



O uso dos Anticoagulantes Orais de Ação Direta (DOACs) como terapia anticoagulante na COVID-19

The use of Direct Acting Oral Anticoagulants (DOACs) as anticoagulant therapy in COVID-19

El uso de anticoagulantes orales de acción directa (DOAC) como terapia anticoagulante en COVID-19

Eduardo Macedo Sousa¹, Gustavo Elias Ferreira Neto¹, Henrique Moura Lobo¹, Icaro Gabriel Naves¹, Antônio da Silva Menezes Junior¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar os efeitos da utilização dos Anticoagulantes Orais de Ação Direta (DOACs) na infecção pelo SARS-CoV-2 como terapia anticoagulante no curso da doença. **Métodos:** trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa, no qual utilizaram-se as bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), com os seguintes descritores, em ciências da saúde (DECS): "(Covid OR long Covid OR post Covid OR Post-Acute COVID-19 Syndrome) AND Factor Xa Inhibitors". Utilizou-se como pergunta norteadora: os DOACs podem ser usados de forma segura no contexto da infecção pela COVID-19 como terapia anticoagulante? **Resultados:** A amostra final foi composta por 15 artigos os quais evidenciaram efeitos adversos bem como resultados otimistas a respeito do uso de DOACs na COVID-19. **Considerações finais:** DOACs parecem ser vantajosos a nível ambulatorial, porém restam dúvidas quanto às possíveis interações medicamentosas indesejáveis.

Palavras-chave: DOACs, Anticoagulação, COVID-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Objective: To identify the effects of using Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in SARS-CoV-2 infection as anticoagulant therapy in the course of the disease. **Methods:** This is an integrative literature review study, in which the following databases were used: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Spanish Bibliographic Index in Health Sciences (IBECS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO), with the following descriptors, in health sciences (DECS): "(Covid OR long Covid OR post Covid OR Post-Acute COVID-19 Syndrome) AND Factor Xa Inhibitors". It was used as a guiding question: can DOACs be used safely in COVID-19 infection as anticoagulant therapy? **Results:** The final sample consisted of 15 articles that showed adverse effects and optimistic results regarding the use of DOACs in COVID-19. **Final considerations:** DOACs seem advantageous on an outpatient basis, but doubts remain regarding possible undesirable drug interactions.

Keywords: DOACs, Anticoagulation, COVID-19, SARS-CoV-2.

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia - GO.

RESUMEN

Objetivo: Identificar los efectos del uso de Anticoagulantes Orales de Acción Directa (DOACs) en la infección por SARS-CoV-2 como terapia anticoagulante en el curso de la enfermedad. **Métodos:** se trata de un estudio de revisión integradora, en el que se utilizaron las siguientes bases de datos: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Spanish Bibliographical Index in Health Sciences (IBECS) y Scientific Electronic Library Online (SciELO), con los siguientes descriptores, en ciencias de la salud (DEcS): "(Covid OR long Covid OR post Covid OR Post-Acute COVID-19 Syndrome) AND Factor Xa Inhibitors". Se utilizó como pregunta orientadora: ¿Se pueden usar los DOAC de manera segura en el contexto de la infección de COVID-19 como terapia anticoagulante? **Resultados:** La muestra final consistió en 15 artículos que mostraron efectos adversos, así como resultados optimistas con respecto al uso de DOAC en COVID-19. **Consideraciones finales:** los DOACs parecen ser ventajosos de forma ambulatoria, pero quedan dudas sobre posibles interacciones farmacológicas no deseadas.

Palabras clave: DOACs, Anticoagulación, COVID-19, SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

É fato que acompanhar os pacientes que passaram pela experiência do acometimento pela doença do novo coronavírus ainda é um desafio clínico dentro da medicina. A inflamação e a disfunção tecidual, as quais causam um estado pró-trombótico de maneira sistêmica, induzem a um aumento da adesão e agregação plaquetária, como também libera citocinas pró-inflamatórias, o que é um grande problema na COVID-19 por gerar um estado de hipercoagulabilidade (CONNORS JM e LEVY JH, 2020).

Nesse contexto, o alto risco de eventos tromboembólicos bem como a escolha da tromboprolifaxia nos pacientes com COVID-19, que estão hospitalizados, representa um assunto de importante pauta científica.

A anticoagulação profilática envolve diversas classes farmacológicas, incluindo-se agentes antiplaquetários (aspirina, inibidores do receptor P2Y12: tienopiridínicos – ticlopidina, clopidogrel, prasugrel e ciclopentiltriazolpirimidinas – ticagrelor), e os anticoagulantes como Heparina Não Fracionada (HNF), Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM), antagonistas da vitamina K e os Anticoagulantes Oraís de Ação Direta (DOACs) (POPA P, et al., 2022).

No geral, os DOACs desenvolvidos desde 2011 superam os inconvenientes relacionados aos anticoagulantes como a varfarina, uma vez que eles apresentam farmacocinética e farmacodinâmica mais previsíveis, as quais permitem o uso de uma dose fixa, menor necessidade de monitorização laboratorial, apresentam menos interações dietéticas e, por isso, é mais cômodo utilizá-los ambulatorialmente (ALKHAMEYS S e BARRETT R, 2022).

Atualmente, a tromboprolifaxia com HBPM ou HNF é aceita como a terapia padronizada nos pacientes hospitalizados devido a COVID-19 (BISTROVIC P, et al., 2023). Em alguns estudos, o uso das heparinas não é relacionado diretamente à diminuição global da mortalidade, mas foi ligado à redução da mortalidade nos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 os quais apresentavam níveis séricos elevados de dímero-D, que é marcador de gravidade nos pacientes hospitalizados devido a COVID-19 (HOZAYEN SM, et al., 2021).

Outro aspecto pertinente é que a HNF tem metabolismo único, é eliminada pelo sistema reticuloendotelial e pode ser usada nos casos de taxa de depuração de creatinina inferior a 30ml/min, tendo em vista que o manejo principalmente da COVID-19 grave envolve diversas classes de medicamentos, o que pode causar sobrecarga renal e progressão para lesão renal aguda (PANAHI L, et al., 2021).

Com frequência, pacientes em terapia com inibidores da vitamina K apresentam uma alta instabilidade do Tempo de Protrombina (TAP), em decorrência da variabilidade do metabolismo da vitamina K, dos componentes da dieta dos pacientes, do jejum, de medicações combinadas, insuficiência hepática e insuficiência cardíaca, o que torna um desafio para os profissionais de saúde no manejo desse anticoagulante

(TESTA S, et al., 2020). Pacientes com doenças crônicas de origem cardiovascular parecem se beneficiar do uso de DOACs, visto que o risco de AVC é diminuído consideravelmente sem aumentar os riscos de sangramento intracraniano (ALHAWITI NM, et al., 2023).

Algumas pesquisas realizadas são otimistas ao sugerir que o uso profilático de DOACs obteve uma significativa redução dos níveis de mortalidade em relação a complicações cardiovasculares, Tromboembolismo Pulmonar (TEP), Acidente Vascular Encefálico (AVE) e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) (MOTLOCH LJ, et al., 2022). Portanto, o tratamento com DOAC pode ter efeitos benéficos no tratamento em pacientes com COVID-19 e na situação da PÓS-COVID-19.

Por outro lado, existe a possibilidade da prevenção de eventos tromboembólicos nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, com uso de DOACs, ser ineficaz, visto que os mecanismos de hipercoagulabilidade na COVID-19 podem ser semelhantes aos mecanismos da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAF).

O uso de DOACs, na SAF, já foi associado a tromboes recorrentes, sendo os antagonistas da vitamina K as drogas de escolha (HELMS J, et al., 2020). Somado a isso, a metabolização dos DOACs pelo Citocromo P450 (CYP) é um potencial causador de interações medicamentosas com os inúmeros antivirais utilizados na COVID-19, sendo as consequências disso ainda desconhecidas (ALY R, et al., 2021).

Portanto, diante das descrições de que os DOACs podem ter efeitos melhores do que outros anticoagulantes, como os inibidores da vitamina K, e com a ressalva de que as consequências do seu uso como tromboprofilaxia na COVID-19 não são muito bem elucidadas, a presente revisão integrativa objetivou esclarecer os potenciais efeitos dos DOACs durante a infecção pelo SARS-CoV-2, bem como, identificar como esses medicamentos se comportam após a alta hospitalar.

MÉTODOS

O artigo em questão se trata de um estudo descritivo, do tipo revisão integrativa. Os artigos foram selecionados nas bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da saúde (IBECS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), com os seguintes descritores, em ciências da saúde (DECS): (“Covid” OR “long Covid” OR “post Covid” OR “Post-Acute COVID-19 Syndrome”) AND (“Factor Xa Inhibitors”).

Os critérios de inclusão foram: os artigos publicados no período de 2019 a 2023, relacionados aos objetivos propostos, sem limitação de idioma, estudos que abordam homens e mulheres, sem distinção de idade.

Dos artigos coletados, os dados obtidos devem responder aos objetivos estabelecidos a pergunta norteadora (PICOT) “os DOACs podem ser usados de forma segura no contexto da infecção pela COVID-19 como terapia anticoagulante?” desta revisão integrativa de forma que o tema fosse abrangido completamente.

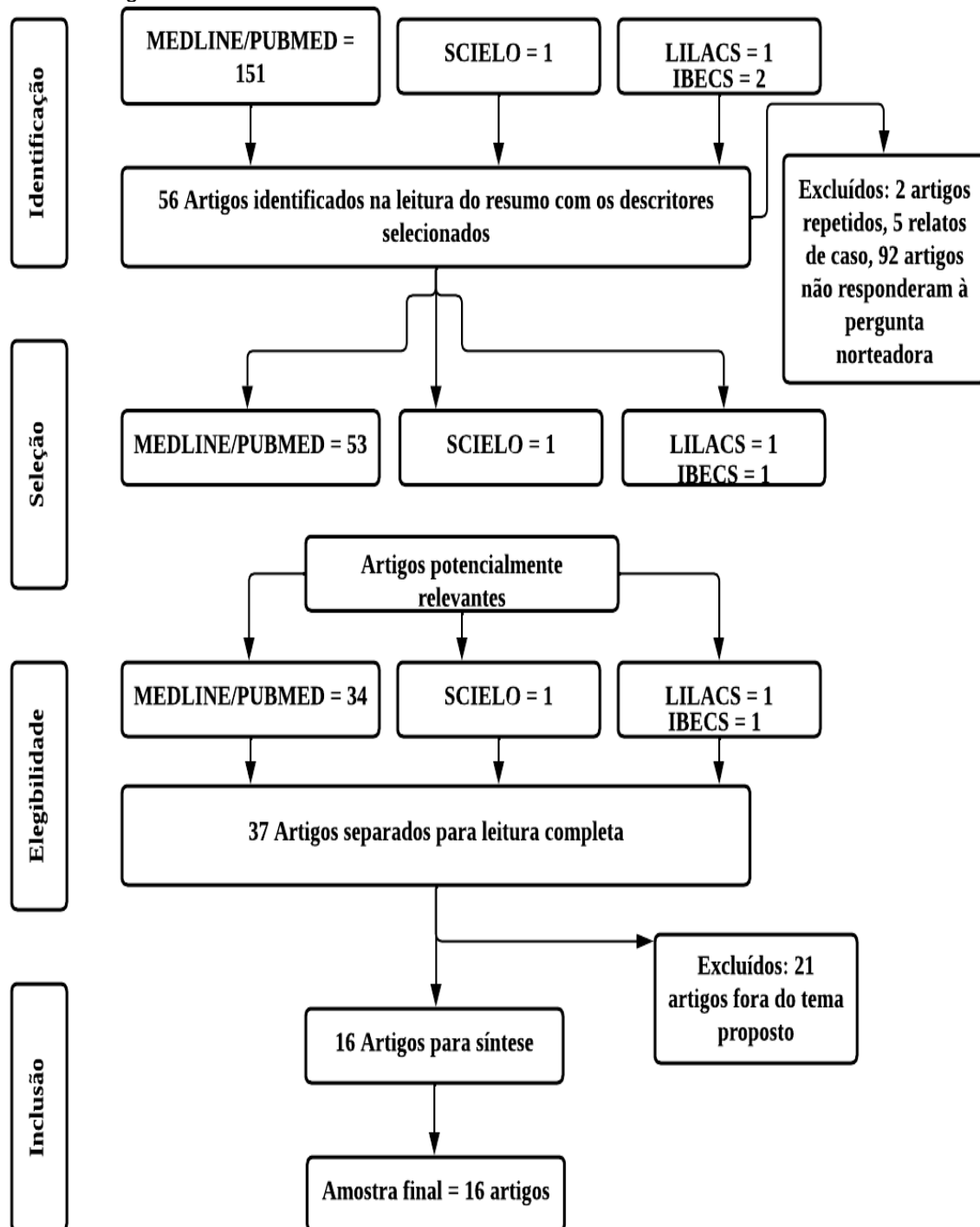
Foram excluídos os estudos publicados antes do período temporal determinado, relatos de caso, teses, dissertações, artigos duplicados, trabalhos não relacionados com os objetivos propostos e os artigos os quais não responderam à pergunta norteadora do estudo.

RESULTADOS

Com os descritores utilizados, foram encontrados 155 artigos nas bases de dados. Do total, 99 artigos foram excluídos: 2 duplicados, 5 relatos de caso e 92 que não responderam à pergunta norteadora. Inicialmente, 56 artigos foram selecionados para leitura do resumo a fim de que os trabalhos mais relevantes para o tema fossem abordados nesta revisão integrativa.

Após a leitura dos resumos, 37 estudos foram identificados como elegíveis para leitura completa. Desses, 21 desviaram-se do tema proposto. A amostra final para esta revisão foi composta por 16 artigos, como esquematizado na **Figura 1**.

Figura 1 – Representação esquemática do processo de busca e seleção dos artigos para a revisão integrativa.



Nota: Imagem elaborada por meio do ©2023 Lucid Software Inc. por meio de licença livre respeitando os termos de serviços concedidos pela presente data.

Fonte: Sousa EM, et al., 2024.

Com o intuito de analisar os achados dos artigos de maneira objetiva, foi criado o **Quadro 1**, que organiza o título dos estudos, os autores, o ano de publicação, as características dos trabalhos e os principais resultados encontrados pelos pesquisadores.

Quadro 1 – Caracterização da amostra final desta revisão integrativa.

Nº	Autor e ano	Principais resultados
1	Tang N, et al. (2020)	O uso de DOACs na fase aguda da COVID-19 é imprevisível. Neste caso, o uso de HBPM é mais previsível e seguro.
2	Rivera-Caravaca JM, et al. (2022)	Não foi demonstrado maior risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 em terapia com DOAC antes da internação hospitalar.
3	Potere N, et al. (2022)	Em pacientes hospitalizados devido a COVID-19 não-grave, os níveis plasmáticos de DOACs não foram alterados quando associados a dexametasona.
4	Flam B, et al. (2021)	A trombopprofilaxia com DOACs destinada a pacientes com COVID-19 em regime ambulatorial não foi associada a menor evolução para a forma grave da doença ou menor necessidade de internação hospitalar.
5	Rivera-Caravaca JM, et al. (2021)	O uso de DOAC, na COVID-19, foi associado a maior índice de necessidade de nova hospitalização e de ocorrência de TVP na pós-COVID.
6	Schutgens RE (2020)	O uso de HBPM e HNF é preferível em relação aos DOACs nos pacientes internados pela COVID-19, devido a possibilidade desses últimos sofrerem interações medicamentosas com outras drogas utilizadas na COVID-19 (corticosteroides, imunomoduladores e antivirais), por serem metabolizados por citocromos semelhantes, comprometendo a anticoagulação do paciente.
7	Kravchenko OV, et al. (2022)	Nenhuma evidência de risco aumentado no uso de DOAC associado a dexametasona na infecção por SARS-CoV-2, em comparação ao uso isolado de DOAC.
8	Motloch LJ, et al. (2022)	Profilaxia combinada de DOACs com dipiridamol reduziu eventos cardiovasculares de pacientes durante internação hospitalar pela COVID-19, como também se observou menor ocorrência de TEP e AVC, nos pacientes que receberam terapia combinada, após alta hospitalar.
9	Gatto MC, et al. (2023)	O uso de HBPM é mais seguro na fase aguda da infecção por SARS-CoV-2. À medida que o paciente é estabilizado clinicamente, a terapia com DOAC é segura e eficaz, bem como após a alta hospitalar.
10	Rivera-Caravaca JM, et al. (2021) b	O uso de inibidores da vitamina K na pós-COVID foi associado a maior complicação, sugerindo-se a troca pelos DOACs.
11	Smythe MA, et al. (2021)	Em pacientes com exames laboratoriais os quais evidenciem hipercoagulabilidade, o uso de DOACs concomitante a dexametasona deve ser evitado durante a infecção pela COVID-19. Contudo, DOACs parecem ser uma boa opção no momento da alta hospitalar.
12	Buenen AG, et al. (2021)	O uso prévio de DOAC foi relacionado a um bom fator prognóstico na COVID-19, por ter ação anti-inflamatória ao reduzir os efeitos da tempestade de citocinas induzida pelo vírus.
13	Hess R, et al. (2022)	A terapia anticoagulante ambulatorial após internação hospitalar pela COVID-19 é preferível com DOACs, pela menor necessidade de monitorização laboratorial e pelo efeito protetor contra hemorragia intracraniana.
14	Avezum A, et al. (2023)	Não se pode tomar decisões sobre o uso de DOACs a fim de melhorar o desfecho clínico de pacientes com COVID-19, sugerindo que 10mg por dia de rivaroxabana não deve ser recomendado rotineiramente nesse cenário clínico.
15	Aslan B, et al. (2021)	Uso prévio à internação hospitalar pela COVID-19 não teve efeito protetor sobre a mortalidade e a necessidade de UTI.
16	Roguljić H, et al. (2022)	As propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos DOACs limitam o uso dessa classe de anticoagulantes em pacientes com COVID-19 devido a uma interferência significativa com a inflamação causada pelo vírus.

Legenda: AVC (Acidente Vascular Cerebral), DOACs (Anticoagulantes Orais de Ação Direta), HBPM (Heparina de Baixo Peso Molecular, HNF (Heparina Não Fracionada), TEP (Tromboembolismo Pulmonar), UTI (Unidade de Terapia Intensiva).

Fonte: Sousa EM, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Uma dúvida importante e persistente do uso de DOACs durante a infecção pelo SARS-CoV-2 é a possibilidade de múltiplas interações entre os medicamentos utilizados durante o tratamento, devido ao fato que os DOACs são metabolizados, no fígado, pelo citocromo P450 (CYP), o qual também é responsável pela metabolização de antivirais como o remdesivir e corticosteroides como a dexametasona, drogas utilizadas com frequência na COVID-19 (SCHUTGENS RE, 2020). A dexametasona pode aumentar a atividade do CYP (principalmente o CYP3A4) em 41% até 70% nos hepatócitos humanos, o que promove maior depuração dos DOACs e, como consequência, menor efeito anticoagulante, constituindo-se um fator de risco para eventos trombóticos na COVID-19 (SMYTHE MA, et al., 2021).

Os pacientes tratados com DOACs tendem a apresentar níveis plasmáticos aumentados desses anticoagulantes quando expostos a antivirais na COVID-19, com risco de sub/super tratamento, uma vez que remdesivir e ritonavir são sabidamente inibidores do CYP3A4 (RIVERA-CARAVACA JM, et al., 2022; ROGULJIĆ H, et al. 2022). Na fase aguda da COVID-19, a terapia antiviral é amplamente utilizada, especialmente com nirmatrelvir ou ritonavir, os quais interagem com os DOACs, mas como raramente a terapia com esses fármacos ultrapassa 5 dias, é prudente trocar os DOACs pelas heparinas (GATTO MC, et al., 2023).

Roguljić H, et al. (2022) reporta 32 pacientes que utilizavam algum DOAC como medicação de uso contínuo os quais foram hospitalizados para tratamento de pneumonia pela COVID-19, sendo que em 12 deles a terapia com DOACs não foi interrompida. Todos os pacientes que permaneceram em uso dos DOACs apresentaram níveis séricos significativamente aumentados dos anticoagulantes orais em comparação com os níveis anteriores à admissão hospitalar.

Outra questão é a possibilidade da resposta inflamatória causada pelo SARS-CoV-2 afetar negativamente a atividade dos DOACs no organismo humano. Com efeito, a infecção grave pela COVID-19 está associada a altos níveis de várias citocinas, especialmente com níveis acentuadamente aumentados de Interleucina-6 (IL-6), que é capaz de suprimir os genes necessários para a atividade correta do CYP, em especial o Receptor de Gravidez X (PXR) e o Receptor Constitutivo de Androstano (CAR) (ROGULJIĆ H, et al., 2022).

Com efeito, a atividade metabólica dos CYPs será inevitavelmente alterada, tendendo sempre a uma atividade reduzida, durante a infecção pelo coronavírus, diminuindo a depuração não só dos DOACs, mas também de todos os medicamentos metabolicamente dependentes do CYP (SMYTHE MA, et al., 2021).

Um estudo prospectivo, durante um período de 36 dias, não encontrou diferenças nos níveis plasmáticos de apixabana, quando comparado aos níveis plasmáticos normais dessa mesma droga usada de forma isolada em um indivíduo, em 11 pacientes internados pela COVID-19 e em uso concomitante de dexametasona ($P = 0,48$) (POTERE N, et al., 2022). A introdução profilática da apixabana nas primeiras 48 horas de internação esteve relacionada a menor mortalidade nos pacientes hospitalizados com COVID-19 ($p = 0,006$), mas esse efeito não foi superior a HBPM ($p = 0,001$) (SCHUTGENS RE, 2020). Portanto, recomenda-se manter a trombofilaxia padrão com HBPM, uma vez que esta apresenta efeitos já conhecidos quando usada concomitante a dexametasona (GATTO MC, et al., 2023).

Trombofilaxia com DOAC mostrou-se eficaz na redução de AVC e TEP após a alta hospitalar de 1002 pacientes internados pela COVID-19. A ocorrência de TEP e AVC foi 5,3 vezes maior no grupo controle composto por 440 doentes (sem trombofilaxia) após a alta, evidenciando vantagem do uso de DOACs para este fim no período de aproximadamente 393 dias de observação do estudo, DOACs reduziram TEP em 42% ($p = 0,012$) e AVC em 23% ($p = 0,028$) (MOTLOCH LJ, et al., 2022). Um estudo prospectivo avaliou dupla terapia com DOAC (dabigatrana e endoxabana) em 25 pacientes e outra dupla terapia com apixabana e rivaroxabana em 12 doentes, em um contexto de 39 pacientes os quais estavam internados com COVID-19 e com ocorrência de TEP. Após três meses, nenhum sangramento clinicamente relevante e nenhuma recorrência de TEP foram registrados durante o seguimento, sugerindo que a terapia de anticoagulação pós-alta com DOAC pode ser segura, a troca de HBPM por DOACs foi associada a valor de $p = 0,001$ (GATTO MC, et al., 2023).

No caso-controle de Kravchenko OV, et al. (2022), 258 pacientes com COVID-19 foram submetidos durante 10 dias à terapia com DOAC concomitantemente a 5 dias de terapia com dexametasona. Não houve associação desta terapêutica com ocorrência de TEP no período de 2019 a 2022.

Do total de doentes em uso de algum DOAC, 175 estavam usando em específico a apixabana. Concluiu-se que, embora o tamanho da população do estudo fosse pequeno, o uso da dexametasona não limitou a atividade anticoagulante do DOAC.

Os DOACs, como escolha para anticoagulação profilática, parecem levar vantagem em relação a HNF ao observar que pacientes hospitalizados pela COVID-19 e sob prescrição de HNF tinham uma maior produção de trombina e maior quantidade de óbitos em decorrência da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) (BUENE AG, et al., 2021). Ainda neste estudo, o uso específico da dabigatrana, inibidor direto da trombina, foi associado a menor fibrose pulmonar, muito provável ao efeito atenuante deste fármaco contra a trombose imunomediada pelo SARS-CoV-2. A taxa de mortalidade no grupo exposto a dabigatrana foi maior em relação ao grupo sem esse DOAC ($p = 0,04$).

Conforme os resultados de Hess R, et al. (2022), a terapia ambulatorial anticoagulante com DOAC, após internação pela COVID-19, apresentou maior benefício quando comparada a varfarina, uma vez que o primeiro descarta a necessidade rígida de exames laboratoriais (coagulograma) de controle, sendo assim, o paciente não precisa se deslocar várias vezes ao hospital a fim de fazê-los.

Um estudo retrospectivo, ao analisar 1270 pacientes em regime de tratamento ambulatorial para COVID-19 e com síndrome metabólica, sendo 635 em tromboprofilaxia com varfarina e 635 com DOAC, encontrou um risco aumentado em 43% para ocorrência de qualquer evento trombótico, tanto arterial quanto venoso, no grupo exposto ao inibidor da vitamina K ($p < 0,029$). Entretanto, não houve diferença, entre os dois grupos, quanto à necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), IAM e TEP (RIVERA-CARAVACA JM, et al. 2021/b).

Por outro lado, conforme Aslan B, et al. (2021), o uso prévio de DOAC não diminui as chances de desenvolvimento da COVID-19 grave e necessidade de UTI. Ao acompanhar 79 pacientes infectados com o vírus os quais utilizavam algum DOAC, 43% necessitaram de internação em UTI, enquanto 1631 não usuários de DOACs, mas infectados pelo SARS-CoV-2, apenas 22,3% necessitaram de UTI ($p = 0,001$).

A mortalidade devido a complicações decorrentes da COVID-19 foi de 29% no grupo DOAC ($p = 0,002$), já nos não usuários, essa taxa foi de 15%. Resultados concordantes foram encontrados em um estudo transversal, no qual demonstrou-se necessidade 1,72 maior de internação hospitalar devido ao vírus em um grupo de 13003 pacientes sob terapia com DOAC, quando comparado ao grupo, de mesmo número de doentes, que usou HBPM ou HNF. A mortalidade no primeiro grupo foi 1,27 maior ($P = 0,01$) (RIVERA-CARAVACA JM, et al. 2021/a).

Um ensaio clínico randomizado investigou o uso de rivaroxabana para prevenir resultados clínicos significativos em pacientes não hospitalizados com COVID-19. O estudo incluiu 615 pacientes que receberam rivaroxabana ou placebo por 30 dias, não havendo diferença significativa na prevenção de eventos clínicos maiores (IAM, AVC e tromboembolismo venoso) entre os dois grupos ($p = 0,39$). Além disso, eventos adversos foram semelhantes entre os grupos rivaroxabana e placebo. Por fim, Avezum Á, et al. (2023) concluiu que a rivaroxabana não é recomendada para a prevenção de resultados clínicos adversos em pacientes não hospitalizados com COVID-19. O que enfatiza a necessidade de mais pesquisas para explorar tratamentos anticoagulantes alternativos e estratégias de prevenção para esta população de pacientes.

Um ponto chave dessa discussão é que, embora a anticoagulação possa atenuar a relação entre trombose e inflamação, ao reduzir a atividade da trombina (BUENE AG, et al., 2021), a inflamação sistêmica pode estar muito avançada na COVID grave, de modo a suprimir o efeito de qualquer terapia anticoagulante, o que exigirá tratamento intensivo (MOTLOCH LJ, et al., 2022).

Em contrapartida, a trombofilaxia na fase aguda da infecção pelo coronavírus tende a diminuir os valores séricos de dímero-D, o qual está relacionado a evolução para formas graves da doença caso esteja elevado,

o que atenua a mortalidade em até 30 dias (RIVERA-CARAVACA JM, et al., 2022). No estudo de Tang N, et al. (2020), ao analisar 183 pacientes com COVID-19, evidenciou-se no grupo de óbitos (21) valores de dímero-D aumentados 3,2 vezes quando comparado ao grupo sobrevivente ($p < 0,001$).

Flam B, et al. (2021) analisou o uso contínuo de DOACs em 360 indivíduos portadores de Fibrilação Atrial (FA) e 1119 pacientes com doença cardiovascular conhecida (FA, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, AVC, tromboembolismo sistêmico ou doença vascular) que não usaram DOACs antes da infecção pela COVID-19. O uso prévio de anticoagulantes orais não reduziu o risco de hospitalização pela COVID-19, como também não diminuiu internação em UTI ou morte. Um estudo prospectivo evidenciou risco de morte após a doença pelo SARS-CoV-2 aumentado em 1,22 vezes ($P = 0,04$) em indivíduos os quais possuíam história de anticoagulação prévia à internação hospitalar (RIVERA-CARAVACA JM, et al., 2022).

A hipótese da ocorrência de mais mortes e hospitalizações nos grupos usuários de DOACs pode ser explicada pela disfunção endotelial e inflamação presentes nesses indivíduos, uma vez que, em sua maioria, são cardiopatas de longa data com diversas disfunções metabólicas. A adição de coagulopatia pela COVID-19 ao dano endotelial basal e inflamação generalizada devido a doenças cardiovasculares pode fazer com que complicações trombo-inflamatórias sejam observadas com mais frequência ou gravidade nesses pacientes (ASLAN B, et al. 2021). Essas alterações podem sugerir os motivos de maiores complicações nos grupos DOAC. Nessa perspectiva, Hess R, et al. (2022) contraindica uso de DOACs, durante o tratamento da COVID-19, nos pacientes portadores de cirrose hepática grupo Child-Pugh classe C, IMC maior que 40, peso menor que 50 kg ou maior que 120 kg, estenose mitral moderada a grave, na síndrome antifosfolípide triplo positivo ou naquelas com história de cirurgia bariátrica.

Os resultados adversos encontrados na terapia anticoagulante durante a infecção pelo coronavírus podem não ser explicados simplesmente pelo componente trombótico desta doença viral. Com a invasão direta do vírus nas células endoteliais pela Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2 (ECA-2), o processo inflamatório é iniciado e desenvolve-se inflamação vascular sistêmica devido à extensa endotelite, acúmulo de imunocomplexos e reação de hipersensibilidade tipo 3 (ASLAN B, et al. 2021).

Os danos aos capilares pulmonares e a vasculite induzida pela COVID-19 podem ser resultados dessa fisiopatologia, explicando o motivo da terapia anticoagulante isolada não ser eficaz no tratamento de complicações vasculares resultantes do SARS-CoV-2 (BUENE AG, et al., 2021).

O distúrbio da coagulação e da homeostase causada pela infecção por coronavírus torna o efeito dos DOACs imprevisível, fazendo com que a HBPM ou a HNF sejam as escolhas mais seguras para facilitar a reversibilidade e previsibilidade dos seus efeitos, nesse contexto (TANG N, et al., 2020). Uma vez internado com o vírus, Roguljić H, et al. (2022) recomenda a troca dos DOACs por HBPM ou HNF, mesmo nos indivíduos que as utilizem continuamente, devido à meia-vida curta das heparinas, menos interações medicamentosas e potenciais efeitos antivirais/anti-inflamatórios, e pelo fato de serem consolidadas como tratamento de primeira linha para tromboembolismo venoso na COVID-19 e profilaxia antitrombótica em pacientes tratados em ambiente hospitalar.

Diante disso, após a alta, pode-se questionar qual seria o tempo seguro para que o paciente retorne ao uso contínuo de DOAC, principalmente naqueles nos quais o tratamento hospitalar envolveu dexametasona. A resposta para este questionamento é complexa e depende do tempo de eliminação total da droga e do período que o CYP volta à atividade normal após a descontinuação do fármaco (SMYTHE MA, et al., 2021). A atividade da CYP leva de 7 a 14 dias para não sofrer mais alterações em decorrência da exposição à dexametasona, após seu último dia de uso, e a reintrodução dos DOACs deve respeitar a descontinuação da corticoterapia em, no mínimo, uma semana (SCHUTGENS RE, 2020).

Na alta hospitalar, momento em que o risco de eventos trombóticos é menor do que durante a infecção pelo coronavírus, uma avaliação individualizada do risco-benefício dos DOACs e dos anticoagulantes alternativos é sugerida. Por outro lado, recomenda-se não expor o paciente concomitantemente a dexametasona e a apixabana ou rivaroxabana, devido à escassez de dados concretos a respeito de prováveis interações medicamentosas (SMYTHE MA, et al., 2021; TANG N, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a discussão a respeito do uso de DOACs como terapia anticoagulante durante a infecção pela COVID-19 levanta questionamentos importantes como eventuais interações medicamentosas com os corticoides e antivirais, pela possibilidade de ter seu efeito suprimido ou exacerbado. Para a total segurança ao presecrver DOACs, para o paciente internado, substituindo a trombotoprofilaxia clássica com HNF ou HBPM, seria necessário que os benefícios superassem os riscos. Embora existam estudos evidenciando benefícios dos DOACs em algumas ocasiões, tais resultados não se repetiram em outros estudos de maior relevância estatística e nível de evidência, podendo se atribuir os resultados positivos a diversos fatores, sejam viéses de amostra, entre demais. Nesse sentido, devido à grande variabilidade de interferências sobre a ação dos DOACs, sejam imunológicas, farmacológicas ou inerentes à própria infecção pela COVID-19, associada à ausência de resultados estatisticamente satisfatórios em relação a diminuição de mortalidade e eventos trombóticos, a utilização dos DOACs como profilaxia antocoagulante não é indicada. Por outro lado, o seguimento pós alta hospitalar parece ser um bom momento para que os DOACs sejam utilizados, uma vez que eles demandam menos controle laboratorial quando comparados aos inibidores da vitamina K. Com efeito, mais estudos são necessários para comprovar e assegurar o uso dos DOACs como terapia antitrombótica na COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. ALKHAMEYS S, BARRETT R. Impact of the COVID-19 pandemic on England's national prescriptions of oral vitamin K antagonist (VKA) and direct-acting oral anticoagulants (DOACs): an interrupted time series analysis (January 2019-February 2021). *Curr Med Res Opin.* 2022;38(7):1081-1092.
2. ALHAWITI NM, et al. Clinical Outcomes of Anticoagulant Therapy in COVID-19 Patients with Pre-Existing Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Infect Drug Resist.* 2023;16:3767-3775.
3. ALY R, et al. The use of direct acting oral anticoagulants in patients with COVID-19 infection. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021;11(2):184-186.
4. ASLAN B, et al. The effect of chronic DOAC treatment on clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2021;75(9):e14467.
5. AVEZUM A, et al. Rivaroxaban to prevent major clinical outcomes in non-hospitalised patients with COVID-19: the CARE-COALITION VIII randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*, v. 60, 2023.
6. BISTROVIC P, et al. Risks associated with prior oral anticoagulation use in hospitalized COVID-19 patients - A retrospective cohort study on 5392 patients from a tertiary centre. *Int J Cardiol.* 2023;372:144-149.
7. BUENEN AG, et al. Prior use of anticoagulation is associated with a better survival in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(4):1207-1211.
8. CONNORS JM, LEVY JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-2040.
9. FLAM B, et al. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J Intern Med.* 2021;289(3):411-419.
10. GATTO MC, et al. Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy in COVID-19-Related Pulmonary Embolism with Different Extension. *Biomedicines.* 2023;11(5):1282.
11. HELMS J, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-1098.
12. HESS R, et al. Proportion of Patients on Warfarin Therapy Who Are Eligible for Conversion to a Direct Oral Anticoagulant in the Setting of COVID-19. *Ann Pharmacother.* 2023;57(8):918-924.
13. HOZAYEN SM, et al. Outpatient and inpatient anticoagulation therapy and the risk for hospital admission and death among COVID-19 patients. *EClinicalMedicine.* 2021;41:101139.
14. KRAVCHENKO OV, et al. Drug-drug interaction between dexamethasone and direct-acting oral anticoagulants: a nested case-control study in the National COVID Cohort Collaborative (N3C). *BMJ Open.* 2022;12(12):e066846.
15. MOTLOCH LJ, et al. Early antithrombotic post-discharge therapy using prophylactic DOAC or dipyridamole improves long-term survival and cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 survivors. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:916156.
16. PANAHI L, et al. Review of Medical Therapies for the Management of Pulmonary Embolism. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(2):110.

17. POPA P, et al. Mortality Rate in Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with Anti-Thrombotic Therapy Before and During Covid-19 Pandemic. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:2679-2692.
18. POTERE N, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels in hospitalized COVID-19 patients treated with dexamethasone. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;53(2):346-351.
19. RIVERA-CARAVACA JM, et al. Chronic Oral Anticoagulation Therapy and Prognosis of Patients Admitted to Hospital for COVID-19: Insights from the HOPE COVID-19 Registry. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:7325060.
20. RIVERA-CARAVACA JM, et al. Direct-acting oral anticoagulants use prior to COVID-19 diagnosis and associations with 30-day clinical outcomes. *Thromb Res.* 2021;205:1-7.
21. RIVERA-CARAVACA JM, et al. Efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists in COVID-19 outpatients with cardiometabolic diseases. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):176.
22. ROGULJIĆ H, et al. The role of direct oral anticoagulants in the era of COVID-19: are antiviral therapy and pharmacogenetics limiting factors?. *Croat Med J.* 2022;63(3):287-294.
23. SCHUTGENS RE. DOAC in COVID-19: Yes or No?. *Hemasphere.* 2020;5(1):e526.
24. SMYTHE MA, et al. Potential Dexamethasone-Direct Oral Anticoagulant Drug Interaction: Is This a Concern in COVID?. *Ann Pharmacother.* 2022;56(3):319-329.
25. TANG N, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847.
26. TESTA S, et al. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med.* 2020;15(5):751-753.