

Medication follow-up in patients after Covid-19 infection

Acompanhamento medicamentoso em pacientes pós-infecção por Covid-19

ABSTRACT| Introduction: Covid-19 is an infectious disease caused by the SARS-Cov-2 virus, which generates a severe acute respiratory syndrome, and which led to a current pandemic that started in 2020, with unprecedented morbidity and mortality. Despite everything that is known about the treatment of SARS-Cov-2 and the vaccines produced, there are still a high number of deaths due to issues that are not related to the vaccine, but mainly regarding cardiovascular events. **Objectives:** The objective of this research is to evaluate whether the drug treatment used is the correct one and the positive effect expected, demystifying the questions raised by the media about the beneficial effects of vaccines. **Methods:** This is a Systematic Review, for which 15 articles were selected from the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health (PubMed) and Virtual Health Library (BVS). **Results:** The publications demonstrated that the cardiovascular problems observed in patients with SARS-Cov-2 are due to the physiopathology of the disease and patients' treatment, shifting the responsibility of vaccines for such feats. **Conclusion:** it is concluded that effective treatment must be instituted to avoid thromboembolism and ischemic events due to Covid-19 and vaccination must be incentivized.

Keywords| Covid-19; Treatment; Cardiovascular.

RESUMO| Introdução: A Covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-Cov-2, o qual gera uma síndrome respiratória aguda grave e que levou a uma pandemia recente, iniciada no ano de 2020, com morbidade e mortalidade sem precedentes. Apesar de tudo o que se sabe sobre o tratamento do SARS-Cov-2 e sobre as vacinas produzidas, ainda há um elevado número de mortes por questões que não estão relacionadas à vacina, mas, sobretudo, no que diz respeito a eventos cardiovasculares. **Objetivos:** O objetivo desta pesquisa é avaliar se o tratamento medicamentoso utilizado é o correto e se surtem os efeitos positivos esperados, desmistificando as questões levantadas pela mídia sobre os efeitos colaterais das vacinas. **Métodos:** Trata-se de uma Revisão Sistemática, para a qual foram selecionados 15 artigos a partir das bases de dados U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **Resultados:** As publicações levam à percepção de que os desfechos cardiovasculares observados em pacientes infectados pelo SARS-Cov-2 devem-se à própria fisiopatologia da doença e ao seu manejo inadequado, desviando a responsabilidade das vacinas para tais feitos. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que o tratamento eficaz deve ser instituído no intuito de evitar eventos tromboembólicos e isquêmicos, advindos da Covid-19, e que a vacinação deve ser incentivada por não trazer tais riscos.

Palavras-chave| Covid-19; Tratamento; Cardiovascular.

¹ Centro Universitário de Patos. Patos/PB, Brasil.

INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-Cov-2, o qual gera uma síndrome respiratória aguda grave e que levou a uma pandemia recente, iniciada no ano de 2020, com uma morbidade e mortalidade sem precedentes^{1,2}. Com alta taxa de transmissão que, até o momento, somam-se mais de 474 milhões de casos e mais de 6 milhões de mortos pela doença³. O vírus se espalha de várias maneiras diferentes, principalmente através de aerossóis, de uma pessoa contaminada, que ficam suspensos no ar e são transmitidas para quem está em contato próximo, em ambientes fechados e mal ventilados^{4,5}.

Ao entrar nas células hospedeiras, o SARS-Cov-2 se liga ao receptor transmembrana da enzima conversora de angiotensina (ECA), o qual é expresso em vários tecidos e órgãos do corpo humano, como o pulmão (pneumócitos tipo II), sangue (macrófagos), cérebro, rins, coração e vasos (endotélio)². Devido à sua grande virulência, a doença gera um acometimento sistêmico no indivíduo infectado, em especial naqueles que apresentam outras doenças.

As manifestações mais comuns são sintomas leves, como febre, tosse e falta de ar, além de fadiga, mialgia, náuseas, vômitos, diarreia, anosmia, dor de cabeça, entre outros⁶. Porém, uma grande variedade de complicações pode levar a doenças graves e morte, como síndrome do desconforto respiratório agudo e doenças trombóticas, incluindo o acidente vascular cerebral².

A maioria das pessoas que adoece em decorrência da Covid-19 e apresentam sintomas leves a moderados, se recuperam sem tratamento especial. No entanto, algumas desenvolvem um quadro grave e precisam de atendimento médico e tratamento medicamentoso^{1,3}. Nesse contexto, a principal medida a ser tomada é o isolamento do paciente com infecção confirmada.

Nos casos leves, o tratamento deve ser sintomático, com antipiréticos, analgésicos, nutrição e hidratação adequadas. Em casos mais graves, a antibioticoterapia deve ser prescrita só em suspeita de infecção bacteriana secundária, e deve-se internar e monitorar o paciente, principalmente para ser avaliada a necessidade de oxigenioterapia⁷. Além disso, a anticoagulação profilática e terapêutica, sobretudo com as heparinas, tem sido utilizada, devido ao grande número de doenças tromboembólicas causadas pela doença².

Em consonância com esse quadro de morbidade e mortalidade do Covid-19, e suas complicações e perturbações econômicas, muitos esforços foram dedicados à fabricação de vacinas eficazes contra o SARS-Cov-2⁸. Desde sua aprovação para uso, em janeiro de 2021, ensaios e estudos têm procurado avaliar a eficácia e segurança dessas vacinas. Algumas questões foram levantadas em torno da segurança das vacinas e dada muita atenção da mídia a certos efeitos colaterais, causando um estado de hesitação vacinal problemático para o controle da doença⁹. Portanto, resta conscientizar a população em geral sobre a causa de tais efeitos colaterais, que não dizem respeito à vacina.

Apesar de todo o conhecimento sobre o tratamento do SARS-Cov-2 e sobre as vacinas produzidas, ainda se têm um elevado número de mortes por questões que não estão relacionadas à vacina, mas sobretudo no que diz respeito a eventos cardiovasculares. Faz-se necessário avaliar se o tratamento medicamentoso utilizado é o correto e se surte o efeito positivo esperado, desmistificando questões levantadas sobre os efeitos colaterais das vacinas. Dessa forma, objetiva-se investigar quais são os principais medicamentos utilizados e seus efeitos, sobretudo no que diz respeito aos anticoagulantes, na responsabilidade pelos desfechos tromboembólicos e isquêmicos que levam os indivíduos ao óbito.

MÉTODOS

A revisão sistemática (RS) é uma forma de pesquisa que utiliza como fonte de dados a literatura sobre determinado tema, cuja investigação disponibiliza um resumo das evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada¹⁰. O trabalho em questão é uma RS que teve como base a pergunta norteadora: “Os principais fármacos utilizados no tratamento da síndrome pós-Covid-19 surtem efeito positivo?”. Para a pesquisa e seleção dos artigos, foram utilizadas as bases de dados U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca foi realizada através dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Covid-19”; “Medication”; e “Cardiovascular”.

Logo, a partir de tais descritores, foram encontrados 84 artigos nas plataformas citadas, mas apenas 15 artigos

foram utilizados nesse estudo, por atenderem à centralidade do tema. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados de 2020 até hoje, nos idiomas inglês e português e que fossem ensaios clínicos randomizados. Como critérios de exclusão, foram retirados os artigos que não respondiam à questão norteadora da pesquisa e os estudos repetidos.

Nesta pesquisa qualitativa será realizada a categorização de acordo com as variáveis: autores, ano de publicação, título do artigo, país de publicação e principais achados. De modo descritivo, foi feita uma leitura aprofundada de todos os artigos selecionados e posteriormente uma categorização. Diante disso, empregou-se as diretrizes metodológicas da Escala GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) que é um sistema desenvolvido por um grupo colaborativo de pesquisadores que visa à criação de um sistema universal, transparente e sensível para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações¹¹. Além disso, os resultados foram avaliados e interpretados criticamente diante da relação com o tema em questão, sendo discutidos com outros estudos relevantes sobre o assunto, construindo, assim, a síntese da revisão sistemática.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

De acordo com as informações expostas no Quadro 1, nota-se que todos os artigos selecionados são estudos do tipo ensaio clínico randomizado. Em relação à base de dados onde foram selecionados, 13 (86,67%) foram retirados da U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health (PUBMED).

Com respeito ao país de origem, os estudos mostraram ser diversificados, com EUA e Brasil se sobressaindo.

Durante epidemias, quando não há tratamentos clínicos com efetividade consolidada, há tendência ao uso de medicamentos baseado em resultados de estudos pré-clínicos, ou tendo por base estudos observacionais com limitações importantes. Há diversas terapias sendo utilizadas, consideradas ou propostas para o tratamento da Covid-19, muitas carecendo de apropriada avaliação de efetividade e segurança¹².

A dapaglifozina, um inibidor da SGLT2, é utilizada em pacientes com insuficiência cardíaca, doenças renais

crônicas e portadores de diabetes tipo 2, devido a seus efeitos protetores significativos para o coração e os rins¹³. A heparina, além de suas propriedades anticoagulantes, tem efeitos anti-inflamatórios e antivirais potentes e pode melhorar a função endotelial¹⁴. O plasma convalescente, contendo anticorpos de pacientes já curados da infecção, foi utilizado na ausência de terapêuticas eficazes e devido à viabilidade biológica e ao sucesso histórico em pandemias anteriores¹⁵. As estatinas têm ação anti-inflamatória e propriedades antitrombóticas, além de poderem exercer efeitos antioxidantes e antiapoptóticos¹⁶.

A hidroxicloroquina e a azitromicina mostraram potencial para bloquear a replicação viral do SARS-CoV-2 em alguns estudos *in vitro*, embora por mecanismos diferentes¹⁷. A ivermectina, um medicamento usado para combater infecções parasitárias, apresentou atividade antiviral *in vitro*¹⁸. A anakinra é antagonista do receptor de IL-1 humano, podendo ser útil no impedimento da tempestade de citocina fisiopatológica do Covid-19¹⁹. O senicapoc é um bloqueador de canal KCa3.1, um regulador chave do transporte de fluidos e processos inflamatórios no pulmão²⁰. Há um entendimento de que a regulação positiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode contribuir para a patogenicidade subjacente do SARS-CoV-2. Nesse sentido, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) têm sido os mais prescritos²¹.

Diante dos artigos selecionados, pode-se afirmar que várias foram as comorbidades e os fatores de risco que cursam para um pior prognóstico dos infectados. Diversos foram os tratamentos administrados para a Covid-19, frente a uma doença desconhecida, somados à utilização de uma vacina para imunização dos doentes. Dentre os fatores de risco, destacaram-se os cardiovasculares, principalmente doença cardíaca e trombose venosa profunda. Com relação às medicações, podemos citar: dapaglifozina, heparina de baixo peso molecular e outros agentes anticoagulantes, plasma convalescente (CCP), atorvastatina, hidroxicloroquina/azitromicina, ivermectina, anakinra, senicapoc e os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAASi).

As comorbidades cardiovasculares são de extrema importância e podem influenciar consideravelmente a gravidade da infecção, devido ao aumento do risco trombótico e isquêmico, e sofrimento miocárdico²². No que diz respeito aos fatores de risco, os cardiovasculares

Quadro 1 - Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RS

Autoria (Ano)	Título	Tipo de estudo	País de origem	Base de dados
Kosiborod, et al. (2021)	Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with Covid-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Ensaio clínico randomizado	EUA	Biblioteca Virtual em Saúde
Villalba, et al. (2021)	Impact of the presence of heart disease, cardiovascular medications and cardiac events on outcome in Covid-19	Estudo clínico multicêntrico observacional	Espanha	Biblioteca Virtual em Saúde
Spyropoulos, et al. (2021)	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	Ensaio clínico randomizado	EUA	PUBMED
Sholzberg et al. (2021)	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	Ensaio clínico randomizado	Brasil, Canadá, Irlanda, Arábia Saudita, Emirados Árabes Unidos e EUA.	PUBMED
Ortigoza, et al. (2022)	Efficacy and Safety of Covid-19 Convalescent Plasma in Hospitalized Patients A Randomized Clinical Trial	Ensaio clínico randomizado	EUA	PUBMED
Florescu, et al. (2022)	Effect of Antiplatelet Therapy on Survival and Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With Covid-19 A Randomized Clinical Trial	Ensaio clínico randomizado	Inglaterra	PUBMED
Ramacciotti, et al. (2022)	Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalization for Covid-19 (MICHELLE): an open-label, multicenter, randomised, controlled trial	Ensaio clínico randomizado	Brasil	PUBMED
Bikdeli, et al. (2022)	Atorvastatin versus placebo in patients with Covid-19 in intensive care: randomized controlled trial	Ensaio clínico randomizado	Irã	PUBMED
Rodrigues, et al. (2021)	Hydroxychloroquine plus azithromycin early treatment of mild Covid-19 in an outpatient setting: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial evaluating viral clearance	Ensaio clínico randomizado	Brasil	PUBMED
Buonfrate, et al. (2022)	High-dose ivermectin for early treatment of Covid-19 (COVER study): a randomised, double-blind, multicenter, phase II, dose-finding, proof-of-concept clinical trial	Ensaio clínico randomizado	Itália	PUBMED
Terentes-Printzios, et al. (2022)	The effect of an mRNA vaccine against Covid-19 on endothelial function and arterial stiffness	Ensaio clínico randomizado	Grécia	PUBMED
Kharazmi, et al. (2021)	A randomized controlled clinical trial on efficacy and safety of anakinra in patients with severe Covid-19	Ensaio clínico randomizado	Irã	PUBMED
Godoy, et al. (2021)	Increased prevalence of deep vein thrombosis and mortality in patients with Covid-19 at a referral center in Brazil	Ensaio clínico randomizado	Brasil	PUBMED
Granfeldt, et al. (2022)	Senicapoc treatment in Covid-19 patients with severe respiratory insufficiency—A randomized, open-label, phase II trial	Estudo clínico randomizado	Dinamarca	PUBMED
Sharma, et al. (2022)	A randomized controlled trial of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor management in patients admitted in hospital with Covid-19	Ensaio clínico randomizado	Canadá	PUBMED

Fonte: Autoria própria, 2022.

mostram-se de pior prognóstico, destacando-se ainda o *diabetes mellitus*. Pacientes com doença cardíaca demonstraram evolução ruim, possuindo aumento da mortalidade em comparação aos pacientes sem comorbidades prévias. O SARS-Cov-2 entra nas células humanas ligando-se à proteína de membrana ECA, que pode ser encontrada nos cardiomiócitos, presentes em maior porcentagem nos corações humanos com falha. Logo, pacientes com insuficiência cardíaca correm maior risco e são mais susceptíveis às infecções graves²³.

Ademais, a trombose venosa profunda teve aumento significativo em períodos mais intensos da doença. A infecção aguda por Covid-19 é caracterizada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, que geram uma reatividade de células mononucleares, disfunção endotelial e ativação das vias de coagulação, como evidenciado pelos altos níveis de D-Dímero e parâmetros de coagulação desordenados²⁴. Isso contribui para uma grande incidência de trombose em grandes e pequenos vasos sanguíneos. Dessa forma, a doença tromboembólica surgiu como uma manifestação comum e potencialmente catastrófica do Covid-19².

Notou-se que a dapaglifozina não melhorou a recuperação dos pacientes, assim como o CCP não atendeu aos resultados esperados. Soma-se a esses a atorvastatina, que não reduziu a mortalidade. O tratamento com hidroxicloroquina associa à azitromicina, que não superou o placebo, e a ivermectina, a qual não reduziu a carga viral. Falavigna et al.¹² reforça que não há indicação para uso de rotina de hidroxicloroquina, cloroquina ou ivermectina no tratamento da Covid-19. Antibacterianos devem ser considerados somente nos pacientes em suspeita de coinfeção bacteriana. Em

contrapartida, medicações como a anakira e o seniapoc reduziram a necessidade de ventilação mecânica em pacientes internados na UTI. A retirada dos RAASi gerou maior risco de eventos adversos, como eventos agudos de insuficiência cardíaca descompensada.

Além disso, os anticoagulantes, como a heparina de baixo peso molecular em dose terapêutica e a rivaroxabana, diminuíram o risco de tromboembolismo em pacientes com aumento do D-dímero. No início da pandemia, a dose profilática de heparina passou a ser usada como o padrão de tratamento, por melhorar a sobrevivência em pacientes hospitalizados. Alguns estudos apoiam a anticoagulação terapêutica em pacientes que ainda não necessitam de unidade de terapia intensiva (UTI), embora com risco aumentado de sangramento maior². Portanto, a anticoagulação profilática parece estar associada à melhor relação de eficácia e segurança em relação ao regime de doses terapêuticas de heparina em pacientes hospitalizados infectados pelo SARS-Cov-2²⁴.

Por fim, a vacina de mRNA mostrou uma deterioração transitória da função endotelial que se normaliza em 48 horas²⁵. No geral, as vacinas demonstraram ser altamente eficazes e seguras, com as evidências atuais indicando que não há relação entre as vacinas e distúrbios trombóticos²⁶. Esses eventos são raros na ocorrência e ainda mais na fatalidade, devido a estimulação do sistema imunológico pela vacina. Há também o fato de que alguns relatos de reações adversas podem não ser verdadeiros⁹. Igualmente, os benefícios advindos da vacinação superam os riscos relatados associados à trombose e, apesar disso, os programas de vacinação não devem parar²⁶ (Quadro 2).

Quadro 2 - Principais resultados

Autores (Ano)	Principais achados
Kosiborod, et al. (2021)	A dapaglifozina não reduziu significativamente as taxas de disfunção orgânica ou morte ou melhorou a recuperação. Embora numericamente menos pacientes tratados com dapaglifozina tiveram falência de órgãos ou morreram, essas diferenças não foram estatisticamente significativas.
Villalba, et al. (2021)	Vários achados devem ser destacados: 1) os fatores de risco cardiovasculares são comuns na Covid-19 e acarretam um mau prognóstico, principalmente <i>diabetes mellitus</i> ; 2) a presença de doença cardíaca identifica um grupo de pacientes com evolução ruim. Entretanto, não está independentemente relacionada ao prognóstico; 3) os medicamentos cardiovasculares normalmente utilizados não são prejudiciais, e as estatinas podem ser protetoras; 4) eventos cardiovasculares são frequentes e impactam negativamente no prognóstico.
Spyropoulos, et al. (2021)	Em pacientes hospitalizados com Covid-19 e níveis de dímero D muito elevados, a heparina de baixo peso molecular em dose terapêutica reduziu o risco de tromboembolismo e mortalidade em comparação com a heparina padrão institucional profilático ou de dose intermediária para trombopprofilaxia sem aumentar sangramento maior.

Sholzberg, et al. (2021)	Em pacientes moderadamente doentes com Covid-19 e níveis aumentados de dímero D, a heparina terapêutica não foi associada a uma incidência significativamente menor do composto primário de morte, ventilação mecânica ou admissão na UTI em comparação com a heparina profilática. A probabilidade de morte por todas as causas no grupo alocado para heparina terapêutica foi, no entanto, significativamente reduzida em 78%. As diferenças entre os grupos foram menores e não significativas para ventilação mecânica e admissão na UTI.
Ortigoza, et al. (2022)	Nesse estudo, o plasma convalescente (CCP) não atendeu aos resultados primários e secundários pré-especificados para a eficácia do CCP. No entanto, o CCP de alto título pode ter beneficiado os participantes no início da pandemia, quando o remdesivir e os corticosteroides não estavam em uso.
Florescu, et al. (2022)	Entre os pacientes críticos com Covid-19, o tratamento com um agente antiplaquetário, em comparação com nenhum agente antiplaquetário, teve uma baixa probabilidade de melhorar o número de dias sem suporte de órgãos em 21 dias.
Ramacciotti, et al. (2022)	Em pacientes de alto risco que receberam alta após hospitalização por Covid-19, a tromboprofilaxia com rivaroxabana 10 mg/dia por 35 dias melhorou os resultados clínicos em comparação com a não tromboprofilaxia estendida.
Bikdeli, et al. (2022)	Em adultos com Covid-19 internados na UTI, a atorvastatina não foi associada a uma redução significativa no composto de trombose venosa ou arterial, tratamento com oxigenação por membrana extracorpórea ou mortalidade por todas as causas em comparação com placebo.
Rodrigues, et al. (2021)	Em pacientes ambulatoriais com Covid-19 precoce e leve, não se alterou com o tratamento com hidroxicloroquina/azitromicina em comparação com placebo, embora sem eventos cardiovasculares maiores, foram observados em participantes sem comorbidades.
Buonfrate, et al. (2022)	A ivermectina em altas doses foi segura, mas não mostrou eficácia na redução da carga viral.
Terentes-Printzios, et al. (2022)	O estudo mostra que a vacina de mRNA causa um aumento proeminente nos marcadores inflamatórios, especialmente após a 2ª dose, e uma deterioração transitória da função endotelial em 24h que retorna à linha de base em 48h. Esses resultados confirmam a segurança cardiovascular a curto prazo da vacina.
Kharazmi, et al. (2021)	Nesse estudo, considerando o desfecho primário, a necessidade de intubação endotraqueal foi observada em apenas 20% dos pacientes que receberam anakinra. Em comparação, foi relatado para o grupo controle 66,7%, o que indica que o uso de anakinra em pacientes internados por Covid-19 grave e internados na UTI por a hipoxemia progressiva melhorou suas condições respiratórias.
Godoy, et al. (2021)	A prevalência de trombose venosa profunda foi variável durante os meses avaliados, desde o início da Covid-19, mas houve um aumento significativo nos meses de março e abril em relação aos meses anteriores.
Granfeldt, et al. (2022)	Nesse estudo, o tratamento com senicapoc em pacientes internados na UTI por insuficiência respiratória grave resultou em uma relação PaO ₂ /FiO ₂ estatisticamente significativamente menor.
Sharma, et al. (2022)	Nesse estudo com pacientes hospitalizados com Covid-19 descontinuação dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAASI), comparada à continuação, foi associada a um risco maior para eventos adversos de curto prazo relacionados à Covid-19, conforme avaliado usando uma pontuação de resultados clínicos e de biomarcadores. Os pacientes que descontinuaram o RAASI tiveram uma incidência maior de eventos agudos de insuficiência cardíaca descompensada durante a hospitalização, e isso foi acompanhado por um aumento nos níveis séricos BNP.

Fonte: Autoria própria, 2022.

O Quadro 3 apresenta os fatores responsáveis pela diminuição do nível de evidência de acordo com o sistema GRADE de classificação. Escolheu-se esse sistema por se tratar de um estudo apenas com ensaios clínicos randomizados. Portanto, nota-se que 1 artigo (6,67%) apresentou nível de evidência baixo, 4 estudos (26,67%) moderado nível de evidência e 10 estudos (66,66%) alto nível de evidência.

Ainda no Quadro 3, nota-se que 6 artigos apresentaram limitações metodológicas, 4 artigos apresentaram inconsistência e 5 artigos apresentaram imprecisão na pesquisa. Nenhum dos artigos apresentou evidências indiretas ou vieses de publicação.

Quadro 3 - avaliação da qualidade dos estudos selecionados para compor essa pesquisa - fatores responsáveis pela diminuição do nível de evidência

Autores (Ano)	LMT	INC	EVI	IMP	VPU	NEV Sistema Grade
Kosiborod, et al. (2021)	ausente	presente	ausente	presente	ausente	moderado
Villalba, et al. (2021)	presente	ausente	ausente	ausente	ausente	alto
Spyropoulos, et al. (2021)	presente	ausente	ausente	ausente	ausente	alto
Sholzberg, et al. (2021)	ausente	presente	ausente	ausente	ausente	moderado
Ortigoza, et al. (2022)	ausente	presente	ausente	presente	ausente	moderado
Florescu, et al. (2022)	presente	presente	ausente	presente	ausente	baixo
Ramacciotti, et al. (2022)	presente	ausente	ausente	ausente	ausente	alto
Bikdeli, et al. (2022)	ausente	ausente	ausente	presente	ausente	alto
Rodrigues, et al. (2021)	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	alto
Buonfrate, et al. (2022)	presente	ausente	ausente	presente	ausente	alto
Terentes-Printzios, et al. (2022)	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	alto
Kharazmi, et al. (2021)	presente	ausente	ausente	ausente	ausente	alto
Godoy, et al. (2021)	presente	presente	ausente	presente	ausente	moderado
Granfeldt, et al. (2022)	presente	ausente	ausente	ausente	ausente	alto
Sharma, et al. (2022)	presente	presente	ausente	ausente	ausente	moderado

Fonte: Autoria própria, 2022.

CONCLUSÃO|

Com base nas informações apresentadas no decorrer deste estudo, observa-se a grande variabilidade de tratamentos possíveis para a infecção por SARS-Cov-2, além da grande quantidade de comorbidades associadas, as quais se tornam fatores de risco para um pior prognóstico e devem ser abordadas da maneira correta.

Nesse sentido, as heparinas e outros anticoagulantes se mostraram os principais agentes na redução dos desfechos cardiovasculares. As estatinas também se mostraram protetoras no que diz respeito a outros fatores de risco, embora no tratamento da doença ativa a atorvastatina não tenha surtido efeito.

Portanto, cabe aos profissionais instituir o tratamento correto para os doentes por Covid-19, utilizando-se das medidas que possuem mais evidências. Ademais, a vacinação deve ser incentivada e assegurada à população, visto que os benefícios superam os eventuais riscos trazidos pela mesma. Assim, mesmo com toda a morbidade e mortalidade que a doença trouxe, as inquietudes trazidas pelo Covid-19 serão gradativamente reduzidas e resolvidas.

REFERÊNCIAS|

1. Arruda DE, Martins DD, Silva IF, Sousa MN. Prognóstico de pacientes com Covid-19 e doenças crônicas. *Comun Ciênc Saúde* [Internet]. 9 abr 2021 [citado 30 nov 2022];31(03):79-88.
2. Farkouh ME, Stone GW, Lala A, Bagiella E, Moreno PR, Nadkarni GN, et al. Anticoagulation in patients with Covid-19. *J Am College Cardiol* [Internet]. mar 2022 [citado 30 nov 2022];79(9):917-28.
3. Our World in Data [Internet]. Covid-19 data explorer; [citado 24 mar 2022]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
4. Bezerra LA, Rodrigues JE, Souto HL, Nóbrega RA, Silva NS, Sousa MN. Atuação de uma equipe multiprofissional em tempos de Coronavírus. *Rev interdisc saúde* [Internet]. 17 set 2020 [citado 30 nov 2022];7(único):1993-2008.
5. World Health Organization (WHO) [Internet]. Coronavirus disease (Covid-19): How is it transmitted? [citado 24 mar 2022]. Disponível em: <https://www.who>

int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted

6. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of Covid-19. *Science* [Internet]. 11 mar 2022 [citado 30 nov 2022];375(6585):1122-7.

7. World Health Organization (WHO) [Internet]. Clinical management of Covid-19. 27 mai 2020. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/covid-19>

8. Lee AR, Wong SY, Chai LY, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of Covid-19 vaccines in immune-compromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2 mar 2022 [citado 30 nov 2022];e068632.

9. Al-Ali D, Elshafeey A, Mushannen M, Kawas H, Shafiq A, Mhaimed N, et al. Cardiovascular and hematological events post Covid-19 vaccination: a systematic review. *J Cell Molec Med* [Internet]. 29 dez 2021 [citado 30 nov 2022];26(3):636-53.

10. Sampaio R, Mancini M. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisiot* [Internet]. Fev 2007 [citado 30 nov 2022];11(1):83-9.

11. Biblioteca Virtual em Saúde MS [Internet]. [citado 30 nov 2022]. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/ct/PDF/diretriz_do_grade.pdf

12. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LC, Bagattini AM, Brito GV, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of Covid-19. The task force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Rev Brasil Terap Intens* [Internet]. 2020 [citado 30 nov 2022];32(2).

13. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RH, Oscarsson J, Gasparyan SB, Koch GG, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with Covid-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabet Endocrinol* [Internet]. Set 2021 [citado 30 nov 2022];9(9):586-94.

14. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ainle 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* [Internet]. 14 out 2021 [citado 30 nov 2022];n2400.

15. Ortigoza MB, Yoon H, Goldfeld KS, Troxel AB, Daily JP, Wu Y, et al. Efficacy and safety of Covid-19 convalescent plasma in hospitalized patients. *JAMA Inter Med* [Internet]. 1 fev 2022 [citado 30 nov 2022];182(2):115.

16. Bikdeli B, Talasz AH, Sharif-Kashani B, Rashidi F, Taghi Beigmohammad MI, et al. Atorvastatin versus placebo in patients with Covid-19 in intensive care: randomized controlled trial. *BMJ*. 7 jan 2022;407(68):376.

17. Rodrigues C, Freitas-Santos RS, Levi JE, Senerchia AA, Lopes AT, Santos SR, et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin early treatment of mild Covid-19 in outpatient setting: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial evaluating viral clearance. *Internat J Antimicrob Agents* [Internet]. Ago 2021 [citado 30 nov 2022];106428.

18. Buonfrate D, Chesini F, Martini D, Roncaglioni MC, Ojeda Fernandez ML, Alvisi MF, et al. High-dose ivermectin for early treatment of Covid-19 (cover study): a randomised, double-blind, multicenter, phase II, dose-finding, proof-of-concept clinical trial. *Internat J Antimicrob Agents* [Internet]. Fev 2022 [citado 30 nov 2022];59(2):106516.

19. Kharazmi AB, Moradi O, Haghighi M, Kouchek M, Manafi-Rasi A, Raoufi M, et al. A randomized controlled clinical trial on efficacy and safety of anakinra in patients with severe Covid-19. *Immun Inflamm Disease* [Internet]. 11 nov 2021 [citado 30 nov 2022];10(2):201-8.

20. Granfeldt A, Andersen LW, Vallentin MF, Hilberg O, Hasselstrøm JB, Sørensen LK, et al. Senicapoc treatment in Covid-19 patients with severe respiratory insufficiency: a randomized, open-label, phase II trial. *Acta Anaesthes Scand* [Internet]. 11 abr 2022 [citado 30 nov 2022].

21. Sharma A, Elharram M, Afilalo J, Flannery A, Afilalo M, Tselios C, et al. A randomized controlled trial of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor management in patients admitted in hospital with Covid-19. *Am Heart J* [Internet]. Maio 2022 [citado 30 nov 2022];247:76-89.

22. Zdanyte M, Rath D. Cardiovascular risk assessment in Covid-19. *Hämostaseo* [Internet]. 11 ago 2021 [citado 30 nov 2022].
23. Kornowski R, Witberg G. Acute myocarditis caused by Covid-19 disease and following Covid-19 vaccination. *Open Heart* [Internet]. mar 2022 [citado 30 nov 2022];9(1):e001957.
24. Cryer MJ, Farhan S, Kaufmann CC, Jäger B, Garg A, Krishnan P, et al. Prothrombotic milieu, thrombotic events and prophylactic anticoagulation in hospitalized Covid-19 positive patients: a review. *Clin Appl Thromb/Hemost* [Internet]. Jan 2022 [citado 30 nov 2022];28:107602962210743.
25. Terentes-Printzios D, Gardikioti V, Solomou E, Emmanouil E, Gourgouli I, Xydis P, et al. The effect of an mRNA vaccine against Covid-19 on endothelial function and arterial stiffness. *Hypertens Res* [Internet]. 10 mar 2022 [citado 30 nov 2022];45(5):846-55.
26. Kantarcioglu B, Iqbal O, Walenga JM, Lewis B, Lewis J, Carter CA, et al. An update on the pathogenesis of Covid-19 and the reportedly rare thrombotic events following vaccination. *Clin Appl Thromb/Hemost* [Internet]. 1 jan 2021 [citado 30 nov 2022];27:107602962110214.
27. Cabezón Villalba G, Amat-Santos IJ, Dueñas C, Lopez OteromD, Catala P, Aparisi A, et al. Impact of the presence of heart disease, cardiovascular medications and cardiac events on outcome in Covid-19. *Cardiol J* [Internet]. 25 maio 2021 [citado 30 nov 2022];28(3):360-8.
28. 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. *JAMA Internal Med* [Internet]. 1 dez 2021 [citado 30 nov 2022];181(12):1612.
29. Florescu S, Stanciu D, Zaharia M, Kosa A, Codreanu D, Kidwai A, et al. Effect of antiplatelet therapy on survival and organ support-free days in critically ill patients with Covid-19. *JAMA* [Internet]. 5 abr 2022 [citado 30 nov 2022];327(13):1247.
30. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VC, Spyropoulos AC, de Oliveira CC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalization for Covid-19 (Michelle): an open-label, multicenter, randomised, controlled trial. *Lancet* [Internet]. Jan 2022 [citado 30 nov 2022];399(10319):50-9.
31. Pereira-Godoy JM, Russeff GJ, Cunha CH, Sato DY, Silva DF, Godoy HJ, et al. Increased prevalence of deep vein thrombosis and mortality in patients with Covid-19 at a referral center in Brazil. *Phlebology J Venous Dis* [Internet]. 8 set 2021 [citado 30 nov 2022]:02683552110419.

Correspondência para/Reprint request to:

Vitor Brenno Bezerra da Silva

Rua Titico Gomes, 30,

Bela Vista, Patos/PB, Brasil

Cep: 58704-460

E-mail: vitorsilva@med.fiponline.edu.br

Recebido em: 01/12/2022

Aceito em: 13/02/2023