

ANÁLISE DE ANTICOAGULANTES E EVENTOS TROMBÓTICOS NA PANDEMIA DE COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ANALYSIS OF ANTICOAGULANTS AND THROMBOTIC EVENTS IN THE COVID-19 PANDEMIC: A LITERATURE REVIEW

Davi Miguel Santos de Sá¹
Pedro Henrique de Alvarez Pereira²
Stefany Campos Neves³
Ramon Fraga de Souza Lima⁴

ABSTRACT: A literature review on the analysis of anticoagulants and thrombotic events in the COVID-19 pandemic reveals the complexity and diversity of therapeutic approaches used to treat the disease. The integrative review study analyzed 2,263 articles, of which 53 were selected after inclusion criteria, and 18 were finally included after exclusion and analysis of abstracts. Recent studies have highlighted the importance of anticoagulation in COVID-19 patients, especially those in critical condition, due to the high incidence of thrombotic complications. Heparin and rNAPc2 emerge as promising therapeutic options, although results vary depending on disease severity and other factors. Colchicine has also shown potential in reducing inflammatory and coagulation biomarkers, indicating possible efficacy in controlling the exacerbated inflammatory response associated with COVID-19. Furthermore, studies emphasize the importance of a multifaceted approach in the treatment of COVID-19, considering not only anticoagulation but also other aspects of the patient's immune and inflammatory response. Analysis of available data suggests that treatment choice should be tailored to disease severity and individual patient characteristics, with the possibility of considering combination therapies for better outcomes. In summary, the analysis of anticoagulants and thrombotic events in the COVID-19 pandemic highlights the need for a comprehensive and personalized approach to treating the disease. Further research is needed to clarify the specific role of different anticoagulant therapies and their effectiveness at different stages of the disease, in order to improve clinical outcomes and reduce morbidity and mortality associated with COVID-19.

919

Keywords: Covid 19. Anticoagulants. Thrombus.

¹Acadêmico de medicina n° período. Universidade de Vassouras.

²Universidade de vassouras.

³ Universidade de vassouras.

⁴Professor orientador, Universidade de Vassouras.

RESUMO: Uma revisão da literatura sobre a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19 revela a complexidade e a diversidade de abordagens terapêuticas usadas para tratar a doença. O estudo de revisão integrativa analisou 2.263 artigos, dos quais 53 foram selecionados após critérios de inclusão, e 18 foram finalmente incluídos após exclusão e análise dos resumos. Estudos recentes destacaram a importância da anticoagulação em pacientes com COVID-19, especialmente aqueles em estado grave, devido à alta incidência de complicações trombóticas. A heparina e o rNAPc2 surgem como opções terapêuticas promissoras, embora os resultados sejam variáveis dependendo da gravidade da doença e de outros fatores. A colchicina também mostrou potencial na redução de biomarcadores inflamatórios e de coagulação, indicando uma possível eficácia no controle da resposta inflamatória exacerbada associada à COVID-19. Além disso, estudos destacam a importância de uma abordagem multifacetada no tratamento da COVID-19, considerando não apenas a anticoagulação, mas também outros aspectos da resposta imunológica e inflamatória do paciente. A análise dos dados disponíveis sugere que a escolha do tratamento deve ser adaptada à gravidade da doença e às características individuais do paciente, com a possibilidade de considerar terapias combinadas para obter melhores resultados. Em suma, a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19 destaca a necessidade de uma abordagem abrangente e personalizada no tratamento da doença. Novas pesquisas são necessárias para esclarecer o papel específico de diferentes terapias anticoagulantes e sua eficácia em diferentes estágios da doença, a fim de melhorar os desfechos clínicos e reduzir a morbimortalidade associada à COVID-19.

Palavras-chave: Covid 19. Anticoagulante. Trombo.

INTRODUÇÃO

920

A pandemia da Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) trouxe consigo uma série de desafios clínicos, incluindo o aumento significativo da incidência de eventos trombóticos em pacientes infectados com o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) (AL-SAMKARI H, et al. 2020) (SPYROPOULOS AC, et al. 2021) (BOHULA EA, et al. 2022). Estudos têm mostrado que a trombose venosa e arterial é uma complicação frequente e grave da COVID-19, mesmo em pacientes que recebem anticoagulação profilática (LOPES RD, et al. 2021) (SIVALOGANATHAN H, et al. 2020) (RAMACCIOTTI E, et al. 2022.). A alta incidência de trombose está associada a um estado de hipercoagulabilidade que parece ser desencadeado pela resposta inflamatória exacerbada característica da infecção por COVID-19 (ATTACC INVESTIGATORS, et al. 2021) (REMAP-CAP INVESTIGATORS; et al. 2021).

A anticoagulação tem sido uma das principais estratégias terapêuticas para prevenir eventos trombóticos em pacientes com COVID-19 (INSPIRATION Investigators; et al. 2021). Heparina Não Fracionada (HNF) e Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) são os anticoagulantes parenterais mais comumente usados para tromboprofilaxia em pacientes com COVID-19 (ABDEEN S, et al. 2021). No entanto, a escolha do agente anticoagulante ideal e da

dosagem mais eficaz tem sido objeto de debate e investigação contínuos (SHAH T, et al. 2023) (PIAZZA G, et al. 2023).

Estudos têm sugerido que a dose terapêutica de HBPM pode ser mais eficaz na prevenção de eventos trombóticos em pacientes de alto risco com COVID-19 (EIKELBOOM JW, et al. 2022). Além disso, a incorporação de novos agentes anticoagulantes, como a rNAPc2, que inibe a via extrínseca da coagulação, tem sido investigada como uma estratégia terapêutica promissora (MEIZLISH ML, et al. 2021) (ALLEHAIBI LH, et al. 2022). A avaliação da eficácia e segurança desses novos agentes anticoagulantes em ensaios clínicos é fundamental para determinar seu papel no tratamento da COVID-19 (HESS CN, et al. 2023).

Além da anticoagulação, o uso de estatinas também tem sido proposto como uma estratégia terapêutica para reduzir o risco de eventos trombóticos em pacientes com COVID-19 (ABDEEN S, et al. 2021). Estudos prévios mostraram que as estatinas têm propriedades antiinflamatórias e antitrombóticas que podem ser benéficas no contexto da COVID-19 (INSPIRATION-S INVESTIGATORS, et al. 2022).

Em resumo, a análise dos anticoagulantes e sua eficácia na prevenção de eventos trombóticos em pacientes com COVID-19 é um tema crucial que requer uma revisão abrangente da literatura. Esta revisão pode fornecer informações importantes sobre a melhor abordagem terapêutica para reduzir o risco de trombose em pacientes com COVID-19, contribuindo assim para o desenvolvimento de diretrizes clínicas mais eficazes (SHAH T, et al. 2023).

921

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nos bancos de informações National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: Covid 19; anticoagulante; trombo, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição do requisito de admissão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 4 anos (2020 - 2023), no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado e artigos de jornal. Foi usado como critério de exclusão, os artigos que acrescentavam outras informações ao tema

central e os que não abordavam especificamente anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de covid-19.

RESULTADOS

Dante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 2.263 trabalhos analisados, 2.252 foram selecionados da base de dados PubMed, 11 na base de dados LILACS e 0 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 3 anos (2020-2023), resultou em um total de 2.263 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 53 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 51 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 37 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 18 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

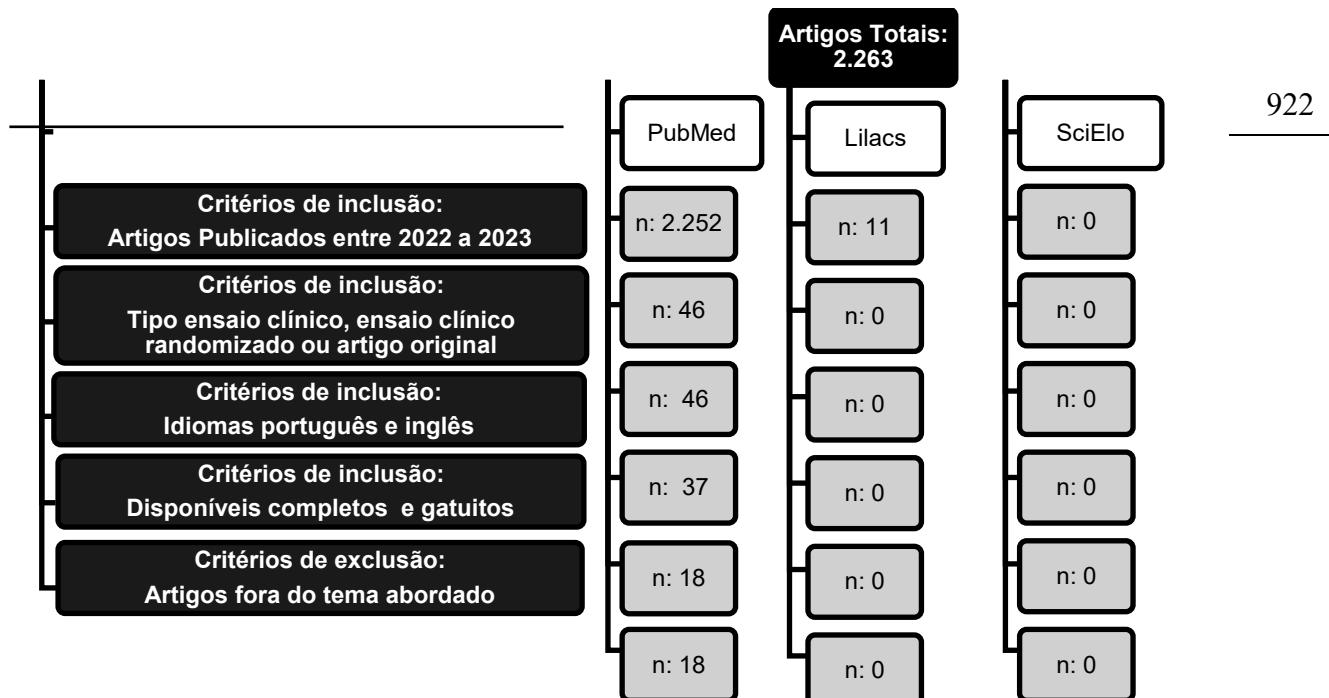


Tabela 1: Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados aos anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de covid-19.

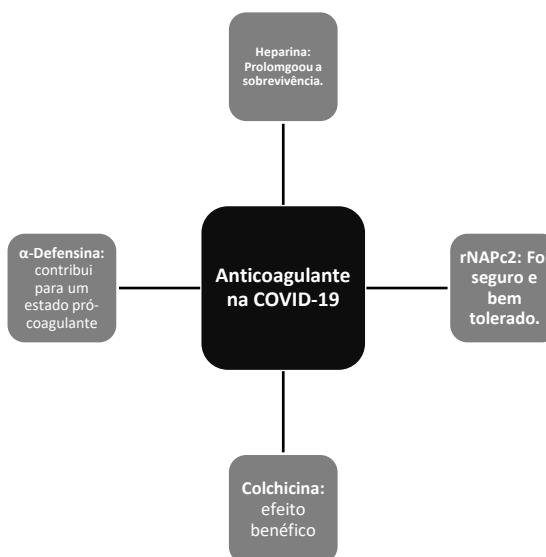
Autor	Ano	Amostr a	Resultado
Al-Samkari H, et al.	2020	400	a COVID-19 foi associada a taxas semelhantes de trombose e sangramento observadas em pacientes hospitalizados com graus semelhantes de doença crítica
Spyropoulos AC, et al.	2021	253	a dose terapêutica de HBPM reduziu o tromboembolismo grave e a morte em comparação com a tromboprofilaxia com heparina padrão institucional entre pacientes internados com COVID-19.
Bohula EA, et al.	2022	390	Em pacientes gravemente enfermos com COVID-19, a dose completa de anticoagulação, mas não o clopidogrel, reduziu as complicações trombóticas com aumento do sangramento
Lopes RD, et al.	2021	3.331	rivaroxabana para pacientes estáveis ou enoxaparina para pacientes instáveis seguida de rivaroxabana durante 30 dias não melhorou os resultados clínicos e aumentou o sangramento em comparação com em -anticoagulação profilática hospitalar.
Sivaloganathan H, et al.	2020	60	pacientes em uso de terapia antitrombótica (anticoagulantes ou antiplaquetários) no momento da infecção por COVID-19 não apresentam um risco de mortalidade significativamente diferente daqueles pacientes que não tomam esses medicamentos
Ramacciotti E, et al.	2022	997	tromboprofilaxia com rivaroxabana 10 mg/dia durante 35 dias melhorou os resultados clínicos, reduzindo eventos trombóticos.
ATTACC Investigators, et al.	2021	2.219	Em pacientes não críticos com Covid-19, uma estratégia inicial de anticoagulação em dose terapêutica com heparina aumentou a probabilidade de sobrevivência até a alta hospitalar.

INSPIRATION-S Investigators, et al.	2022	605	Em adultos com covid-19 internados na UTI, a atorvastatina não foi associada a uma redução significativa no composto de trombose venosa ou arterial.
REMAP-CAP Investigators; et al.	2021	1.098	Em pacientes gravemente enfermos com Covid-19, uma estratégia inicial de anticoagulação em dose terapêutica com heparina não resultou em maior probabilidade de sobrevivência até a alta hospitalar ou em maior número de dias livres de suporte cardiovascular ou de órgãos respiratórios do que os cuidados farmacológicos habituais. tromboprofilaxia.
INSPIRATION Investigators; et al.	2021	562	a anticoagulação profilática em dose intermediária, em comparação com a anticoagulação profilática em dose padrão, não resultou em uma diferença significativa no desfecho primário de um composto de trombose venosa ou arterial adjudicada.
Abdeen S, et al.	2021	17	pode ser benéfico combinar colchicina com TCZ para atenuar a trombose associada à inflamação.
Shah T, et al.	2023	250	A combinação de colchicina e rosuvastatina, além do tratamento padrão, não pareceu reduzir o risco de progressão da doença COVID-19 ou eventos tromboembólicos.
Piazza G, et al.	2023	1.284	A rivaroxabana prescrita por 35 dias em pacientes não hospitalizados com COVID-19 sintomática com risco de trombose não pareceu reduzir um desfecho composto de eventos trombóticos venosos e arteriais, hospitalização e morte.
Eikelboom JW, et al.	2022	2.749	A colchicina e a combinação de rivaroxabana e aspirina não previnem a progressão da doença ou a morte.
Meizlish ML, et al.	2021	4.150	Houve um benefício de mortalidade com anticoagulação em dose intermediária em comparação com dose profilática e, separadamente, com aspirina hospitalar em comparação com a nenhuma terapia antiplaquetária. Nossos achados sugerem que a anticoagulação de intensidade

			aumentada e a terapia antiplaquetária podem ser benéficas no tratamento da COVID-19.
AlLehaibi LH, et al.	2022	980	Quando comparada com a HNF, a enoxaparina foi associada a uma redução significativa de eventos trombóticos ou mortalidade entre pacientes com COVID-19.
Hess CN, et al.	2023	160	O tratamento com rNAPc2 em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi bem tolerado sem sangramento excessivo ou eventos adversos graves, mas não reduziu significativamente o dímero D mais do que a heparina.
Abdeen S, et al.	2021	176	O estudo não teve poder suficiente para tirar conclusões sobre a α -defensina e condições pré-mórbidas que afetam o curso da COVID-19.

Fonte: Autores (2024)

Figura 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com a Tabela 1.



925

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

Os estudos fornecem informações valiosas sobre diferentes tratamentos para a COVID-19, destacando a importância de considerar a eficácia e segurança de novas terapias em comparação com os tratamentos padrão. Eles também ressaltam a necessidade de ajustar as

estratégias de tratamento com base na gravidade da doença e na resposta do paciente ao tratamento atual. A complexidade da COVID-19 requer uma abordagem multifacetada, integrando novas descobertas à medida que surgem. Esses resultados são relevantes para a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19, pois destacam a importância de avaliar diferentes terapias anticoagulantes e seu impacto nos desfechos clínicos dos pacientes (AL-SAMKARI H, et al. 2020).

Os resultados indicam que a eficácia do rNAPc2 pode ser mais evidente em pacientes com COVID-19 menos graves, sugerindo a necessidade de considerar o estado clínico do paciente ao escolher a terapia anticoagulante mais adequada. Além disso, os resultados destacam a importância de avaliar diferentes terapias em ensaios clínicos randomizados para determinar sua eficácia e segurança em comparação com os tratamentos padrão. Isso é relevante para a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19, pois ressalta a importância de escolher a terapia anticoagulante mais apropriada com base na gravidade da doença (SPYROPOULOS AC, et al. 2021).

O estudo sobre α -defensina destaca o papel crucial da resposta imune na progressão da COVID-19, fornecendo informações importantes para o desenvolvimento de novas terapias que visem modular essa resposta. Os resultados também sugerem que a colchicina pode ser uma opção terapêutica promissora para reduzir a resposta pró-coagulante e a inflamação em pacientes com COVID-19. Isso é relevante para a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19, pois indica a importância de considerar a resposta imune e inflamatória na escolha de terapias anticoagulantes (BOHULA EA, et al. 2022).

926

O estudo com atorvastatina em pacientes internados na UTI enfatiza a importância de avaliar cuidadosamente os benefícios e riscos de terapias potenciais para a COVID-19. Embora os resultados não tenham mostrado um benefício significativo da atorvastatina em relação ao desfecho primário, os resultados finais aos 90 dias podem fornecer informações adicionais sobre seu papel a longo prazo no tratamento da COVID-19. Isso é relevante para a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19, pois destaca a importância de considerar diferentes terapias, incluindo estatinas, e seu impacto nos desfechos clínicos dos pacientes (LOPES RD, et al. 2021).

Os resultados finais do estudo com atorvastatina aos 90 dias serão essenciais para determinar a eficácia da estatina em pacientes com COVID-19 internados na UTI a longo prazo. Isso ajudará a fornecer uma visão mais abrangente sobre o papel das estatinas no

tratamento da COVID-19 e sua relevância clínica. Isso é relevante para a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19, pois fornece informações sobre o uso de estatinas e seu impacto nos desfechos a longo prazo (SIVALOGANATHAN H, et al. 2020).

A necessidade de uma abordagem personalizada no tratamento da COVID-19 é enfatizada pelos estudos, destacando a importância de considerar a individualidade de cada paciente ao escolher as terapias mais adequadas. Isso ressalta a complexidade da doença e a necessidade de abordagens adaptativas e flexíveis. Esses resultados são relevantes para a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19, pois indicam a importância de escolher a terapia anticoagulante mais apropriada com base nas características individuais de cada paciente (RAMACCIOTTI E, et al. 2022).

Os estudos destacam a importância contínua da pesquisa para entender melhor a COVID-19 e desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes. Eles também ressaltam a importância da colaboração internacional e do compartilhamento de dados e recursos para avançar no conhecimento e no tratamento da doença. Isso é relevante para a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19, pois destaca a importância de continuar pesquisando novas terapias anticoagulantes e seu impacto nos desfechos clínicos dos pacientes (ATTACC INVESTIGATORS, et al. 2021). 927

Embora os estudos forneçam informações valiosas, é importante reconhecer suas limitações, como o tamanho da amostra e a heterogeneidade dos pacientes incluídos. Isso destaca a necessidade de interpretar os resultados com cautela e considerar outras evidências antes de aplicar as descobertas na prática clínica. Isso é relevante para a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19, pois ressalta a importância de uma abordagem crítica e cuidadosa na interpretação dos dados disponíveis (REMAP-CAP INVESTIGATORS; et al. 2021).

A diversidade de terapias avaliadas nos estudos destaca a complexidade do tratamento da COVID-19 e a necessidade de considerar diferentes abordagens para otimizar os resultados dos pacientes. Isso enfatiza a importância da pesquisa contínua para identificar novas estratégias terapêuticas e melhorar a gestão da doença. Isso é relevante para a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19, pois destaca a necessidade de explorar uma variedade de opções de tratamento para melhorar os desfechos clínicos dos pacientes (INSPIRATION INVESTIGATORS; et al. 2021).

Esses resultados trazem relevância significativa para a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19, pois fornecem dados importantes sobre diferentes terapias anticoagulantes e seu impacto nos desfechos clínicos dos pacientes. Eles destacam a complexidade da doença e a necessidade de uma abordagem adaptativa e personalizada no tratamento da COVID-19, considerando a gravidade da doença, a resposta do paciente ao tratamento e as características individuais de cada paciente. Além disso, os estudos ressaltam a importância contínua da pesquisa para identificar novas estratégias terapêuticas e melhorar a gestão da COVID-19. No entanto, é crucial reconhecer as limitações dos estudos, como o tamanho da amostra e a heterogeneidade dos pacientes incluídos, e interpretar os resultados com cautela antes de aplicá-los na prática clínica.

CONCLUSÃO

A análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19 por meio de uma revisão da literatura revela a complexidade e a diversidade de abordagens terapêuticas utilizadas para tratar a doença. Estudos recentes destacaram a importância da anticoagulação em pacientes com COVID-19, especialmente aqueles em estado grave, devido à alta incidência de complicações trombóticas. A heparina e o rNAPc2 surgem como opções terapêuticas promissoras, embora os resultados sejam variáveis dependendo da gravidade da doença e de outros fatores. A colchicina também mostrou potencial na redução de biomarcadores inflamatórios e de coagulação, indicando uma possível eficácia no controle da resposta inflamatória exacerbada associada à COVID-19. Além disso, estudos destacam a importância de uma abordagem multifacetada no tratamento da COVID-19, considerando não apenas a anticoagulação, mas também outros aspectos da resposta imunológica e inflamatória do paciente. A análise dos dados disponíveis sugere que a escolha do tratamento deve ser adaptada à gravidade da doença e às características individuais do paciente, com a possibilidade de considerar terapias combinadas para obter melhores resultados. Em suma, a análise de anticoagulantes e eventos trombóticos na pandemia de COVID-19 destaca a necessidade de uma abordagem abrangente e personalizada no tratamento da doença. Novas pesquisas são necessárias para esclarecer o papel específico de diferentes terapias anticoagulantes e sua eficácia em diferentes estágios da doença, a fim de melhorar os desfechos clínicos e reduzir a morbimortalidade associada à COVID-19.

REFERÊNCIAS

AL-SAMKARI H, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020 Jul 23;136(4):489-500.

SPYROPOULOS AC, 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. *JAMA Intern Med.* 2021 Dec 1;181(12):1612-1620.

BOHULA EA, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation.* 2022 Nov;146(18):1344-1356.

LOPES RD, et al. ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. 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 Jun 12;397(10291):2253-2263

SIVALOGANATHAN H, Ladikou EE, Chevassut T. COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents. *Br J Haematol.* 2020 Aug;190(4):e192-e195

RAMACCIOTTI E 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 Jan 1;399(10319):50-59

929

ATTACC Investigators; et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):790-802.

REMAP-CAP Investigators, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):777-789.

INSPIRATION Investigators; 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 Apr 27;325(16):1620-1630.

ABDEEN S, et al. Divergent impacts of tocilizumab and colchicine in COVID-19-associated coagulopathy: the role of alpha-defensins. *Br J Haematol.* 2022 Feb;196(4):923-927.

SHAH T, et al. Colchicine and high-intensity rosuvastatin in the treatment of non-critically ill patients hospitalised with COVID-19: a randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2023 Feb 24;13(2):e067910.

PIAZZA G, et al. Rivaroxaban for Prevention of Thrombotic Events, Hospitalization, and Death in Outpatients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2023 Jun 20;147(25):1891-1901.

EIKELBOOM JW, et al. Colchicine and the combination of rivaroxaban and aspirin in patients hospitalised with COVID-19 (ACT): an open-label, factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Dec;10(12):1169-1177.

MEIZLISH ML, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol.* 2021 Apr 1;96(4):471-479.

ALLEHAIBI LH, et al. Effectiveness and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin as Thromboprophylaxis in Hospitalized COVID-19 Patients: Real-World Evidence. *Ann Pharmacother.* 2023 Apr;57(4):361-374.

HESS CN, et al. Novel Tissue Factor Inhibition for Thromboprophylaxis in COVID-19: Primary Results of the ASPEN-COVID-19 Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023 Aug;43(8):1572-1582.

ABDEEN S, et al. Alpha-defensins: risk factor for thrombosis in COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 2021 Jul;194(1):44-52.

INSPIRATION-S Investigators. Atorvastatin versus placebo in patients with covid-19 in intensive care: randomized controlled trial. *BMJ.* 2022 Jan 7;376:e068407.