação com uma dose profilática.

Em uma revisão sistemática da *Cochrane* publicada antes da publicação de um ensaio clínico controlado randomizado (ECR),⁽⁵⁾ foram fornecidas informações descritivas a respeito

Endereço para correspondência:

Diane R Batista. Divisão de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Distrito de Rubião Junior, s/n, CEP 18618-970, Botucatu, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 14 3811-1171. E-mail: dianerezende@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

dos efeitos dos anticoagulantes na COVID-19. No entanto, outras revisões sistemáticas não consideraram nem os subgrupos de gravidade da COVID-19 nem as doses dos medicamentos administrados, e a maioria incluiu estudos observacionais retrospectivos.⁽⁶⁻⁸⁾ Portanto, nosso objetivo principal foi avaliar o efeito da anticoagulação na COVID-19 de gravidade variável, além de avaliar a mortalidade, TEV, TEA e sangramento maior associados à anticoagulação nesses pacientes.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada em conformidade com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.⁽⁹⁾

Critérios de elegibilidade

O protocolo do estudo seguiu a metodologia *Patients of interest, Intervention to be studied, Comparison of interventions, and Outcome of interest* (PICO, isto é, população, intervenção a ser estudada, comparação de intervenções e desfecho). Com o uso de anticoagulantes como principal ponto de estudo, a estrutura PICO foi a seguinte: pacientes: pacientes adultos com COVID-19; intervenção: uso de anticoagulantes; comparação: comparação entre o tratamento-padrão e placebo; desfecho: taxa de mortalidade por qualquer causa em 30 dias, sangramento ou sangramento maior e TEA (TEA-infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral não hemorrágico, eventos adversos graves nos membros e morte cardiovascular) ou TEV em 30 dias.

Foram incluídos todos os ECR de fase 3 sobre o tema. Não foram impostas restrições quanto à data de publicação, idioma ou disponibilidade do texto integral. O protocolo do estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (Registro n. CRD42021289669).

Como se trata de uma revisão sistemática “viva”, buscaremos novos ECR a cada seis meses e acrescentaremos novas informações a esta revisão sistemática.

Fontes de informação e estratégia de busca

Dois dos autores elaboraram estratégias de busca que foram revistas e aprovadas pelo grupo de pesquisa; selecionaram fontes de informação e realizaram buscas sistemáticas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e ClinicalTrials.gov. Foram empregadas as seguintes estratégias de busca: (“COVID-19” OR “COVID” OR “coronavirus” OR “SARS-CoV-2”) AND (“anticoagulant” OR “anticoagulation” OR “agents anticoagulant”) AND (“indirect thrombin inhibitors” OR “enoxaparin” OR “fondaparinux” OR “heparin” OR “warfarin”) AND (therapy/narrow [filter] OR prognosis/narrow [filter] OR comparative study OR comparative studies); e (COVID-19 OR COVID OR CORONAVIRUS OR SARS-CoV-2) AND (anticoagulant).

Seleção de estudos

Dois pesquisadores selecionaram e extraíram, de forma independente, dados dos estudos incluídos.

Primeiro, os artigos foram selecionados por título e resumo. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para decidir se deveriam ser incluídos ou excluídos; as divergências foram resolvidas por consenso ou após discussão com um terceiro pesquisador.

Coleta de dados e desfechos investigados

Dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, intervenções (uso de anticoagulantes e tratamento-padrão), números absolutos de desfechos e tempo de acompanhamento foram extraídos dos estudos de forma independente por dois pesquisadores, e os valores extraídos foram comparados.

Risco de viés e qualidade das evidências

O risco de viés dos ECR e outros dados importantes foram avaliados por meio da ferramenta de risco de viés da *Cochrane* para ensaios randomizados (RoB 2)^(10,11) e expressos da seguinte maneira: muito grave, grave ou não grave. O risco de viés foi avaliado por dois revisores independentes, e as divergências foram resolvidas por meio de discussão com um terceiro revisor. A qualidade das evidências foi extrapolada a partir do risco de viés e descrita por meio da terminologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE),⁽¹²⁾ da seguinte maneira: muito baixa, baixa ou alta; para meta-análises, o programa *GRADEpro Guideline Development Tool*⁽¹³⁾ descreve a qualidade das evidências como sendo muito baixa, baixa, moderada ou alta.

Síntese dos resultados e análise

Os desfechos categóricos foram expressos por grupo (uso de anticoagulantes ou tratamento-padrão), número de eventos e risco calculado (em %) para cada grupo (por meio da divisão do número de eventos pelo total de pacientes em cada grupo). Quando a diferença de risco (DR) entre os grupos foi significativa, o IC95% foi expresso com base no número necessário para tratar (NNT) ou no número necessário para prejudicar. Analisamos ECR separados avaliando pacientes ambulatoriais e pacientes hospitalizados ou anticoagulação plena e doses profiláticas intermediárias. Também analisamos os subgrupos de pacientes com COVID-19 moderada (pacientes que não foram internados na UTI) e COVID-19 grave (pacientes que foram internados na UTI).

Usamos meta-análise de efeitos fixos ou aleatórios para avaliar o efeito do uso de anticoagulantes vs. tratamento-padrão nos desfechos quando esses dados estavam disponíveis em pelo menos dois ECR. Os efeitos foram relatados em forma de DR e IC95%; os IC95% que incluíram 0 indicaram que não houve diferença entre os braços anticoagulante e tratamento-padrão quanto ao efeito dos desfechos. As DR mostram o tamanho do efeito absoluto na meta-análise em comparação com o risco relativo ou a razão de chances, e essa técnica pode ser usada quando o desfecho binário for zero em ambos os braços do estudo. A

heterogeneidade dos estudos quanto aos efeitos foi quantificada pelo coeficiente I^2 ($I^2 > 50\%$ indica alta heterogeneidade). Para a meta-análise, usamos o programa *Review Manager*, versão 5.4 (RevMan 5; *Cochrane Collaboration*, Oxford, Reino Unido).

RESULTADOS

Foram identificados 401 estudos nos bancos de dados selecionados. Após a eliminação de duplicatas e a inclusão de estudos que preenchiam os critérios de elegibilidade, 11 estudos foram selecionados para a avaliação do texto integral. Destes, foram excluídos 2 (Figura 1). Portanto, 9 ECR foram incluídos na

presente revisão sistemática e meta-análise.⁽¹⁴⁻²²⁾ As características dos estudos, o risco de viés e a qualidade das evidências são apresentados nas Tabelas 1 e 2, bem como nas Tabelas S1-S3.

A população do estudo foi composta por 6.004 pacientes com COVID-19 leve a grave. Destes, 3.037 receberam anticoagulantes e 2.967 receberam o tratamento-padrão ou placebo. Quando a população do estudo foi estratificada por hospitalização por COVID-19, os pacientes pós-alta foram representados em 1 ECR com 160 pacientes no grupo placebo e 160 no grupo profilático.⁽²²⁾ Foram incluídos 8 ECR com pacientes hospitalizados com doença moderada

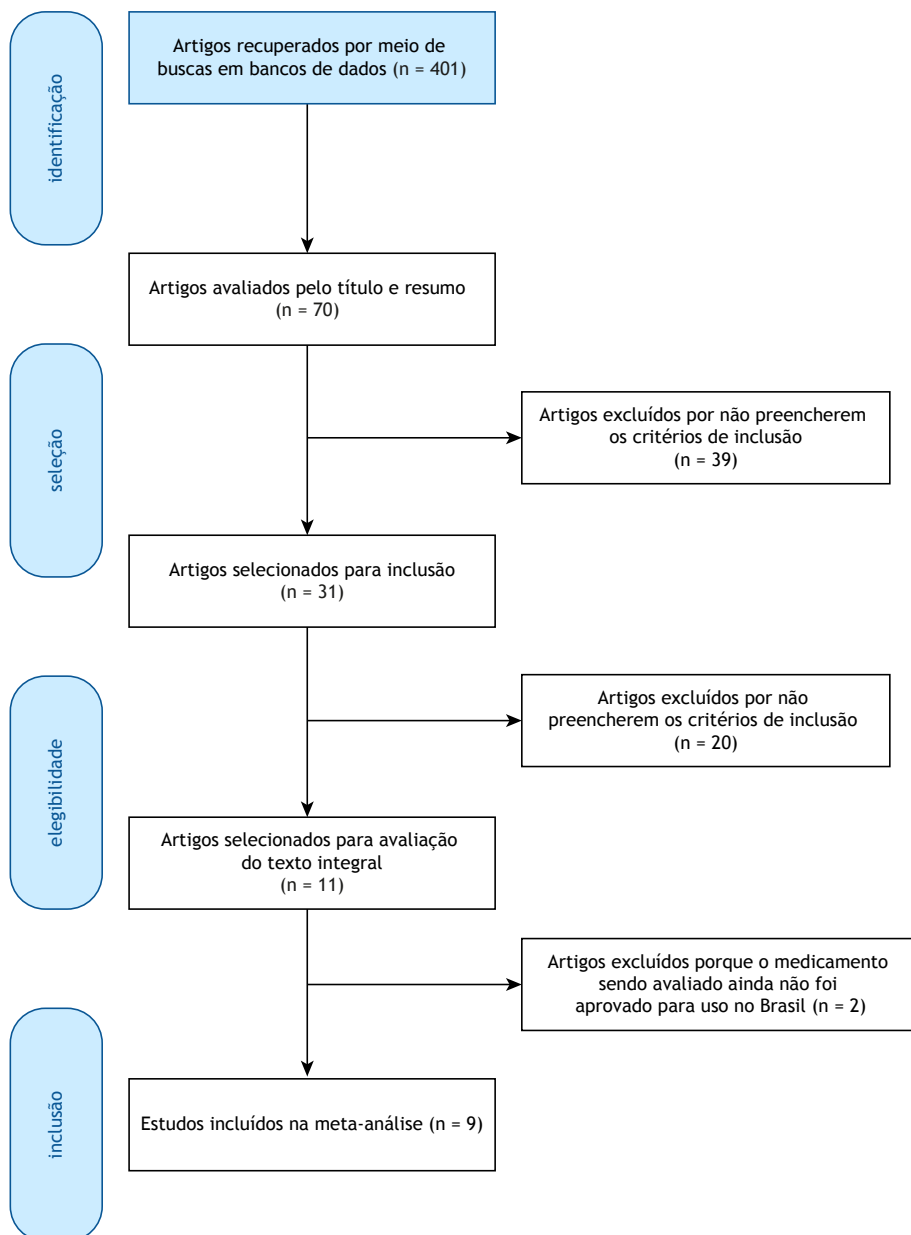


Figura 1. Fluxograma *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* do processo de inclusão de estudos em nossa revisão sistemática e meta-análise.

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na meta-análise.

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Grupo de comparação	Desfecho	Duração
Perepu et al. ⁽²⁰⁾	ECR aberto	Adultos com COVID-19 hospitalizados	N = 88 Dose intermediária de enoxaparina (1 mg/kg/dia se IMC < 30 kg/m ² ou 0.5 mg/kg 12/12 h se IMC > 30 kg/m ²)	N = 88 Enoxaparina profilática 40 mg/dia (se IMC < 30 kg/m ²) ou 30-40 mg 12/12 h (se IMC > 30 kg/m ²)	Mortalidade em 30 dias Tromboembolismo arterial/venoso Sangramento	30 dias
Investigadores do INSPIRATION et al. ⁽²¹⁾	ECR com cegamento da avaliação dos desfechos	Pacientes adultos com COVID-19 na UTI até 7 dias após a hospitalização	N = 280 Enoxaparina 1 mg/kg/dia (120 kg) Substituída por heparina não fracionada se a função renal < 30 ml/min	N = 286 Enoxaparina 40 mg/kg/dia	Tromboembolismo arterial/venoso Necessidade de ECMO N. de dias livres de ventilação mecânica Alta da UTI Sangramento	30 dias
Investigadores do REMAP-CAP et al. ⁽¹⁶⁾	ECR aberto	Pacientes adultos com COVID-19 na UTI e necessidade de suporte respiratório ou cardíaco	N = 534 Anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular	N = 564 Tromboprofilaxia com dose baixa ou tromboprofilaxia com dose intermediária aumentada	Tromboembolismo venoso/arterial N. de dias livres de suporte orgânico Sangramento Sobrevida até a alta hospitalar	21 dias
Investigadores do ATTACC et al. ⁽¹⁸⁾	ECR aberto	Pacientes adultos com COVID-19 na enfermaria e sem necessidade de suporte respiratório ou cardíaco	N = 1.190 Anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular	N = 1.054 Tromboprofilaxia com dose baixa ou tromboprofilaxia com dose intermediária aumentada	Tromboembolismo venoso/arterial N. de dias livres de suporte orgânico Sangramento Sobrevida até a alta hospitalar	21 dias
Sholzberg et al. ⁽¹⁷⁾	ECR aberto	Adultos com COVID-19 hospitalizados, dímero D acima do limite superior de normalidade e SpO ₂ < 93% em ar ambiente	N = 228 Anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular	N = 237 Tromboprofilaxia com dose baixa de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular	Mortalidade Ventilação mecânica ou óbito N. de dias livres de ventilação mecânica Admissão na UTI ou óbito Tromboembolismo venoso/arterial N. de dias livres de suporte orgânico Sangramento	28 dias

Continua...▶

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na meta-análise. (Continuação...)

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Grupo de comparação	Desfecho	Duração
Lopes et al. ⁽¹⁴⁾	ECR aberto	Adultos com COVID-19 hospitalizados dentro de 14 dias após o início dos sintomas, dímero D acima do limite superior de normalidade e $SpO_2 < 93\%$ em ar ambiente	N = 310 Rivaroxabana 20 mg/dia para paciente estáveis ou enoxaparina 1 mg/kg 12/12 h para paciente instáveis	N = 304 Tromboprofilaxia com dose baixa de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular	Mortalidade Tempo de internação hospitalar Duração do uso de oxigênio Tromboembolismo venoso/arterial Sangramento	30 days
Oliynyk et al. ⁽¹⁵⁾	ECR aberto	Adultos com COVID-19 hospitalizados, dímero D > 3 mg/L e $PaO_2 < 60$ mmHg em ar ambiente	N = 84 Anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular	N = 42 Heparina de baixo peso molecular	Mortalidade Ventilação mecânica ou óbito	28 dias
Spyropoulos et al. ⁽¹⁹⁾	ECR aberto	Adultos com COVID-19 hospitalizados e dímero D > 4 vezes o limite superior de normalidade, com necessidade de oxigênio suplementar	N = 130 Anticoagulação com enoxaparina 1 mg/kg 12/12 h se $CrCl = 15-39$ mL/min/1,73 m ²	N = 127 Enoxaparina 30-40 mg/kg uma vez ou duas vezes ao dia ou 22.500 UI de heparina não fracionada	Tromboembolismo venoso/arterial Mortalidade Sangramento Intubação endotraqueal Reinternação hospitalar	30 dias
Ramacciotti et al. ⁽²²⁾	ECR aberto	Pacientes com COVID-19 que receberam alta com escore IMPROVE de risco de TEV ≥ 4 ou = 2-3 e dímero D > 1.000 ng/mL durante a hospitalização	N = 160 Rivaroxabana 10 mg/dia durante 35 dias	N = 160 Tratamento-padrão	Mortalidade relacionada a tromboembolismo venoso/arterial Sangramento	30 dias

ECR: ensaio clínico controlado randomizado; IMPROVE: *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*; TEV: tromboembolismo venoso; e ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea).

a grave, estratificados por tipo de anticoagulação: anticoagulação plena vs. tratamento-padrão e dose profilática intermediária vs. tratamento-padrão.⁽¹⁴⁻²¹⁾

No que tange ao risco de viés dos ECR,⁽¹⁴⁻²²⁾ 4 apresentaram randomização e alocação cega com risco de viés.^(15,17,20,22) Além disso, apenas 1 ECR apresentou cegamento duplo,⁽²¹⁾ ao passo que os demais apresentaram cegamento simples, sem cegamento da avaliação dos desfechos em 8.^(14-20,22) Cinco ECR usaram desfechos combinados.^(16-19,22) Um estudo não relatou as características basais, impedindo assim que se demonstrasse a semelhança entre os grupos para

comparação.⁽²¹⁾ Um estudo não descreveu o cálculo do tamanho da amostra,⁽¹⁵⁾ e um não usou a análise por intenção de tratar⁽²¹⁾; todos estes foram considerados riscos de viés (Tabela 2). Portanto, o risco global de viés foi considerado moderado.

Pacientes com COVID-19 não hospitalizados

Um ECR⁽²²⁾ foi incluído na análise de pacientes com COVID-19 não hospitalizados. No estudo em questão, os pacientes com COVID-19 foram, no dia da alta hospitalar, aleatoriamente selecionados para receber rivaroxabana 10 mg (tromboprofilaxia estendida) ou

Tabela 2. Risco de viés dos ensaios clínicos controlados randomizados incluídos na meta-análise.^a

Estudo	Randomização	Alocação	Cegamento duplo	Observador	Perdas	Características/prognósticos	Desfecho	IDT	Cálculo do tamanho da amostra	Ensaio interrompido antes do previsto
Perepu et al. ⁽²⁰⁾	Amarelo	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Investigadores do INSPIRATION et al. ⁽²¹⁾	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Investigadores do REMAP-CAP et al. ⁽¹⁶⁾	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Investigadores do ATTACC et al. ⁽¹⁸⁾	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Sholzberg et al. ⁽¹⁷⁾	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde
Lopes et al. ⁽¹⁴⁾	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Oliynyk et al. ⁽¹⁵⁾	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Spyropoulos et al. ⁽¹⁹⁾	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde
Ramacciotti et al. ⁽²²⁾	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde

IDT: intenção de tratar. ^aVermelho = risco de viés; amarelo = não está claro; verde = sem risco de viés.

nenhuma intervenção farmacológica após 35 dias. Esses pacientes apresentavam alto risco de TEV. Para definir essa população, os autores usaram um escore IMPROVE (do inglês *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*) de risco de TEV > 4 ou = 2/3 com dímero D elevado (> 500 ng/mL ou o dobro do valor basal). O desfecho primário foi uma combinação dos seguintes: TEV sintomático; morte por TEV; TEV assintomático detectado por ultrassonografia dúplex venosa de membros inferiores e angiotomografia pulmonar; TEA sintomático e morte cardiovascular no 35º dia. Os resultados do estudo não mostraram diferença significativa entre o grupo que recebeu a intervenção e o grupo que recebeu o tratamento-padrão quanto ao TEV (DR: -0,02; IC95%: -0,04 a 0,01). Também não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu a intervenção e o grupo que recebeu o tratamento-padrão quanto ao tromboembolismo pulmonar sintomático (DR: -0,01; IC95%: -0,03 a 0,01). Finalmente, não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu a intervenção e o grupo que recebeu o tratamento-padrão quanto à embolia pulmonar fatal (DR: -0,02; IC95%: -0,04 a 0,01); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S1).⁽²²⁾

Pacientes com COVID-19 hospitalizados

Seis ECR⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ foram incluídos na análise de pacientes com COVID-19 hospitalizados, com 2.491 pacientes no grupo que recebeu a dose terapêutica (anticoagulação plena) e 2.422 pacientes no grupo que recebeu o tratamento-padrão. Como se pode observar na Figura 2A, não houve redução significativa da taxa de mortalidade em 30 dias em pacientes com doença moderada a grave (DR: -0,01; IC95%: -0,04 a 0,02; p = 0,50; I² = 59%); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S2). Quando os pacientes com COVID-19 moderada^(14,15,17,18) ou grave⁽¹⁶⁾ foram analisados separadamente, não se observou diferença significativa entre anticoagulação plena e tratamento-padrão naqueles com COVID-19 moderada (DR: -0,02; IC95%: -0,06 a 0,03; p = 0,41; I² = 75%; Figura 2B); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S2). Apenas um estudo avaliou pacientes com COVID-19 grave; o estudo não mostrou diferença significativa entre os dois grupos quanto à taxa de mortalidade (DR: 0,01; IC95%: -0,04 a 0,07; p = 0,66), com evidências de qualidade muito baixa (Tabela S2).

Eventos trombóticos (eventos de TEV, TEA ou ambos) foram avaliados em 5 estudos,^(14,16-19) com um total de 2.449 pacientes no grupo que recebeu a dose terapêutica e 2.338 pacientes no grupo que recebeu o tratamento-padrão. Como se pode observar na Figura 2C, houve redução significativa (de 3%) dos eventos trombóticos em 30 dias no grupo que recebeu a dose terapêutica em comparação com o grupo que recebeu o tratamento-padrão (DR: -0,03; IC95%: -0,06 a -0,00; p = 0,04; I² = 78%), com NNT = 33. A qualidade das evidências foi moderada (Tabela S2). Esse resultado foi

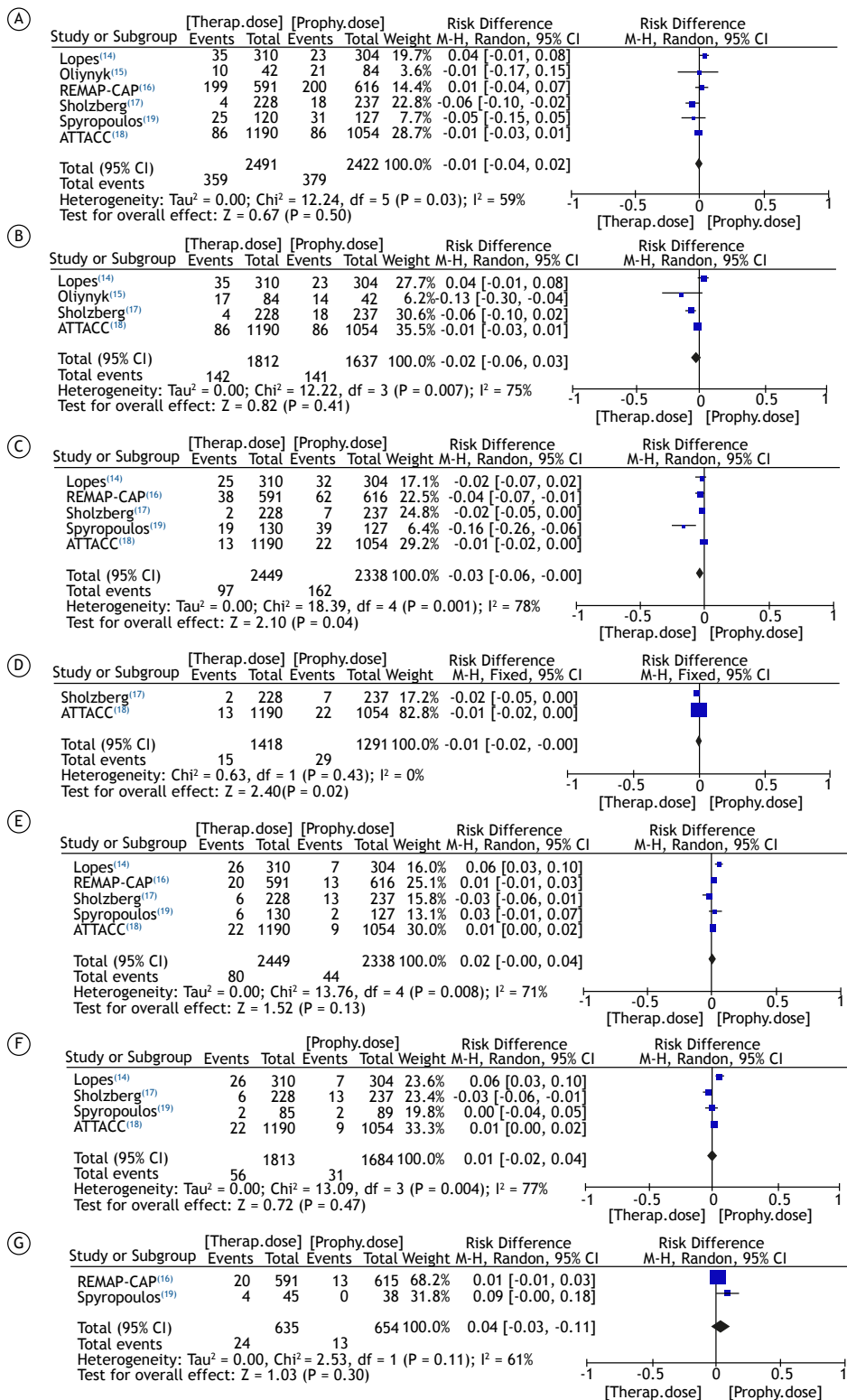


Figura 2. Gráfico de floresta de comparação: 1 Anticoagulação terapêutica vs. tratamento-padrão - ensaios clínicos controlados randomizados, desfecho: A: mortalidade em 30 dias em todos os pacientes com COVID-19 hospitalizados, B: mortalidade em 30 dias em pacientes com COVID-19 moderada, C: tromboembolismo venoso em 30 dias em todos os pacientes com COVID-19 hospitalizados, D: tromboembolismo venoso em 30 dias em pacientes com COVID-19 moderada, E: sangramento maior em 30 dias em todos os pacientes com COVID-19 hospitalizados, F: sangramento maior em 30 dias em pacientes com COVID-19 moderada, G: sangramento maior em 30 dias em pacientes com COVID-19 grave. M-H: (método de) Mantel-Haenszel; e df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

persistentemente significativo quando a gravidade da COVID-19 foi avaliada. Em pacientes com COVID-19 moderada,^(17,18) 2 estudos demonstraram redução de 1% da DR (IC95%: -0,02 a -0,00; Figura 2D), com NNT = 100 e evidências de qualidade baixa (Tabela S2). Em pacientes com COVID-19 grave,⁽¹⁶⁾ 1 estudo demonstrou redução significativa (de 4%) do TEV após 30 dias (IC95%: -0,04 a -0,01; $p = 0,02$); o NNT foi = 25, e a qualidade das evidências foi baixa (Tabela S2).

Sangramento maior em 30 dias foi descrito em 5 estudos, com amostra total de 4.787 pacientes.^(14,16-19) Como se pode observar na Figura 2E, não houve diferença significativa entre coagulação plena e tratamento-padrão quanto ao sangramento maior (DR: 0,02; IC95%: -0,00 a 0,04; $p = 0,13$; $I^2 = 71\%$); a qualidade das evidências foi muito baixa. Quando foram analisados os pacientes com COVID-19 moderada,^(15,18-20) não se observou diferença significativa entre os dois grupos (DR: 0,01; IC95%: -0,02 a 0,04; $p = 0,40$; $I^2 = 72\%$); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S2). Em pacientes com COVID-19 grave, 2 ECR mostraram que não houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto ao sangramento maior (DR: 0,04; IC95%: -0,03 a 0,11; $p = 0,11$; $I^2 = 61\%$;

Figura 2G)^(16,19); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S2).

Dose profilática intermediária vs. dose profilática (tratamento-padrão)

Um total de 771 pacientes oriundos de 2 ECR^(21,22) foram analisados quanto ao uso de dose profilática intermediária vs. tratamento-padrão. Ambos os estudos avaliaram intervenções em pacientes com COVID-19 grave. Como mostra a Figura 3A, não se observou diferença significativa entre os dois grupos quanto à taxa de mortalidade em 30 dias (DR: -0,01; IC95%: -0,07 a 0,06; $p = 0,81$; $I^2 = 0\%$); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S3).

Como se pode observar na Figura 3B, não houve diferença significativa entre os dois grupos no que tange a eventos de TEV (DR: -0,00; IC95%: -0,03 a 0,03; $p = 0,99$; $I^2 = 0\%$); a qualidade das evidências foi baixa (Tabela S3). Como se pode observar na Figura 3C, o risco de eventos de TEA foi semelhante nos dois grupos (DR: 0,01; IC95%: -0,04 a 0,05; $p = 0,77$; $I^2 = 62\%$); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S3). Como se pode observar na Figura 3D, não houve diferença significativa entre os dois grupos no que tange ao sangramento maior (DR: 0,01; IC95%:

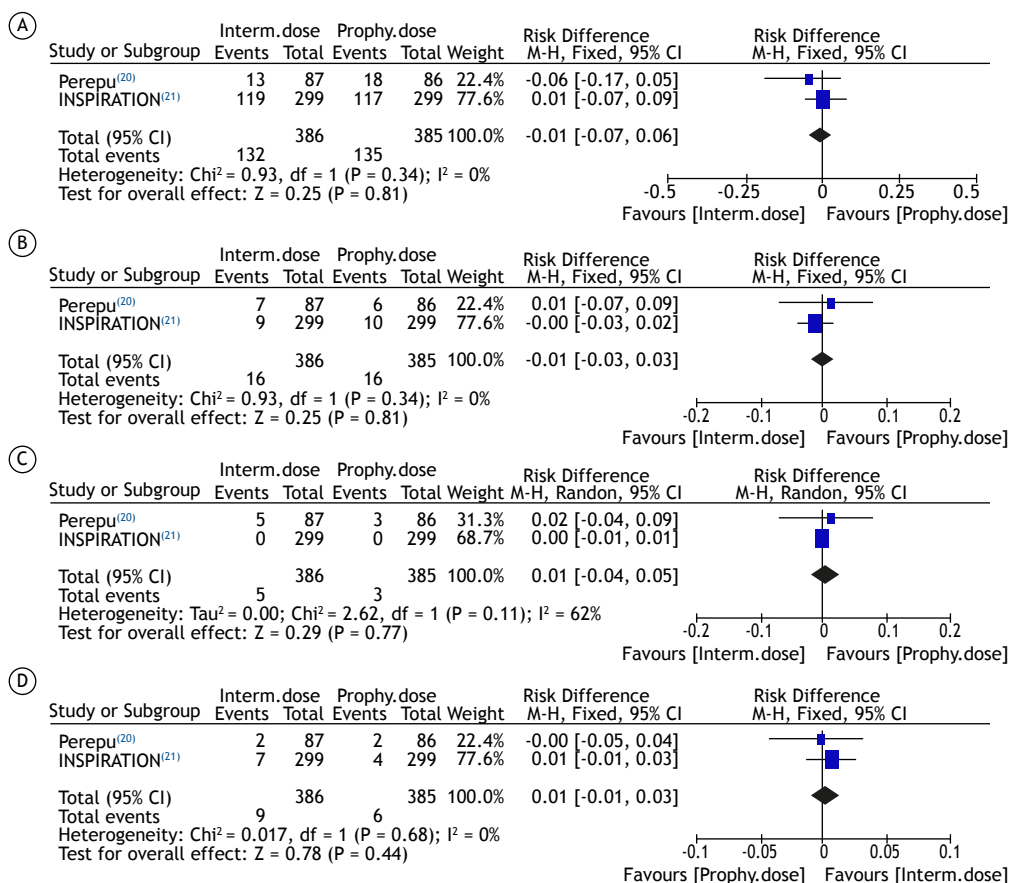


Figura 3. Gráfico de floresta de comparação: 1 Anticoagulação profilática intermediária vs. tratamento-padrão/placebo - ensaios clínicos controlados randomizados, desfecho: A: mortalidade em 30 dias, B: tromboembolismo venoso em 30 dias, C: sangramento maior em 30 dias. M-H: (método de) Mantel-Haenszel; e df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

-0,01 a 0,03; $p = 0,44$; $I^2 = 0\%$); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S3).

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática e meta-análise mostrou que a anticoagulação terapêutica não teve nenhum efeito de redução da mortalidade ou de aumento de eventos hemorrágicos maiores em pacientes com COVID-19 moderada a grave. Observamos uma ligeira redução de eventos de TEV em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave em 30 dias quando a anticoagulação terapêutica foi usada. O uso de uma dose profilática intermediária ou de intervenção profilática pós-alta não apresentou relação nem com redução de mortalidade, TEV e TEA nem com aumento de sangramento.

No tocante ao desfecho de mortalidade em pacientes com COVID-19 hospitalizados, nossos resultados são semelhantes aos de outras revisões sistemáticas.^(5,8) A anticoagulação terapêutica nesses pacientes pode não estar diretamente relacionada com a mortalidade, mas pode estar relacionada com a redução do TEV. O TEV pode ser fatal em pacientes hospitalizados e, se não for reconhecido, pode aumentar o risco de mortalidade. Observamos um efeito consistente da anticoagulação terapêutica na redução do TEV, mesmo quando os pacientes moderados (na enfermagem) ou graves (na UTI) foram analisados como um subgrupo. Além disso, a anticoagulação terapêutica nessa população não aumentou o sangramento maior durante o tratamento como desfecho primário de segurança. Esse achado é consistente com os de revisões sistemáticas anteriores que mostraram redução de eventos de TEV em pacientes hospitalizados.⁽²³⁻²⁵⁾ No entanto, os autores das revisões supracitadas agruparam todos os ECR com diferentes doses de anticoagulação como sendo o grupo de intervenção. Em nossos resultados, pudemos enfatizar a redução do TEV quando a anticoagulação terapêutica foi usada como intervenção. Por outro lado, a redução do TEV foi pequena, sendo necessário um NNT elevado para uma redução = 1 do TEV. Além disso, a qualidade das evidências foi baixa, aumentando o grau de incerteza. São necessários mais ECR para aumentar o grau de certeza dos resultados.

O efeito da anticoagulação intermediária não se relacionou com a redução do TEV em comparação com o tratamento-padrão. Esse achado está de acordo com a literatura.⁽²⁴⁻²⁶⁾ A maioria das diretrizes clínicas de COVID-19 recomenda o uso de anticoagulação profilática durante a hospitalização. No entanto, apenas 2 ECR analisaram a eficácia dessa intervenção. Essa importante recomendação clínica deve ser avaliada na realidade de prática clínica para os pacientes que apresentem características semelhantes aos daqueles que foram incluídos nos ECR. Precisamos considerar se a intervenção terapêutica é recomendada para todos os pacientes com COVID-19, mesmo quando não apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos. Alguns protocolos de ECR consideraram a necessidade de um nível elevado de inflamação sistêmica

nos critérios de inclusão. É importante mencionar o NNT necessário para uma redução = 1 da ocorrência de eventos de TEV. Identificamos um mínimo de 100 pacientes que receberam anticoagulação terapêutica para reduzir o TEV. Ensaios em andamento podem determinar se a anticoagulação com dose terapêutica aumenta a eficácia em desfechos específicos. Portanto, precisamos avaliar o melhor equilíbrio para trocar anticoagulação profilática por anticoagulação terapêutica e tentar estabelecer o diagnóstico de TEV.

Em pacientes com COVID-19 não hospitalizados, não observamos redução da mortalidade, TEV ou TEA com o uso de dose profilática após a alta hospitalar. No entanto, é preciso considerar as condições clínicas dos pacientes no momento da alta. A maioria dos pacientes críticos precisa de reabilitação para se recuperar de longos períodos de imobilidade, e precisamos considerar o risco de eventos de TEV após a alta hospitalar. Infelizmente, apenas um dos ECR incluídos no presente estudo abordou essa questão, e não temos uma resposta robusta a essa pergunta. Além disso, pacientes ambulatoriais sintomáticos com COVID-19 precisam ser avaliados em ECR para que se possam avaliar os benefícios do uso de anticoagulantes. Para responder a essa pergunta, ECR estão em andamento em todo o mundo nesse momento.

A presente revisão sistemática e meta-análise tem pontos fortes e limitações. Como apenas ECR de fase 3 foram incluídos no presente estudo, pudemos demonstrar a real influência que a intervenção utilizada teve nos desfechos selecionados. O grau de certeza dos resultados aqui apresentados depende de novos ECR e futuras análises de populações maiores. Outras limitações incluem as características da população do estudo, os desfechos avaliados em diferentes momentos e as diferenças entre os estudos quanto às intervenções, que sugerem que os estudos são heterogêneos. Além disso, um dos estudos incluídos na presente revisão sistemática e meta-análise incluiu pacientes ambulatoriais e teve uma amostra pequena, o que limita o grau de certeza de nossos resultados. Portanto, não podemos afirmar se os resultados aqui apresentados sofrerão alterações no futuro.

Em suma, a anticoagulação terapêutica aparentemente não reduz a mortalidade em pacientes com COVID-19. Em pacientes hospitalizados, a anticoagulação terapêutica parece resultar em ligeira redução do TEV sem aumento do risco de sangramento maior.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SET, HAB, IF e WMB: concepção e desenho do estudo. WMB, SET, DRB e IF: coleta de dados, análise estatística e interpretação dos dados. WMB, DRB e SET: redação do manuscrito. SET, HAB, AN, AS e WMB: revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 Dec 21]. Situation reports. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1642-1653. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718532>
- Lu YF, Pan LY, Zhang WW, Cheng F, Hu SS, Zhang X, et al. A meta-analysis of the incidence of venous thromboembolic events and impact of anticoagulation on mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;100:34-41. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.023>
- Flumignan RL, Tinôco JDS, Pascoal PI, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MI, et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD013739. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013739>
- Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikedeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1182-1196. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005>
- McBane RD 2nd, Torres Roldan VD, Niven AS, Pruthi RK, Franco PM, Linderbaum JA, et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2467-2486. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.030>
- Abdel-Maboud M, Menshawy A, Elgebaly A, Bahbah EI, El Ashal G, Negida A. Should we consider heparin prophylaxis in COVID-19 patients? a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(3):830-832. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02253-x>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>
- McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12(1):55-61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
- GRADE [homepage on the Internet]. The GRADE Working Group; c2004-2021 [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://gradeworkinggroup.org/>
- GRADEpro GDT [homepage on the Internet]. Hamilton, Canada: McMaster University and Evidence Prime; c2021. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. Available from: <https://www.gradepr.org/>
- Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, 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. *Lancet*. 2021;397(10291):2253-2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
- Olynyk O, Barg W, Slifirczyk A, Olynyk Y, Dubrov S, Gurianov V, et al. Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. *Life (Basel)*. 2021;11(10):1032. <https://doi.org/10.3390/11101032>
- REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>
- Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ánle FN, 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*. 2021;375:n2400. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2400>
- ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790-802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>
- Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. HEP-COVID Investigators. 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 [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2022 Feb 1;182(2):239]. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1612-1620. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>
- Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2225-2234. <https://doi.org/10.1111/jth.15450>
- INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, 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*. 2021;325(16):1620-1630. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152>
- Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10319):50-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8)
- Wijaya I, Andhika R, Huang I. The Use of Therapeutic-Dose Anticoagulation and Its Effect on Mortality in Patients With COVID-19: A Systematic Review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620960797. <https://doi.org/10.1177/1076029620960797>
- Ortega-Paz L, Galli M, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, Bikedeli B, et al. Safety and efficacy of different prophylactic anticoagulation dosing regimens in critically and non-critically ill patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [published online ahead of print, 2021 Sep 14]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;pvab070. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab070>
- Jorda A, Siller-Matula JM, Zeitlinger M, Jilma B, Gelbenegger G. Anticoagulant Treatment Regimens in Patients With Covid-19: A Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(3):614-623. <https://doi.org/10.1002/cpt.2504>
- Zhang S, Li Y, Liu G, Su B. Intermediate-to-therapeutic versus prophylactic anticoagulation for coagulopathy in hospitalized COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2021;19(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00343-1>



Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: revisão sistemática “viva” e meta-análise

Diane R Batista¹, Idevaldo Floriano², Antonio Silvinato³, Hélio A Bacha⁴, Alexandre N Barbosa⁵, Suzana E Tanni⁶, Wanderley M Bernardo⁶

Tabela S1. Análise Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation da anticoagulação profilática vs. tratamento-padrão em pacientes com COVID-19 não hospitalizados: qualidade das evidências dos ensaios clínicos controlados randomizados incluídos.

N. de estudos	Avaliação do grau de certeza			Impre- cisão	Outras conside- rações	N. de pacientes		Efeito Relativo (IC95%)	Grau de certeza	Importância
	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsis- tência			Indirectness	Trombopprofilaxia após a alta em pacientes com COVID-19			
Trombose venosa profunda										
1		Grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	nenhuma	0/160 (0,0%)	3/160 (1,9%)	RR 0,14 (0,01 a 2,74)	16 a menos por 1.000 (de 19 a menos a 33 a mais)
Embolia pulmonar sintomática										
1	ensaio randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	nenhuma	1/160 (0,6%)	2/160 (1,3%)	RR 0,50 (0,05 a 5,49)	6 a menos por 1.000 (de 12 a menos a 56 a mais)
Embolia pulmonar fatal										
1	ensaio randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	nenhuma	0/160 (0,0%)	3/160 (1,9%)	RR 0,14 (0,01 a 2,74)	16 a menos por 1.000 (de 19 a menos a 33 a mais)
TEV sintomático + mortalidade por qualquer causa										
1	ensaio randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	nenhuma	4/160 (2,5%)	9/160 (5,7%)	RR 0,44 (0,14 a 1,41)	32 a menos por 1.000 (de 49 a menos a 23 a mais)

RR: razão de risco; e TEV: tromboembolismo venoso.

Explicações

a. cegamento, cegamento da avaliação dos desfechos, randomização
b. intervalo de confiança amplo

Tabela S2. Análise Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation da anticoagulação terapêutica vs. placebo/tratamento-padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave: qualidade das evidências dos ensaios clínicos controlados randomizados incluídos.

N. de estudos	Avaliação do grau de certeza				N. de pacientes			Efeito		Grau de certeza	Importância	
	Desenho do estudo	Risco de vies	Inconsistência	Indirectness	Imprecisão	Outras considerações	Tromboprofilaxia após a alta em pacientes com COVID-19	Tratamento-padrão	Relativo (IC95%)			Absoluto (IC95%)
COVID-19												
Mortalidade em 30 dias												
6	ensaios randomizados	Muito grave ^a	Grave ^b	Não grave	Grave ^c	nenhuma	359/2.491 (14,4%)	379/2.422 (15,6%)	RR 0,95 (0,71 a 1,28)	8 a menos por 1.000 (de 45 a menos a 44 a mais)	⊖○○○ Muito baixo	Importante
Eventos trombóticos em 30 dias												
5	ensaios randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	97/2.449 (4,0%)	162/2.338 (6,9%)	RR 0,59 (0,43 a 0,79)	28 a menos por 1.000 (de 39 a menos a 15 a menos)	⊖⊖⊖○ Moderado	Importante
Sangramento maior em 30 dias												
4	ensaios randomizados	Muito grave ^a	Muito grave ^b	Não grave	Muito grave ^c	nenhuma	80/2.449 (3,3%)	44/2.338 (1,9%)	RR 1,62 (0,76 a 3,43)	12 a menos por 1.000 (de 5 a menos a 46 a mais)	⊖○○○ Muito baixo	Importante
Mortalidade em 30 dias, COVID-19 moderada												
4	ensaios randomizados	Grave ^a	Muito grave ^b	Não grave	Muito grave ^c	nenhuma	142/1.812 (7,8%)	141/1.637 (8,6%)	RR 0,76 (0,45 a 1,30)	21 a menos por 1.000 (de 47 a menos a 26 a mais)	⊖○○○ Muito baixo	Importante
Eventos trombóticos em 30 dias, COVID-19 moderada												
2	ensaios randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^c	nenhuma	15/1.418 (1,1%)	29/1.291 (2,2%)	RR 0,47 (0,25 a 0,88)	12 a menos por 1.000 (de 17 a menos a 3 a menos)	⊖⊖⊖○ Baixo	Importante
Sangramento maior em 30 dias, COVID-19 moderada												
3	ensaios randomizados	Grave ^a	Muito grave	Não grave	Muito grave ^c	nenhuma	54/1.728 (3,1%)	29/1.595 (1,8%)	RR 1,60 (0,52 a 4,88)	11 a mais por 1.000 (de 9 a menos a 71 a mais)	⊖○○○ Muito baixo	Importante

Continua...▶

Tabela S2. *Análise Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation da anticoagulação terapêutica vs. placebo/tratamento-padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave: qualidade das evidências dos ensaios clínicos controlados randomizados incluídos. (Continuação...)*

N. de estudos	Desenho do estudo	Avaliação do grau de certeza			N. de pacientes			Efeito		Grau de certeza	Importância	
		Risco de vies ^{a,d}	Inconsistência	Indirectness	Imprecisão	Outras considerações	Tromboprolifasia após a alta em pacientes com COVID-19	Tratamento-padrão	Relativo (IC95%)			Absoluto (IC95%)
Mortalidade em 30 dias, COVID-19 grave												
1	ensaio randomizados	Grave ^{a,d}	Não grave	Não grave	Muito grave ^c	nenhuma	199/591 (33,7%)	200/616 (32,5%)	RR 1,04 (0,88 a 1,22)	13 a mais por 1.000 (de 39 a menos a 71 a mais)	⊖○○○ Muito baixo	Importante
Eventos trombóticos em 30 dias, COVID-19 grave												
1	ensaio randomizados	Grave ^{a,d}	Não grave	Não grave	Grave ^c	nenhuma	38/591 (6,4%)	62/616 (10,1%)	RR 0,64 (0,43 a 0,94)	36 a menos por 1.000 (de 57 a menos a 6 a menos)	⊖○○○ Baixo	Importante
Sangramento maior em 30 dias, COVID-19 grave												
1	ensaio randomizados	Grave ^{a,d}	Não grave	Não grave	Muito grave ^c	nenhuma	20/591 (3,4%)	13/616 (2,1%)	RR 1,60 (0,81 a 3,19)	13 a mais por 1.000 (de 4 a menos a 46 a mais)	⊖○○○ Muito baixo	Importante

RR: razão de risco.

Explicações

a. cegamento, cegamento da avaliação dos desfechos, randomização

b. heterogeneidade elevada

c. intervalo de confiança amplo

d. sem cálculo do tamanho da amostra

Tabela S3. Análise *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* da anticoagulação profilática intermediária vs. tratamento-padrão/placebo em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave: qualidade das evidências dos ensaios clínicos controlados randomizados incluídos.

N. de estudos	Avaliação do grau de certeza				N. de pacientes		Efeito		Grau de certeza	Importância
	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Indirectness	Imprecisão	Outras considerações	Tromboprolifasia após a alta em pacientes com COVID-19	Tratamento-padrão	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)
2	ensaios randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Mortalidade em 30 dias, COVID-19 grave				
						nenhuma	132/386 (34,2%)	135/385 (35,1%)	RR 0,98 (0,81 a 1,18)	7 a menos por 1.000 (de 67 a menos a 63 a mais)
2	ensaios randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Tromboembolismo venoso em 30 dias, COVID-19 grave				
						nenhuma	16/386 (4,1%)	16/385 (4,2%)	RR 1,00 (0,51 a 1,96)	0 a menos por 1.000 (de 20 a menos a 40 a mais)
2	ensaios randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Trombose arterial em 30 dias, COVID-19 grave				
						nenhuma	5/386 (1,3%)	3/385 (0,8%)	RR 1,65 (0,41 a 6,68)	5 a mais por 1.000 (de 5 a menos a 44 a mais)
2	ensaios randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Sangramento maior em 30 dias, COVID-19 grave				
						nenhuma	9/386 (2,3%)	6/385 (1,6%)	RR 1,50 (0,54 a 4,16)	8 a mais por 1.000 (de 7 a menos a 49 a mais)

RR: razão de risco.

Explicações

a. cegamento, cegamento da avaliação dos desfechos

b. intervalo de confiança amplo

c. heterogeneidade elevada



Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: atualização de revisão sistemática “viva” e meta-análise

Diane R Batista¹, Idevaldo Floriano², Antonio Silvinato³, Hélio A Bacha⁴, Alexandre Naime Barbosa⁵, Suzana E Tanni⁶, Wanderley M Bernardo⁶

AO EDITOR,

Esta é uma atualização de uma revisão sistemática “viva” e meta-análise realizada por Batista et al.⁽¹⁾ Realizamos uma busca de artigos publicados no período entre janeiro de 2020 e dezembro de 2022. Recuperamos 431 artigos, mas apenas 14 permaneceram. Desses 14 estudos, nove já haviam sido avaliados.⁽¹⁾ Portanto, cinco estudos foram incluídos na presente atualização. Dos cinco estudos, dois incluíram pacientes adultos hospitalizados (um ensaio clínico randomizado (ECR) aberto com 186 pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e um ECR aberto com 159 pacientes admitidos na UTI) e três eram ECR com pacientes ambulatoriais com COVID-19 (um ECR duplo-cego e dois ECR abertos). Em virtude da heterogeneidade das intervenções, três ECR com pacientes ambulatoriais com COVID-19 não foram incluídos na presente atualização. Ramacciotti et al.⁽²⁾ investigaram a anticoagulação prolongada pós-alta para pacientes com COVID-19. Para a análise de pacientes hospitalizados com COVID-19, oito ECR⁽³⁻¹⁰⁾ foram incluídos na presente atualização, num total de 2.695 pacientes no grupo dose terapêutica (anticoagulação plena) e 2.553 no grupo tratamento padrão. Não houve redução significativa da taxa de mortalidade em 30 dias em pacientes com COVID-19 moderada a grave (diferença de risco (DR): -0,00; IC95%: -0,03 a 0,02; p = 0,77; I² = 60%); a qualidade das evidências foi muito baixa. Quando os pacientes com COVID-19 moderada^(3,4,6,7,9) ou grave^(5,10) foram analisados separadamente, não houve diferença significativa entre anticoagulação plena e tratamento padrão naqueles com COVID-19 moderada (DR: -0,01; IC95%: -0,05 a 0,03; p = 0,77; I² = 76%); a qualidade das evidências foi muito baixa. Dois estudos avaliaram pacientes com COVID-19 grave^(5,10) sem diferença significativa entre os dois grupos quanto à taxa de mortalidade (DR: 0,01; IC95%: -0,04 a 0,06; p = 0,66; I² = 0%); a qualidade das evidências foi muito baixa.

Eventos trombóticos foram avaliados em sete estudos,^(3,5-10) num total de 2.621 pacientes no grupo dose terapêutica e 2.511 no grupo tratamento padrão. Houve uma redução significativa (de 3%) nos eventos trombóticos em 30 dias no grupo dose terapêutica em comparação com o grupo tratamento padrão (DR: -0,03; IC95%: -0,05 a -0,01; p = 0,009; I² = 73 %); o número necessário para tratar (NNT) foi = 33, e a qualidade das evidências foi baixa. Esse resultado permaneceu significativo quando

a gravidade da COVID-19 foi avaliada. Em pacientes com COVID-19 moderada, três estudos^(6,7,9) demonstraram uma redução de 2% na DR (IC95%: -0,04 a -0,00; p = 0,06; I² = 55%); o NNT foi = 50, e a qualidade das evidências foi baixa. Em pacientes com COVID-19 grave, dois estudos^(5,10) demonstraram uma redução significativa (de 3%) nos eventos trombóticos após 30 dias (IC95%: -0,06 a -0,01; p = 0,02; I² = 33%); o NNT foi = 33, e a qualidade das evidências foi moderada.

A ocorrência de sangramento maior em 30 dias foi relatada em sete estudos,^(3,5-10) num total de 5.132 pacientes. Não houve diferença significativa entre os pacientes que receberam coagulação plena e aqueles que receberam tratamento padrão quanto à ocorrência de sangramento maior (DR: 0,01; IC95%: -0,01 a 0,03; p = 0,2; I² = 61%); a qualidade das evidências foi muito baixa. A análise dos pacientes com COVID-19 moderada mostrou que não houve diferença significativa entre os dois grupos (DR: 0,01; IC95%: -0,01 a 0,03; p = 0,45; I² = 71%); a qualidade das evidências foi muito baixa. Em pacientes com COVID-19 grave, três ECR^(5,8,10) mostraram que não houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto à ocorrência de sangramento maior (DR: 0,01; IC95%: -0,02 a 0,05; p = 0,46; I² = 51%); a qualidade das evidências foi muito baixa.

Um total de 1.023 pacientes ambulatoriais com COVID-19 foram analisados em três ECR,⁽¹¹⁻¹³⁾ num total de 506 pacientes ambulatoriais no grupo dose profilática e 517 no grupo tratamento padrão. Como se pode observar na Figura 1A, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à taxa de mortalidade em 30 dias (DR: 0,00; IC95%: -0,01 a 0,01; p = 0,61; I² = 0%); a qualidade das evidências foi muito baixa. Como se pode observar na Figura 1B, não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos eventos trombóticos (DR: 0,00; IC95%: -0,01 a 0,01; p = 0,51; I² = 0%); a qualidade das evidências foi moderada. Como se pode observar na Figura 1C, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à hospitalização por qualquer causa (DR: 0,00; IC95%: -0,02 a 0,03; p = 0,86; I² = 0%); a qualidade das evidências foi muito baixa. A ocorrência de sangramento maior foi avaliada em dois estudos,^(11,12) num total de 401 pacientes no grupo dose profilática e 403 no grupo tratamento padrão. Como se pode observar na Figura 1D, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à ocorrência de sangramento maior

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
2. Medicina Baseada em Evidências, Associação Médica Brasileira, São Paulo (SP) Brasil.
3. Medicina Baseada em Evidências, Cooperativa Baixa Mogiana, Mogi-Guaçu (SP) Brasil.
4. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
5. Departamento de Infectologia - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.
6. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

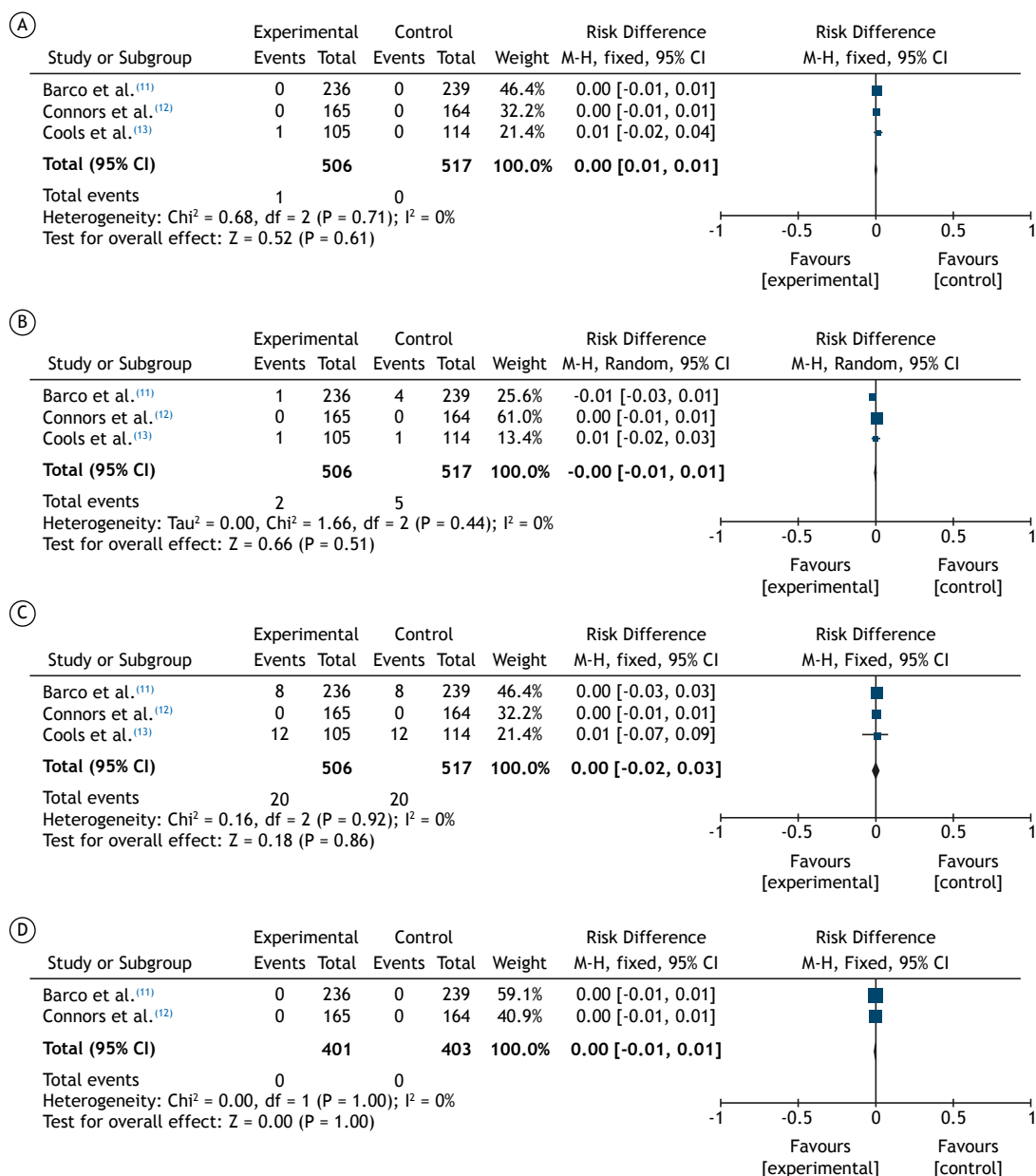


Figura 1. Gráfico de floresta de comparação: Anticoagulação profilática vs. tratamento padrão/placebo — ensaios clínicos randomizados, desfecho: A: mortalidade em 30 dias, B: tromboembolismo venoso em 30 dias, C: hospitalização por qualquer causa, D: sangramento maior em 30 dias. M-H: (método de) Mantel-Haenszel; e df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

(DR: 0,00; IC95%: -0,01 a 0,01; $p = 1,0$; $I^2 = 0\%$); a qualidade das evidências foi baixa.

Em conclusão, novas evidências provenientes de ECR com pacientes hospitalizados com COVID-19 mostram que a anticoagulação plena pode reduzir o risco de eventos trombóticos e com baixo risco de sangramento maior. No entanto, como são altamente heterogêneas e de baixa ou muito baixa qualidade, essas evidências não devem ser usadas para todos os pacientes hospitalizados com COVID-19. A respeito de pacientes ambulatoriais com COVID-19, nossos achados atuais são consistentes com nossos resultados

anteriores: não há evidências que apoiem o uso de anticoagulação profilática nessa população.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SET, HAB, IF e WMB: concepção e desenho do estudo. WMB, SET, DRB e IF: coleta e interpretação dos dados; análise estatística. WMB, DRB e SET: redação do manuscrito. SET, HAB, AN, AS e WMB: revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Batista DR, Floriano I, Silvino A, Bacha HA, Barbosa AN, Tanni SE, et al. Use of anticoagulants in patients with COVID-19: a living systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2022;48(4):e20220041. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220041>
2. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022;399(10319):50-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8)
3. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, 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. *Lancet.* 2021;397(10291):2253-2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
4. Oliynyk O, Barg W, Slifirczyk A, Oliynyk Y, Dubrov S, Gurianov V, et al. Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. *Life (Basel).* 2021;11(10):1032. <https://doi.org/10.3390/life11101032>
5. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):777-789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>
6. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, 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.* 2021;375:n2400. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2400>
7. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>
8. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, 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 [published correction appears in JAMA Intern Med. 2022 Feb 1;182(2):239]. *JAMA Intern Med.* 2021;181(12):1612-1620. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>
9. Morici N, Podda G, Birocchi S, Bonacchini L, Merli M, Trezzi M, et al. Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(5):e13735. <https://doi.org/10.1111/eci.13735>
10. Blondon M, Cereghetti S, Pugin J, Marti C, Darbellay Farhoumand P, Reny JL, et al. Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(4):e12712. <https://doi.org/10.1002/rth2.12712>
11. Barco S, Voci D, Held U, Sebastian T, Bingisser R, Colucci G, et al. Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in symptomatic outpatients with COVID-19 (OVID): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(8):e585-e593. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00175-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00175-2)
12. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(17):1703-1712. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17272>
13. Cools F, Virdone S, Sawhney J, Lopes RD, Jacobson B, Arcelus JJ, 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. *Lancet Haematol.* 2022;9(8):e594-e604. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00173-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00173-9)

Conclusão

Anticoagulação terapêutica pode reduzir eventos trombóticos em pacientes com covid-19 grave, porém houve alta heterogeneidade entre os estudos e muito baixa qualidade de evidência.

No conjunto dos desfechos críticos, a intervenção não apresentou redução da mortalidade ou aumento de sangramento maior, com muito baixa qualidade de evidência. Não sugerindo a utilização da anticoagulação terapêutica em pacientes hospitalizados por covid-19.

O efeito da anticoagulação intermediária não se relacionou com a redução do TEV em comparação com o tratamento padrão. Não sugerindo a utilização da anticoagulação dose intermediária em pacientes hospitalizados por covid-19.

As evidências não apoiam o uso de anticoagulação profilática em pacientes com covid-19 leve.

Referências

1. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2023 Nov 25]. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2022 Sep 21];324(8):782–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648899/>
4. Gerard L, Lecocq M, Bouzin C, Hoton D, Schmit G, Pereira JP, et al. Increased angiotensin-converting enzyme 2 and loss of alveolar type II cells in COVID-19–related acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Dec 6];204(9):1024–34. Available from: </pmc/articles/PMC8663012/>
5. Seok Kim J, Young Lee J, Won Yang J, Hwa Lee K, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. 2021 [cited 2022 Nov 30];11(1):316–29. Available from: <http://www.thno.org//creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
6. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. Thromb Haemost [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Sep 22];120(12):1642. Available from: </pmc/articles/PMC7869046/>
7. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. Blood Rev. 2021 Mar 1;46.
8. Farkouh ME, Stone GW, Lala A, Bagiella E, Moreno PR, Nadkarni GN, et al. Anticoagulation in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2022 Mar 8 [cited 2022 Nov 30];79(9):917–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.023>

9. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 7];113:45–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>
10. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, 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* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 7];116:2177–84. Available from: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/116/14/2177/5880580>
11. Lu Y feng, Pan L ya, Zhang WW, Cheng F, Hu SS, Zhang X, et al. A meta-analysis of the incidence of venous thromboembolic events and impact of anticoagulation on mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Sep 22];100:34. Available from: [/pmc/articles/PMC7425668/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3425668/)
12. McBane RD, Torres Roldan VD, Niven AS, Pruthi RK, Franco PM, Linderbaum JA, et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020 Nov 1;95(11):2467–86.
13. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Nov 22];159(3):1182–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217420/>
14. Abdel-Maboud M, Menshawy A, Elgebaly A, Bahbah EI, El Ashal G, Negida A. Should we consider heparin prophylaxis in COVID-19 patients? a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Dec 1];51(3):830. Available from: [/pmc/articles/PMC7439245/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3439245/)
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29;372. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35967661/>

/pmc/articles/PMC8005924/

16. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019;366. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>
17. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods* [Internet]. 2021 Jan 1;12(1):55–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jrsm.1411>
18. GRADE [homepage on the Internet]. The GRADE Working Group; c2004-2021 cited 2021 Aug 1]. Available from: [https:// gradeworkinggroup.org/](https://gradeworkinggroup.org/)
19. GRADEpro GDT [homepage on the Internet]. Hamilton, Canada: McMaster University and Evidence Prime; c2021. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. Available from: <https:// www.gradepr.org/>