Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

EFETIVIDADE DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19[1]

EFFECTIVENESS OF ACETYLSALICYLIC ACID IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

Jhenys Sara Sardinha himokawa Borges[2]
Lucas Henrique Sampaio[3]

RESUMO - A trombose e a coagulação intravascular disseminada estão entre as complicações mais devastadoras da COVID-19. Diversos estudos têm apontado que o tromboembolismo venoso, a trombose arterial e a trombose microvascular fazem parte do quadro médico de pacientes gravemente afetados por esta doença. No caso, existem evidencias que a terapia com ácido acetilsalicílico em dose profilática é eficiente para evitar a trombose em pacientes com doenças cardiovasculares e tromboembólicas. Neste cenário, o presente trabalho tem como principal objetivo avaliar se o uso rotineiro e anterior do ácido acetilsalicílico poderia reduzir a mortalidade em pacientes com COVID-19. Dessa forma, foi desenvolvido um estudo retrospectivo de todas as pessoas internadas no Hospital Municipal de Aparecida, entre os dias 1º de outubro de 2020 e 9 de abril de 2021 com infecções confirmadas por COVID-19. Os critérios de inclusão foram pacientes com mais de 18 anos, infecção confirmada por COVID-19, com acompanhamento até pelo menos o 28º dia da internação, alta ou ocorrência de óbito. O grupo controle foi composto por pacientes hospitalizados por COVID-19, não expostos à medicação com a aspirina. Para capturar os resultados clínicos de interesse, o principal desfecho primário analisado foi a pontuação máxima em uma escala ordinal modificada de seis pontos proposta pela Organização Mundial da Saúde. Os desfechos secundários analisados foram a necessidade de oxigenioterapia, ventilação mecânica, internação na

[1] Artigo extraído da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da Universidade Estadual de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Ciências Aplicadas a Produtos;

[2] Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da Universidade Estadual de Goiás;
[3] Professor no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da Universidade Estadual de Goiás, orientador deste estudo.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

unidade de tratamento intensivo e hemodiálise. Os resultados deste estudo revelaram que 40,12% das pessoas internadas com COVID-19 cumpriam com os critérios de inclusão. Destes, 75,95% usavam aspirina isoladamente, 3,44% usavam aspirina mais clopidogrel, 0,38% usavam aspirina mais ticagrelor e 0,38% usavam aspirina e prasugrel. Foi observada diferença estatisticamente significativa nos escores do pico do critério 6, relacionado ao óbito, entre aqueles pacientes internados com COVID-19 que já usavam rotineiramente aspirina e aqueles pacientes internados com COVID-19 que não usavam tal medicamento. Além disso, os resultados demonstraram que o uso contínuo do ácido acetilsalicílico diminuiu a necessidade de oxigenioterapia, de hemodiálise, de internação na unidade de tratamento intensivo e da ventilação mecânica em pacientes com COVID-19, sendo este último o critério que mais demonstrou diferença estatística significativa entre todos os fatores. Contudo, existe a necessidade de desenvolver mais estudos clínicos e observacionais que comprovem o efeito da ácido acetilsalicílico na prevenção e no tratamento da COVID-19.

Palavras-chave: Aspirina; Trombose; Coagulação; Doença do coronavírus; Tratamento.

ABSTRACT - Thrombosis and disseminated intravascular coagulation are among the most devastating complications of COVID-19. Several studies have shown that venous thromboembolism, arterial thrombosis, and microvascular thrombosis are part of the medical condition of patients severely affected by this disease. In this case, there is evidence that therapy with acetylsalicylic acid at a prophylactic dose is efficient to prevent thrombosis in patients with cardiovascular and thromboembolic diseases. In this scenario, the main objective of the present study is to assess whether the routine and previous use of acetylsalicylic acid could reduce mortality in patients with COVID-19. In this way, a retrospective study was developed of all people hospitalized at the Municipal Hospital of Aparecida, between October 1, 2020, and April 9, 2021, with confirmed infections by COVID-19. Inclusion criteria were patients over 18 years of age, confirmed infection by COVID-19, with follow-up until at least the 28th day of hospitalization, discharge, or death. The control group consisted of patients hospitalized for COVID-19, and not exposed to aspirin medication. To capture the clinical outcomes of interest, the main primary outcome analyzed was the maximum score on a modified six-point ordinal scale proposed by the World Health Organization. The secondary

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

outcomes analyzed were the need for oxygen therapy, mechanical ventilation, admission to the intensive care unit, and hemodialysis. The results of this study revealed that 40.12% of people hospitalized with COVID-19 met the inclusion criteria. Of these, 75.95% used aspirin alone, 3.44% used aspirin plus clopidogrel, 0.38% used aspirin plus ticagrelor, and 0.38% used aspirin and prasugrel. A statistically significant difference was observed in the death-related Criterion 6 peak scores between those hospitalized patients with COVID-19 who were already routinely using aspirin and those hospitalized patients with COVID-19 who were not using this drug. In addition, the results showed that the continuous use of acetylsalicylic acid reduced the need for oxygen therapy, hemodialysis, admission to the intensive care unit, and mechanical ventilation in patients with COVID-19, the latter being the criterion that most showed a statistical difference. significant among all the factors. However, there is a need to develop more clinical and observational studies that prove the effect of acetylsalicylic acid in the prevention and treatment of COVID-19.

Keywords: Aspirin; Thrombosis; Coagulation; Coronavirus disease; Treatment.

INTRODUÇÃO

As pandemias fazem parte da história da humanidade. Desde os primórdios da humanidade, percebe-se a ocorrência e a disseminação desenfreada de doenças que, pelo desconhecimento, acabam se espalhando e afetando gravemente à população. A mais atual, que teve início no ano de 2019, foi a pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, popularmente intitulada como a pandemia do coronavírus (FORCHETTE; SEBASTIAN; LIU, 2021).

A Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é a doença resultante do coronavírus descoberto em 2019, também chamada de COVID-19 (ou *Corona Virus Disease - 2019*). Esta doença provocou uma crise de saúde pública com rápida evolução em todo o mundo. Na maioria dos pacientes infectados com COVID-19, os sintomas são leves ou moderados. No entanto, alguns pacientes apresentam um quadro grave de doença, progredindo rapidamente para insuficiência respiratória aguda, coagulopatia, acidose metabólica, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e choque séptico (PONNAMPALLI; BIRUDUKOTA; KAMAL, 2022).

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Percebe-se que os impactos advindos da pandemia causada pelo SARS-CoV-2, afetam de forma muito direta a todas as esferas da sociedade, não apenas à saúde. Nas palavras de Ponnampalli, Birudukota e Kamal (2022) as consequências dessa doença estão sendo sentidas em relação à economia, desigualdade social, política e a qualidade de vida dos indivíduos. No caso, dados evidenciados pela OMS (2022) e expostos no estudo de Ponnampalli, Birudukota e Kamal (2022) apontam que, até o dia 28 de setembro de 2022, tem-se uma estimativa de mais de 616 milhões de casos, e um número superior a 6,54 milhões de óbitos no mundo todo.

No presente estudo, procurou-se examinar o impacto do ácido acetilsalicílico na redução da mortalidade hospitalar causada pela COVID-19. Também foram observados outros fatores que indicam piora clínica dos pacientes como o encaminhamento para internação na unidade de tratamento intensivo, além da necessidade do uso de hemodiálise, oxigenoterapia e ventilação mecânica.

Explicada a importância de estudar este fenômeno, a seguir apresentam-se os referenciais teóricos que orientam a presente dissertação.

REFERENTES TEÓRICOS

Os coronavírus na história da humanidade

É importante destacar que, embora essa seja uma pandemia atual, o surgimento do coronavírus humano teve seu descobrimento por volta do ano de 1965, na Inglaterra. Desde este momento, até o ano de 2002, foram reconhecidos quatro subtipos de coronavírus, que possuíam potencial de infectar seres humanos, sendo eles: “dois α-coronavírus (229E e NL63) e dois β-coronavírus” (Oc43 e HKU1) (MARTIN *et al*., 2020, p. 12). Além disso, outros dois tipos de coronavírus (o tipo γ-coronavírus e δ-coronavírus) também descobertos na época foram evidenciados, porém, estes acometiam apenas alguns animais (MARTIN *et al*., 2020). Esses vírus, até então não representavam nenhum tipo de ameaça à vida humana, pois não eram responsáveis pela produção de síndromes respiratórias de alta complexidade.

Porém, no ano de 2002, descobriu-se o primeiro tipo de coronavírus que poderia vir a ser letal: o SARS-CoV. Este vírus é um dos principais causadores da Síndrome Respiratória Aguda Grave. Também identificado na China, esse vírus espalhou-se por aproximadamente 29 países, com 8.096 casos estimados, e responsável de 774 óbitos.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Predominantemente, esse vírus esteve na China e no Canadá, sendo que esses dois países relataram a maior quantidade de casos e consequentemente de óbitos (MARTIN *et al*., 2020).

O SARS-CoV-2 e a COVID-19

Lemke e Alves Filho (2022) discorrem que, o primeiro caso do SARS-CoV-2 também foi registrado na China, mais especificamente na cidade de Wuhan. Em um primeiro momento, na China, no final do ano de 2019, apresentava-se um surto de pneumonia, sendo que a comunidade científica e os profissionais de saúde ainda não entendiam a patologia ou a etiologia. Porém, no mês de janeiro do ano subsequente, o aumento gradativo dos casos passou a chamar atenção dos profissionais da saúde também de outros locais. Neste momento, declarou-se que o mesmo vírus causador da pneumonia em território chinês, estava se alastrando por todo o mundo.

Em 31 de dezembro de 2019, as autoridades chinesas comunicaram à Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre os tais casos de pneumonia que estavam acometendo a população sem uma causa definida. Desde esse anúncio à OMS até o início de janeiro, 44 casos de pneumonia foram confirmados e eles continuavam se disseminando. Logo, percebeu-se a preocupação por parte desta instituição em compreender e prevenir essa doença. Assim, entre os dias 11 e 12 de janeiro a Comissão Nacional de Saúde da China passou a informar a população acerca da doença, culpabilizando a um mercado de frutos do mar, localizado na província de Wuhan (PONNAMPALLI; BIRUDUKOTA; KAMAL, 2022).

No início do ano de 2020, a OMS declarou o surto de pneumonia viral como uma emergência de saúde pública de interesse internacional. Posteriormente, no dia 13 de janeiro confirmou-se, fora de território Chinês, o primeiro caso da doença, mais especificamente na Tailândia. E, logo no começo de março, a OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia global. Assim, muitos outros casos foram sendo confirmados e passaram a se espalhar por todo o mundo, atingindo mais de 215 países, e sendo responsável por milhares de casos e óbitos (LEMKE; ALVES FILHO, 2022). Em território brasileiro, confirmou-se o primeiro caso de SARS-CoV-2 no final do mês de fevereiro de 2020, sendo que o primeiro óbito atrelado à doença ocorreu no mês seguinte.

Lana *et al*. (2020) evidenciam que o surgimento dos coronavírus não se trata de nenhuma novidade. Contudo, em diversos momentos históricos, quando as doenças

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

passam a se disseminar desenfreadamente, busca-se a utilização de protocolos, vacinas e tratamentos que sejam eficazes e que previnam de forma precoce a contaminação. Contudo, com a chegada do COVID-19, números alarmantes de contaminações e óbitos foram – e ainda estão sendo – relatados, em diversas partes do mundo.

A estrutura do SARS-CoV-2

O coronavírus é um grupo viral que pertence à classificação Beta-CoVs, cuja subfamília é a *Orthocoronavirinae*, família *Coronaviridae* e cuja ordem pertencente à dos *Nidovirales*. De forma geral, o SARS-CoV-2 trata de um vírus do tipo RNA, de fita simples, envelopado e não segmentado, que possuem glicoproteínas S, o que lhe concede o formato de coroa, portanto, esse é um dos motivos pelos quais intitula-se de coronavírus. Essa glicoproteína é altamente imunogênica, responsável pela rápida propagação do vírus, ou seja, é a proteína S que permite que o vírus penetre nas células hospedeiras (FERREIRA et al., 2020; MOHAMADIAN et al., 2021).

De acordo com os estudos de Martin *et al*. (2020), o vírus SARS-CoV-2 pertence à classe de vírus RNA, que contém três proteínas: a hemaglutinina, a proteína Spike e a proteína de membrana. Por conta da formação de algumas partes mais elevadas em formato de coroa, pela proteína S, o vírus é intitulado como corona.

Nas palavras dos autores:

> Esta proteína, central na infectividade do SARS-CoV-2, liga-se a receptores de enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2), permitindo a liberação de epítopos proteicos (ou proteínas de corte), promovendo a fusão do vírus com a célula do hospedeiro. Através da espícula, o vírus se liga aos receptores de enzima conversora de angiotensina, o qual promove a fusão com o hospedeiro, liberando seu material genético para a replicação viral. O vírus também pode entrar na célula hospedeira, diretamente por endocitose (MARTIN *et al*., 2020, p. 16).

Destaca-se que o vírus SARS-CoV e o SARS-CoV-2 contém estruturas morfológicas bastante parecidas, tendo basicamente um formato de esfera, envolvido por um envelope com lipídeos e proteínas. Ademais, a proteína nucleocapsídica se completa com o RNA do genoma para formarem uma estrutura de capsídeo helicoidal encontrada dentro do envelope viral (FERREIRA et al., 2020).

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

No vírus, a proteína nucleocapsídica irá se completar por meio do RNA do genoma, o que levará a formar a estrutura de capsídeo helicoidal. Essa proteína também é crucial para a formação do genoma do vírus e é facilitadora da interação com a proteína M. Já a proteína E trata-se da menor estrutura de proteínas e exerce funções multifuncionais na patogênese do vírus, sobretudo no período de latência da infecção viral. Já a hemaglutinina-esterase trata-se de uma proteína responsável por elaborar um pico no envelope viral, contribuindo grandemente para a entrada ou para a disseminação do vírus na superfície celular, quando ocorre uma interação por meio de células do hospedeiro. A proteína viral de maior abundância no vírus é a proteína de transmembrana M que proporciona forma ao envelope viral, ligando-se ao nuclecápsideo e agindo como um organizador do conjunto do coronavírus (MOHAMADIAN et al., 2021).

De forma ampla, sabe-se que a proteína S atrela-se ao receptor ECA2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2), que geralmente localiza-se nas extremidades superficiais da célula hospedeira. Essa enzima é o receptor celular humano mais significativo do SARS-CoV-2, pois está presente em inúmeros órgãos, tais como os rins, pulmão, coração, vasos sanguíneos, epitélio nasal e no intestino.

Outra forma de recepção é a ligação da proteína S à TMPRSS2 (Serina Protease Transmembranar 2), em que esse receptor encosta a proteína nas subunidades S1 e S2 no processo de entrada do vírus nas células hospedeiras, por meio da fusão da membrana. Além disso, outros receptores tais como o CD-147 e o CD26 encontrado nas células epiteliais estão sendo alvos de estudos, como potenciais receptores humanos do vírus (RAHMAN *et al*., 2020).

As formas de transmissão da COVID-19

Enfatiza-se que os potenciais riscos de transmissão e de contaminação pelo vírus são variáveis, conforme a exposição de um indivíduo ao vírus e a sua duração de contato. Por isso, enfatiza-se a importância da prevenção individual e coletiva.

Atualmente sabe-se que as principais formas de transmitir o coronavírus baseiam-se no contato entre as pessoas. Os indivíduos infectados podem transmitir o próprio vírus para pessoas de seu convívio, principalmente por meio de gotículas na tosse, na fala, em espirros ou pelo contato com mucosas (MARTIN *et al*., 2020).

Os estudos de Martin *et al.* (2020) determinaram que grande parte das infecções secundárias se dão por meio do contato com familiares, aglomerações e contato com

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

profissionais da saúde sem a utilização correta de Equipamentos de Proteção Individual. Os autores ainda expõem que algumas infecções secundárias ocorrem no âmbito familiar, ou seja, dentro das próprias casas dos indivíduos, com membros da família que estejam contaminados. Porém, os riscos de contaminação por contato indireto, como por exemplo, o manuseio de itens pessoais, é relativamente baixo (MARTIN *et al*., 2020).

Ademais, a disseminação do vírus também é possível caso os indivíduos acabem entrando em contato com superfícies que estejam contaminadas, levando seus membros a áreas como a boca, nariz e olhos. Destaca-se também, que o contato com pacientes que estejam em estado grave da doença acaba sendo mais contagioso do que aqueles que estão com sintomas menores. Outro ponto crítico, trata sobre os pacientes assintomáticos, uma vez que devido à falta de sintomas, eles acabam entrando em contato com mais pessoas, e por sua vez, contaminando-as, pois não realizam a quarentena (FORCHETTE; SEBASTIAN; LIU, 2021).

A principal forma de transmissão do vírus ocorre através do contato direto entre os indivíduos contaminados ou por intermédio de gotículas respiratórias ou orais. Alguns estudos também demonstram que há uma potencial forma de transmissão aerotransportada, ou seja, que ocorre em ambientes fechados sem o manejo apropriado (GOYANO; SAMPAIO, 2021).

Desenvolvimento da COVID-19 no corpo humano

Após o primeiro contato com o vírus, o período médio de incubação dele é entre 2 e 7 dias, podendo variar até cerca de 2 semanas. É válido salientar que o SARS-CoV-2 possui um grande potencial de afetar as vias aéreas, o que ocasiona inúmeros sintomas e problemas, desde infecções respiratórias leves até a Síndrome Respiratória Aguda Grave. Alguns autores já evidenciam a sistematização de três fases para o coronavírus, que são: 1) replicação viral ou infecciosa; 2) inflamatória; e 3) Pneumonite hiper inflamatória severa (GOYANO; SAMPAIO, 2021).

Na primeira fase, que é como um estágio inicial do vírus, nem todos os indivíduos conseguem identificar que estão passando por ela. Geralmente, inicia-se no 5° dia depois do contágio, com sintomas leves, tais como febre baixa, perda de olfato e perda do paladar. Outros sintomas bastante frequentes nessa fase são a tosse seca, falta de ar, dores de cabeça, cansaço exacerbado e diarreia. Apesar de serem relatados pela literatura com menor intensidade, alguns pacientes também podem sofrer com a neuropatia periférica, tonturas e manifestações dermatológicas semelhantes à urticária.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Ainda nessa fase, os exames laboratoriais e de imagem não evidenciarão alterações significativas, e geralmente os sintomas começam a melhorar entre o 7° e 10° dia da infecção, deixando de transmitirem o vírus no 14° dia aproximadamente (GOYANO; SAMPAIO, 2021).

A segunda fase requer uma maior atenção e cuidado, pois exige o tratamento medicamentoso, que deve ser iniciado entre o 7° e 10° dia, em que a replicação do vírus ainda está latente. Em relação aos sintomas, percebe-se um aumento na tosse e inflamação pulmonar, cujos exames de imagem já conseguem revelar alguns traços de comprometimento dos pulmões. Nessa fase, é comum uma diminuição na saturação do oxigênio, e também maior elevação da ferritina e proteína C reativa. Podem ocorrer inícios de quadros de pneumonia nessa etapa, que se darão através da recuperação do paciente ou do agravamento de seu quadro clínico.

Finalmente, a terceira fase apresenta pneumonite em sua forma grave. É caracterizada pelo estado hiper inflamatório e pode ser percebido a partir do 10° dia após apresentar sintomas. Através dos exames, percebe-se o comprometimento dos pulmões com a presença de hipóxia, bem como a diminuição da saturação de oxigênio. Aumenta-se ainda mais a ferritina, proteína C reativa, dímero-D e a desidrogenase láctica. Em alguns casos, também foram apresentados a presença de maior IL-6 e plaquetopenia e derrame pleural localizado. A tosse seca e dispneia ainda são muito presentes, e toda a combinação do quadro clínico pode levar a consequências fatais. Normalmente, faz-se necessário a terapia intensiva, e o quadro clínico pode evoluir para a ocorrência de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), trombose, septicemia e falência renal. Ao final dessa fase, há presença de febre elevada, choque, linfopenia, leucopenia, plaquetopenia e o comprometimento cardiovascular, pulmonar e renal, que pode levar ao óbito (GOYANO; SAMPAIO, 2021).

Principais sintomas da COVID-19

Os principais sintomas da COVID-19 incluem dores de cabeça, tosse, dores de garganta, febre, falta de ar e mialgia. Em estados críticos da doença, os pacientes podem acabar por desenvolver a Síndrome Respiratória Aguda Grave, a lesão cardíaca aguda, anormalidades de coagulação, insuficiência respiratória, sistema causando liberação amplificada de citocinas e colapso de múltiplos órgãos resultando em morte. Destaca-se que, embora essa seja uma doença que afete diretamente os pulmões, sua progressão

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

acaba direcionando-se a outros órgãos, sobretudo ao coração e aos rins (PONNAMPALLI; BIRUDUKOTA; KAMAL, 2022).

A trombose e a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) estão entre as complicações mais devastadoras da COVID-19 (PONNAMPALLI; BIRUDUKOTA; KAMAL, 2022). Em vários estudos, tromboembolismo venoso (TEV), trombose arterial e trombose microvascular foram descritos (AL-SAMKHARI *et al*., 2020; KASHI *et al*., 2020; MERKLER *et al*., 2020). Altas taxas de TEV e CIVD foram relatadas em pacientes gravemente enfermos com COVID-19 (AL-SAMKHARI *et al*., 2020, NOPP *et al*., 2020; TRIGONIS *et al*., 2020). O desenvolvimento de trombose microvascular pulmonar pode ser central para a patogênese da COVID-19 nos pulmões, rins, coração e sistema nervoso central (ACKERMANN *et al*., 2020). Exames laboratoriais com elevação do D-dímero (produto da decomposição dos coágulos de fibrina) é um dos mais fortes preditores de mortalidade por COVID-19 (PETRILLI *et al*., 2020; ZHOU *et al*., 2020).

As formas de prevenção contra a COVID-19

Diversos estudos desenvolvidos na literatura especializada evidenciam que o vírus SARS-CoV-2 pode ser evitado, sendo fundamentais ações efetivas de saúde pública, a fim de minimizar os impactos da transmissão do vírus e contaminação em potencial. Contudo, percebe-se que cada país implementou medidas de proteção e prevenção ao COVID-19, sendo potencialmente difícil de comparar quais medidas foram mais efetivas, posto a especificidade de cada região e de cada população. Grande parte das intervenções voltadas à prevenção da COVID-19 são de cunho pessoal, ou seja, cada indivíduo precisa fazer sua parte. Entre as principais ações particulares, elencam-se como essenciais o distanciamento social, a higiene pessoal e a utilização de máscaras (LEMKE; ALVES FILHO, 2022). Além disso, também são formas de prevenção a identificação precoce dos casos, visando a minimização do contato e potencial contágio, a partir de medidas de isolamento social tal como a quarentena, além de ações regulatórias sociais, como a estipulação de limites relativos à reuniões essenciais em locais fechados, restrição da utilização de serviços como as escolas e ambientes de trabalho, isolamento social domiciliar e também medidas de fronteiras internacionais, como os fechamentos e a imposição de quarentena visando a diminuição do contágio (LEMKE; ALVES FILHO, 2022).

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

É fundamental evidenciar que as prioridades frente à prevenção visam instituir medidas que não causem potenciais danos às diversas esferas da sociedade, além de, obviamente, controlar de modo efetivo a disseminação da infecção. No entanto, até o presente momento, reconhece-se que a principal forma de controle da doença se dá através das vacinas (LEMKE; ALVES FILHO, 2022). É imprescindível pensar nas formas de prevenção ao vírus, pois elas ainda são as maneiras mais eficazes de manter as populações a salvo, até que se chegue a um consenso em relação à vacinação e tratamentos para a doença de forma universal, que até o momento ainda representam incógnitas (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021).

O tratamento farmacológico contra a COVID-19

O tratamento para a COVID-19 ainda está sendo explorado, porém algumas possibilidades já são bem-vistas e utilizadas na área da saúde. Claros exemplos destes são testes de sorologia, que visam detectar a infecção previamente, para que medidas individuais e coletivas sejam tomadas de modo precoce, evitando possíveis contaminações com o vírus. Igualmente, técnicas pautadas em anticorpos estão sendo desenvolvidas e utilizadas, embora ainda, haja escassez de estudos sobre o assunto (LEMKE; ALVES FILHO, 2022).

É importante destacar que, atualmente, ainda não se conhece nenhum tipo de tratamento que seja considerado como universal, haja posto, as especificidades do organismo e a reação de cada corpo frente ao vírus. Contudo, muitas pesquisas vêm sendo fomentadas e avançando significativamente no que tange ao tratamento contra o COVID-19. Destacam-se três principais áreas que evidenciam estratégias em potencial, sobretudo na farmacoterapêutica. Entre elas estão: os agentes antivirais, a imunomodulação e alguns tratamentos a fim de prevenir e minimizar os impactos do estado hipercoagulável (PONNAMPALLI; BIRUDUKOTA; KAMAL, 2022).

Alguns antivirais já estão sendo utilizados com o intuito de combater essa doença. Entre eles, destacam-se o Remdesivir, Bamlanivimab, Regen-Cov, Ivermectina, Nitazoxanida, Cloroquina, Hidroxicloroquina, plasma convalescente, imunomoduladores, Colchicina, anticorpos monoclonais anti-interleucina 6 e o Baracitinib. Contudo, destaca-se que inúmeras pesquisas vêm sendo desenvolvidas sobre alguns fármacos com potencial para o tratamento contra a COVID-19, e isso representa um avanço muito importante nessa questão, podendo trazer grandes contribuições ao futuro dos tratamentos (GOYANO; SAMPAIO, 2021).

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

As vacinas contra o SARS-CoV-2

Dada a complexidade dos tratamentos e da prevenção ao COVID-19, muitos esforços foram empenhados na elaboração de pesquisas e desenvolvimento de vacinas que visassem solucionar essa problemática. Já, ao final do ano de 2020 existiam dezenas de vacinas elaboradas e que estavam sendo testadas para chegarem ao público em geral. Hoje em dia, já existem várias vacinas aprovadas e comercializadas (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021).

O desenvolvimento de vacinas para o enfrentamento da pandemia causada pela COVID-19 foi fundamental para lidar com a doença e sua potencial disseminação por várias localidades do mundo. Até o mês de junho do ano de 2021, já haviam sido autorizadas cerca de 15 vacinas para a população mundial, visando a minimização do contágio pelo vírus. É de suma importância, evidenciar que esse feito, fez com que a área da vacinologia fosse revolucionada potencialmente, pois percebeu-se um grande empenho das comunidades científicas em desenvolver plataformas vacinais e insumos para a diminuição desse vírus, que demonstrava alta letalidade em inúmeros países (FORCHETTE; SEBASTIAN; LIU, 2021).

Uma das novidades trazidas nessa construção vacinal de enfrentamento à pandemia, foram as vacinas que continham tecnologia RNA mensageiro e vetores virais recombinantes, que até então, nunca haviam sido utilizados nos casos de outras doenças (PONNAMPALLI; BIRUDUKOTA; KAMAL, 2022).

As duas primeiras vacinas autorizadas para a utilização nas populações foram norte-americanas, sendo a Pfizer e a Moderna. Ambas possuem o RNA mensageiro e contém traços da proteína Spike, já esclarecida anteriormente. Posteriormente, vacinas como a Jenssen, AstraZeneca, Sputnik-V e CanSino foram aprovadas, porém contam com outro funcionamento, que basicamente é fundamentado em vetores do adenovírus recombinante (GOYANO; SAMPAIO, 2021).

Algumas vacinas como a Coronavac, Sinopharm e Covaxin possuem o vírus inativado de forma sintetizada. Em território brasileiro, algumas destas vacinas foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e já estão sendo utilizadas para a prevenção da doença no país. Instituições como a FIOCRUZ e o Instituto Butantã foram fundamentais para o desenvolvimento de parcerias relativas à criação, distribuição e vacinação no país (GOYANO; SAMPIO, 2021).

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

O ácido acetilsalicílico (AAS)

Desde a antiguidade, os seres humanos buscavam formas de aliviar suas necessidades relacionadas à saúde, minimizando suas dores. Para isso, muitas plantas eram utilizadas com essa finalidade. A origem da aspirina é baseada no ácido acetilsalicílico (AAS), que é encontrado nas cascas do salgueiro branco. A descoberta desse composto ainda é incerta, pois existem muitas versões sobre indivíduos que se atribuem esse fato (GRAND, 2018). Porém, é sabido que o químico Heinrich Dreser foi o primeiro a evidenciar os potenciais antitérmicos do ácido. Em um dos laboratórios da Bayer, que posteriormente patenteou a aspirina, muitos estudos foram realizados a fim de comprovar suas potencialidades. Apenas em 1889 é que a aspirina passou a ser comercializada enquanto medicamento, atingindo níveis grandiosos de popularidade pelo mundo, haja posto suas ações analgésicas (BRAE, 2021).

Segundo estudos de Montinari, Minelli e Caterina (2019), os mecanismos de ação da aspirina somente começaram a ser verificados a partir do século XX, com a evolução das tecnologias e métodos farmacêuticos, caracterizando essas análises pela possibilidade de vinculação das ações anti-inflamatórias desse medicamento, com anti-inflamatórios não esteroidais, com potencial de inibição de atividades de substâncias endógenas.

Por volta do ano de 1960, Harry Collier foi pioneiro ao evidenciar um mecanismo de ação da aspirina, depois de verificar a incompatibilidade entre esse medicamento e a bradicinina, evidenciando as respostas aos agentes bronco-constritores, com testes em seres humanos (MONTINARI; MINELLI; CATERINA, 2019). Essa descoberta propôs que a aspirina possuía grande potencial para a prevenção de broncoespasmos, se administrada antes das crises. Já a administração da bradicinina era opositora a essa administração. Com isso, Collier conseguiu perceber que essa pesquisa inicial dava indícios aos mecanismos de ação da aspirina, e partir daí, buscou cada vez mais a realização de pesquisas e ensaios clínicos e de laboratório, para que sua tese continuasse evoluindo.

Dois nomes cruciais nessa perspectiva de novas descobertas foram Priscilla Piper e John Vane, que apostaram na repetição e posterior evolução das ideias de Collier. Em um estudo desenvolvido pelos pesquisadores em 1969, percebeu-se que em cobaias isoladas, havia vários estímulos que eram causadores da liberação de prostaglandina, que era bloqueada através do uso de aspirina.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

No final da década de 60 e início da década de 70, verificou-se que a comunidade científica se demonstrava cada vez mais interessada em pesquisar e descobrir os mecanismos de trombose, pois esse era um acontecimento recorrente nas síndromes coronárias agudas. Pelos estudos já desenvolvidos e a constante evolução da farmácia e da medicina, evidenciava-se que a aspirina prolongava o tempo de sangramento. Outro fato importante, é que a aspirina também conseguia diminuir a agregação plaquetária que se dava pela adenosina difosfato (ADP) e a epinefrina. Esses fatos motivaram muitos pesquisadores a continuarem buscando formas de explicar os potenciais da aspirina e seus possíveis efeitos no organismo humano (HANDIN, 2016).

Posteriormente, em 1971, John Vane explicitou que a inibição da síntese de prostaglandina agiria como um dos mecanismos de ação da aspirina e de outros não esteróides considerados anti-inflamatórios semelhantes a ela. Da mesma forma, o fato de que a aspirina possuiria capacidade de inibição da agregação plaquetária despertou curiosidade para aferir as questões de sua eficácia sendo um antitrombótico.

Em 1974, Peter Elwood dedicou-se a elaborar um ensaio clínico visando verificar a ação da aspirina frente à prevenção de infarto. Porém, os resultados não possuíram conclusões evidentes, embora tenham demonstrado uma diminuição significativa na mortalidade total dos participantes da pesquisa (DESBOROUGH; KEELING, 2017). Depois, Richard Peto, utilizando-se das possibilidades já trazidas por Elwood, conseguiu realizar ensaios clínicos com pacientes que já haviam passado por um infarto, evidenciando a redução de reincidência nos casos de infarto e diminuição nos acidentes vasculares cerebrais (DESBOROUGH; KEELING, 2017).

Um pouco depois dessa descoberta, em 1975, Bengt Samuelsson também foi responsável por demonstrar que o componente principal da prostaglandina era do tipo tromboxano A2, um prostanoide. Esse componente demonstrou-se como um grande vasoconstritor e potencial estimulador da agregação plaquetária. Por meio dessa descoberta, verificou-se que a aspirina consegue impedir a síntese de tromboxano A2, fazendo com que o tempo de sangramento e agregação plaquetária seja aumentado. Contudo, verificou-se que esse impedimento também era responsável pela redução de liberação dependente da agregação da ADP (MONTINARI; MINELLI; CATERINA, 2019).

Além disso, demonstrou-se que a utilização de doses baixas de aspirina conseguia inibir a produção de tromboxano plaquetário e também a agregação plaquetária, comprovando tais fatos através de voluntários sem nenhum problema de saúde e comparando-os a pacientes que já haviam passado por infarto do miocárdio.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Considerou-se, portanto, que essa utilização (baixa) de aspirina consegue auxiliar na inibição de agregação plaquetária, ao passo que não afeta de modo considerável a síntese de prostaciclina das células endoteliais, isso porque há uma dificuldade em as plaquetas anucleadas conseguirem ressintetizar a ciclooxigenase 1 (COX-1) (MONTINARI; MINELLI; CATERINA, 2019).

Estas descobertas concedeu-lhe a Bengt Samuelsson o Prêmio Nobel de Medicina, no ano de 1982 (DESBOROUGH; KEELING, 2017). Muitos outros estudos foram desenvolvidos posteriormente, e em 1985 a *American Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a utilização da aspirina no tratamento de infarto agudo do miocárdio e sua prevenção (MONTINARI; MINELLI; CATERINA, 2019).

Outro dado importante sobre o mecanismo de ação da aspirina foi o conhecimento da ciclooxigenase (COX) que se tratava de uma proteína integral monotípica, disposta em duas maneiras, a COX-1 ou COX-2. Aqui, a enzima acaba sendo inibida, de maneira irreversível pela aspirina. Philip Majerus e seus pesquisadores evidenciaram que o mecanismo da aspirina acaba bloqueando a síntese de prostaglandina e tromboxano A2, através da acetilação irreversível de uma serina na posição 530 em COX-1 (MONTINARI; MINELLI; CATERINA, 2019).

Assim, a utilização da aspirina como medicamento com potencial antitrombótico também foi muito pesquisada, porém, com várias dificuldades. Seus efeitos foram sendo testados aos poucos, mas já era sabido que seu potencial terapêutico era evidente na prevenção e tratamento de doenças coronarianas agudas.

O ácido acetilsalicílico e a COVID-19

Uma prática global para evitar a trombose em pacientes com doenças cardiovasculares e tromboembólicas tem sido administrar intensidades. Além disso, demonstrou-se que a utilização de doses baixas de aspirina conseguia inibir a produção de tromboxano plaquetário e também a agregação plaquetária, comprovando tais fatos através de voluntários sem nenhum problema de saúde e comparando-os a pacientes que já haviam passado por infarto do miocárdio. Considerou-se, portanto, que essa utilização (baixa) de aspirina consegue auxiliar na inibição de agregação plaquetária, ao passo que não afeta de modo considerável a síntese de prostaciclina das células endoteliais, isso porque há uma dificuldade em as plaquetas anucleadas conseguirem ressintetizar a ciclooxigenase 1 (COX-1) (MONTINARI; MINELLI; CATERINA, 2019).

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Estas descobertas concedeu-lhe a Bengt Samuelsson o Prêmio Nobel de Medicina, no ano de 1982 (DESBOROUGH; KEELING, 2017). Muitos outros estudos foram desenvolvidos posteriormente, e em 1985 a *American Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a utilização da aspirina no tratamento de infarto agudo do miocárdio e sua prevenção (MONTINARI; MINELLI; CATERINA, 2019).

Outro dado importante sobre o mecanismo de ação da aspirina foi o conhecimento da ciclooxigenase (COX) que se tratava de uma proteína integral monotípica, disposta em duas maneiras, a COX-1 ou COX-2. Aqui, a enzima acaba sendo inibida, de maneira irreversível pela aspirina. Philip Majerus e seus pesquisadores evidenciaram que o mecanismo da aspirina acaba bloqueando a síntese de prostaglandina e tromboxano A2, através da acetilação irreversível de uma serina na posição 530 em COX-1 (MONTINARI; MINELLI; CATERINA, 2019).

Assim, a utilização da aspirina como medicamento com potencial antitrombótico também foi muito pesquisada, porém, com várias dificuldades. Seus efeitos foram sendo testados aos poucos, mas já era sabido que seu potencial terapêutico era evidente na prevenção e tratamento de doenças coronarianas agudas.

O ácido acetilsalicílico e a COVID-19

Uma prática global para evitar a trombose em pacientes com doenças cardiovasculares e tromboembólicas tem sido administrar intensidades escalonadas de terapia antitrombótica com ácido acetilsalicílico em dose profilática (geralmente 100 mg). Este tratamento também pode ser útil para evitar a morte por tromboembolismo em pacientes com COVID-19 (BARRET *et al*., 2020), mas até o momento, há poucas evidências para apoiar essa prática.

Levando-se em conta o alto poder de antiagregante plaquetário do AAS, e o fato que grande parte dos casos graves e óbitos por COVID-19 são causados pela Coagulação Disseminada Intravascular com trombose venosa profunda aguda, alguns autores têm defendido a ideia de que o AAS, um medicamento barato e de ampla utilização global, poderia ser utilizado para prevenir óbitos e casos graves da doença.

Alguns estudos retrospectivos observaram taxas de mortalidade mais baixas com anticoagulação em dose terapêutica em comparação com anticoagulação em dose profilática ou sem anticoagulação, enquanto outros estudos comparando anticoagulação em dose terapêutica e profilática não encontraram nenhuma diferença de mortalidade

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

(FERGUSON *et al*., 2020; NADKARNI *et al*., 2020; PARANJPE *et al*., 2020; TANG *et al*., 2020).

Diversos pesquisadores também propuseram um papel potencial para aspirina e outras terapias antiplaquetárias à luz da alta carga de trombose microvascular e modelos emergentes de endotelopatia, ativação plaquetária e imunotrombose na COVID-19 (ACKERMANN *et al*., 2020; HOTTZ *et al*., 2020; LOWESTEIN; SOLOMON, 2020; MANNE *et al*., 2020; NAKAZAWA; ISHIZU, 2020).

Um estudo relatou melhores resultados com a terapia com AAS, mas não levou em consideração a gravidade da doença entre os grupos de tratamento, tornando suas conclusões difíceis de interpretar. Até o momento, no entanto, nenhum estudo em grande escala comparou os efeitos do AAS em dose profilática em pacientes que já estavam em uso da terapia antiplaquetária antes do diagnóstico da COVID-19 (CHOW *et al*., 2020).

Os exames laboratoriais sugerem uma coagulopatia com até 30% de pacientes hospitalizados com COVID-19 desenvolvendo eventos de trombose. As plaquetas têm papel central na trombose tanto na artéria quanto na veia e interações plaquetas-vírus contribuem para o risco trombótico, promovendo estados inflamatórios e pró-coagulantes durante a infecção viral. Parâmetros hematológicos, como glóbulos brancos e suas subpopulações, largura de distribuição de glóbulos vermelhos, largura de distribuição de plaquetas e volume plaquetário médio são amplamente utilizados para diagnóstico de risco, estratificação e determinação do prognóstico na COVID-19 (MERKLER *et al*., 2020).

A medida precisa do tamanho das plaquetas, é considerado um marcador determinante da função plaquetária. Plaquetas maiores com volume plaquetário médio mais alto são hemostaticamente mais reativas e produzem maiores quantidades do fator protrombótico tromboxano A2 (TXA2). O aumento na geração de TXA2 resulta em complicações trombóticas (KASHI *et al*., 2020). Além disso, as contagens do volume plaquetário médio também são usadas como marcadores da resposta inflamatória. Estudos anteriores têm mostrado que a trombopoietina e citocinas inflamatórias, tais como as interleucinas IL-1, IL-6 e TNFa regulam a trombopoiese e o volume plaquetário médio é um reflexo de condições pró-inflamatórias e pró-trombóticas (CARSANA *et al*., 2020).

Foram sugeridas evidências de que valores aumentados deovolume plaquetário médio são um marcador de vários distúrbios trombóticos, incluindo síndrome aguda coronariana, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso (ACKERMANN *et*

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

al., 2020). A largura de distribuição de plaquetas reflete a variação no tamanho das plaquetas, aumenta quando a destruição das plaquetas aumenta e há variações no tamanho das plaquetas imaturas recém-formadas. Devido às infecções adicionais, o risco de sepse aumenta na COVID-19 (PETRILLI *et al*., 2020). Assim, a largura de distribuição de plaquetas e o volume plaquetário médio também são afetados.

Por outra parte, a largura da distribuição dos glóbulos vermelhos refere-se ao grau de anisocitose entre os glóbulos vermelhos. A hipóxia causa perturbação da eritropoiese, e esta alteração pode causar heterogeneidade do tamanho das hemácias, o que pode fornecer evidências de mudanças patológicas. Portanto, tem se analisado de forma abrangente se há uma relação entre a mortalidade por COVID-19 e os níveis de volume plaquetário médio, a largura de distribuição dos glóbulos vermelhos e a largura de distribuição de plaquetas, além das consequências de seis meses do uso de aspirina devido ao efeito do volume plaquetário médio no TXA2 (ACKERMANN *et al*., 2020).

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar se o uso rotineiro e anterior do ácido acetilsalicílico pode reduzir a mortalidade em pacientes com COVID-19.

Objetivos Específicos

- Analisar se o uso diário e anterior do ácido acetilsalicílico diminui a necessidade de oxigenioterapia em pacientes com COVID-19;
- Quantificar se o uso contínuo e anterior do ácido acetilsalicílico diminui a necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19;
- Determinar se o uso rotineiro e anterior do ácido acetilsalicílico diminui a necessidade de internação em UTI em pacientes com COVID-19;
- Avaliar se o uso diário e anterior do ácido acetilsalicílico diminui a necessidade de hemodiálise em pacientes com COVID-19.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

MÉTODOS

Tipo de estudo, local e período de realização do estudo

Estudo de coorte retrospectiva realizado para avaliação da efetividade do Ácido Acetilsalicílico no prognóstico e evolução de pacientes com COVID-19 em um hospital público de Goiânia.

O estudo teve como sujeitos todas as pessoas internadas com infecções confirmadas por COVID-19 no Hospital Municipal de Aparecida (Goiânia, Estado de Goiás), entre os dias 1º de outubro de 2020 e 9 de abril de 2021.

Comitê de ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF) de Aparecida de Goiânia, sob o protocolo 3.912.112.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram pacientes com mais de 18 anos, com infecção confirmada por COVID-19, por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) ou teste de antígeno positivo, com acompanhamento até alta, óbito ou pelo menos 28 dias de internação (ou seja, ainda hospitalizado no momento do corte dos dados). Se os pacientes tinham várias admissões dentro da janela do estudo, apenas a primeira admissão com infecção confirmada por COVID-19 foi incluída.

Foram excluídos pacientes internados para procedimentos cirúrgicos planejados.

Grupo experimental e grupo controle

O grupo experimental foi composto por pacientes hospitalizados por COVID-19, que faziam uso diário e anterior da aspirina. Já, o grupo controle foi composto por pacientes hospitalizados por COVID-19, não expostos à aspirina.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Coleta de dados

A principal exposição de interesse deste estudo foi o uso de aspirina pré-hospitalização, definido como o uso de medicação domiciliar, documentado no prontuário no momento da admissão com ou sem continuação após a admissão.

Os dados demográficos e clínicos da linha de base foram capturados usando critérios padronizados, por meio de revisão de prontuários individuais por analisadores treinados, com dados coletados de seções apropriadas dos prontuários eletrônicos (Sistema TOTVS Doc).

Para capturar vários resultados clínicos de interesse, o principal endpoint analisado foi a pontuação máxima em uma escala ordinal modificada de seis pontos (MOS) da Organização Mundial da Saúde (OMS). As pontuações indicam o seguinte: 1 - Infecção por COVID-19 que não requer hospitalização (excluídos do estudo); 2 - Infecção por COVID-19 que requer hospitalização, mas não oxigênio suplementar; 3 - Hospitalização que requer hospitalização com oxigênio suplementar; 4 - Hospitalização com necessidade de cânula nasal de alto fluxo (CNAF) ou ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP); 5 - Hospitalização com necessidade de intubação; 6 - Óbito.

Análises estatísticas

A natureza observacional do estudo arriscou uma distribuição desigual de co-variáveis clinicamente significativas entre usuários e não usuários de aspirina. Usando o modelo de probabilidades proporcionais parciais multivariáveis (PPOM) adequado para resultados ordinais, foram ajustadas 13 características basais (idade do paciente, sexo, índice de massa corporal -IMC-, histórico de tabagismo, histórico de acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório -AIT-, diabetes mellitus, hipertensão arterial, doença arterial coronariana -DAC-, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença renal crônica -DRC-, doença pulmonar obstrutiva crônica -DPOC- e HIV). Uma análise de sensibilidade foi planejada para avaliar o subconjunto de usuários de aspirina domiciliares, cujos medicamentos também foram administrados durante a admissão, definidos como pelo menos uma dose administrada após a admissão.

Todas as análises foram realizadas usando o Graphpad Prism 7.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

RESULTADOS

Das 653 pessoas internadas com infecção por COVID-19, 262 (40,12%) se enquadravam nos critérios de inclusão e usavam aspirina de forma rotineira, antes da internação por COVID-19. Dos 262 usuários, 199 (75,95%), dos pacientes usavam aspirina isoladamente, 9 (3,44%) pacientes usavam aspirina mais clopidogrel, 1 (0,38%) paciente usava aspirina mais ticagrelor e 1 (0,38%) usava aspirina e prasugrel. Os pacientes em uso de aspirina pré-hospitalização eram mais velhos (média de idade 66,8 vs 55,8 anos, $p< 0,001$) e apresentavam maior frequência de comorbidades, incluindo acidente vascular cerebral, diabetes mellitus, DAC, DRC, hipertensão e doença vascular periférica (Tabela 1).

A Tabela 1 mostra a distribuição das pontuações da Escala Modificada Ordinal (MOS) entre os dois grupos, o experimental que faz uso rotineiro e anterior do ácido acetilsalicílico (AAS) e o controle (que não faz uso do ácido acetilsalicílico). A análise não ajustada revelou que os pacientes que usaram aspirina pré-hospitalização eram menos propensos do que os pacientes que não usavam aspirina a ter um pico de pontuação observada na Escala Modificada Ordinal (MOS) que varia de 1 a 6, sendo 1 pacientes com infecção por COVID-19 que não requer hospitalização (excluídos do estudo), 2 pacientes com infecção por COVID-19 que requer hospitalização, mas não oxigênio suplementar, 3 pacientes hospitalizados que requer oxigênio suplementar, 4 pacientes hospitalizados com necessidade de cânula nasal de alto fluxo (CNAF) ou ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP). Ou seja, de 6 óbito (OR 1,65, IC 95% - 1,21 a 2,52), 5 intubações ou morte (OR 1,38, IC 95% 1,00 a 1,98) e 4 pacientes hospitalizados com necessidade de cânula nasal de alto fluxo (CNAF) ou ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP), intubação ou morte, (OR 1,39, IC 95% 1,03 a 1,97). Observado em durante tempo de internação até 28 dias de internação, tendo como desfecho primário se o paciente foi a óbito, teve alta do tratamento, se durante esse período ele chegou a ter de utilizar a UTI, sendo esse um fator de agravamento do quadro clínico, se possuía alguma comorbidade, anterior ao teste positivo de Covid 19, analisado através da análise dos prontuários eletrônicos.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Tabela 1. Resultados do estudo.

	População com uso de aspirina	*População sem uso de aspirina*	*Valor de p*
Perfil Clínico			
Hipertensão	59,50%	49,50%	0,12
Diabetes	23,40%	24,90%	0,12
Obesidade	41,70%	38,70%	0,51
Doença renal crônica	19,70%	15,60%	0,11
Histórico de patologia pulmonar	16,30%	17,60%	0,19
Histórico de Doença cardíaca	34,90%	8,70%	0,21
Histórico de câncer	11,40%	17,40%	0,31
Complicações intra-hospitalares			
Eventos trombóticos	12,00%	38,00%	0,03
Hemorragias	9,00%	5,00%	0,06
Ventilação invasiva	7,3%	12,00%	0,02
Óbito	5,20%	8,60%	0,03

Fonte: O autor.

Foi observada uma pequena diferença estatisticamente significativa nos escores de pico de MOS 6 entre aqueles com uso de aspirina de rotina pré-hospitalização e aqueles sem uso de aspirina pré-hospitalização (p=0,048). Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de pacientes com pico MOS 5 (OR 1,04), 4 (OR 0,97) ou 3 (necessitando de qualquer suplemento de oxigênio, OR 0,83). Dos usuários de aspirina domiciliares, 102 (38,93%) continuaram com aspirina no hospital e a análise de sensibilidade novamente não mostrou diferença nos escores de pico de MOS na análise ajustada. Das complicações intra-hospitalares observados durante os 28 dias de internação, foram relacionadas aos eventos trombóticos, em relação aos pacientes que não faziam uso antes de testarem positivo ao COVID-19, sendo observada uma diferença significativa de 12%, enquanto os pacientes que não faziam uso antes do quadro patológico de COVID-19 foi de 38%, outro ponto importante a ser analisado foi em relação à necessidade de ventilação invasiva, os pacientes que faziam uso da Aspirina foi de quase o dobro de pacientes que não estavam fazendo uso da Aspirina foi significativa. Sendo assim, é importante ressaltar que diminuindo riscos de agravamento

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

do quadro clínico de pessoas com diagnóstico de COVID-19, diminui respectivamente os óbitos, ou seja, aumenta a taxa de pacientes que receberam alta analisados 28 dias.

DISCUSSÃO

Em primeira instância deve se admitir que o COVID-19 apresentou um sério desafio para o mundo inteiro, que causou enormes consequências sanitárias, sociais e econômicas, que tem seu reflexo na realidade vivida até nos momentos atuais. Dessa forma, ainda se faz imprescindível estudar seu desenvolvimento, formas de prevenção e prognóstico, assim como suas manifestações fisiopatológicas e formas de tratamento.

Em relação a patofisiologia, pode se mencionar que diversas consequências clínicas da infecção por SARS-CoV-2 estão relacionadas à elevada infecciosidade viral, à capacidade do vírus de produzir lesão significativa no trato respiratório, à capacidade de superativação das cascatas de inflamação local e sistêmica e à promoção de um estado prejudicial e progressivo de hipercoagulabilidade e agregabilidade plaquetária, levando a eventos trombóticos micro e macrovasculares nos pacientes afetados (BIANCONI et al., 2022).

Estas últimas duas situações de eventos patológicos evocados pela infecção viral configuram um processo denominado como estado de trombo-inflamação. Em casos de pacientes com COVID-19, os eventos de trombo-inflamação são caracterizados pela trombocitopenia, elevação sanguínea dos produtos de degradação de fibrina, tempo de protrombina, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativado, tromboembolismo venoso e coagulação intravascular disseminada (CUI et al., 2020, GIANNIS et al., 2020).

No presente estudo, se investigou se o uso de AAS, rotineiro e anterior a infecção, poderia reduzir a mortalidade em pacientes com COVID-19. Neste ponto, vale destacar que o AAS, comercializado em 1899 sob a marca registrada de aspirina, tem seus efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, antipiréticos e antitrombóticos exaustivamente relatados na literatura (ARIF; AGGARWAL, 2020). Esses efeitos são desenvolvidos porque o AAS inibe a síntese de prostaglandinas e tromboxano pela inativação irreversível da COX-1 e da COX-2 (GIANNIS et al., 2020). Mecanismos adicionais de efeitos induzidos pelo AAS incluem, entre outros, a modulação da via do potenciador da cadeia leve do fator nuclear kappa da via das células B ativadas (NF-κB), regulação negativa da sintase do óxido nítrico induzível (iNOS), desacoplamento

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

da fosforilação oxidativa, e aumento da permeabilidade nas mitocôndrias (ARIF; AGGARWAL, 2020).

Especificamente no presente trabalho, observou-se uma pequena diferença estatisticamente significativa nos escores de pico dos óbitos entre aqueles pacientes com uso de aspirina de rotina pré-hospitalização e aqueles sem uso de aspirina pré-hospitalização (p=0,048). Este achado corrobora com os resultados descritos por Cacciapuoti e Cacciapuoti (2021), que observaram que indivíduos adultos recebendo baixas doses de ASS e acometidos pelo *SARS-CoV-2,* poderiam estar protegidos contra possíveis complicações inflamatórias e trombóticas. Segundo os autores, as baixas doses de AAS, usadas para prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, tiveram um efeito secundário na infecção pelo coronavírus, exercendo uma inibição da agregação plaquetária, e consequentemente, um efeito antitrombótico e anti-inflamatório.

Os resultados também concordam com os achados de Chow et al (2022) que avaliaram se o uso precoce de aspirina estava associado a menores chances de mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19. Neste trabalho, foi revelado que a mortalidade hospitalar em 28 dias foi significativamente menor naqueles pacientes que receberam AAS precocemente em comparação aos pacientes que não usavam (p <0,001). Assim, a conclusão do estudo afirma que o uso precoce de aspirina está associado a menores chances de mortalidade hospitalar, pelo menos durante o primeiro mês de internação. Contudo, os autores também admitem que novos ensaios clínicos randomizados que incluam diversos pacientes com COVID-19 são necessários para avaliar adequadamente a eficácia do AAS em pacientes com condições de alto risco.

Além destes estudos clínicos, uma revisão narrativa desenvolvida por SAYED et al. (2021) também destacou que a terapia pré-hospitalar com aspirina em baixa dose pode reduzir o risco de internação em unidade de terapia intensiva e ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19.

Em conjunto com a informação encontrada na literatura, e com os resultados deste trabalho e dos dois estudos clínicos aqui citados, pode se descrever que o uso de AAS em adultos provavelmente promove um efeito antitrombótico e uma ação anti-inflamatória de forma geral para qualquer paciente medicado. Assim, quando estes efeitos são assumidos para a prevenção das doenças cardiovasculares, também podem prevenir a reação inflamatória e a tendência pró-coagulante da infecção por COVID-19. Contudo, é importante destacar que todos os trabalhos até aqui citados revelam a necessidade de desenvolver mais estudos para validar tal hipótese.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Sabe-se que os potentes efeitos anti-inflamatórios do AAS têm sido explorados de forma ampla na prática clínica (ARIF; AGGARWAL, 2020). Assim, é de conhecimento que em doses intermediárias a altas (100 mg a 4 g/dia), o AAS é capaz de inibir irreversivelmente COX-1 e COX-2, e nessas doses tem sido usado para tratar distúrbios inflamatórios graves, como por exemplo febre reumática, doença de Kawasaki, doença de Still no adulto e pericardite recorrente (BIANCONI et al., 2020). A melhora significativa de alguns sintomas relacionados à inflamação e reduções dos níveis plasmáticos de marcadores de inflamação foram obtidas com o uso intermediário e altas doses de AAS em todas as condições acima mencionadas.

Neste ponto também é importante destacar que vários estudos têm explorado o uso de AAS no tratamento da COVID-19. Por exemplo, ABDELWAHAB et al (2021) desenvolveram um estudo de coorte retrospectivo em pacientes hospitalizados confirmados com COVID-19 no Hospital de Quarentena da Universidade de Mansoura, pacientes ambulatoriais e pacientes isolados em casa de setembro a dezembro de 2020 na província de Mansoura (Egito). Neste trabalho, o objetivo foi verificar o efeito do AAS em comparação com a enoxaparina (um anticoagulante de uso injetável, muito utilizado no caso de infarto do miocárdio) em relação ao tromboembolismo desenvolvido nos pacientes confirmados com COVID-19 e nas suas necessidades de ventilação mecânica. Os resultados demonstraram que só o uso de ASS (81-162 mg por via oral diariamente) foi significativamente associado à redução do tromboembolismo (OR 0,163, p=0,020). Da mesma forma, o uso concomitante de baixas doses de AAS e enoxaparina foi associado à redução da ventilação mecânica (OR 0,032, IC 95% 0,004-0,226, p=0,001). No entanto, nem somente AAS nem somente enoxaparina foram associados a uma redução nas necessidades de ventilação mecânica.

Com a descrição deste último artigo, pretende-se demonstrar a alta gama de possibilidades médicas que podem ser estudadas e desenvolvidas na prática clínica com o uso de AAS e a prevenção/tratamento da COVID-19. Contudo, é válido mencionar também que existem preocupações com o uso deste medicamento, principalmente quando se analisam os efeitos colaterais para quatro situações principais: (1) tratamento de longo prazo com doses intermediárias a altas em doenças reumático-imunes; (2) uso prolongado de baixas doses para prevenção de doenças cardiovasculares isquêmicas; (3) uso de baixas doses para prevenção de complicações trombóticas durante a gravidez; (4) uso a curto prazo de altas doses em crianças com infecção viral (BIANCONI et al., 2020).

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Por outra parte, vale a pena destacar que certos estudos não têm verificado a ação benéfica do AAS para o tratamento da COVID-19. Por exemplo, Ghati e colaboradores (2022) desenvolveram um ensaio clínico randomizado no qual as estatinas e a aspirina foram avaliadas pelas suas propriedades anti-inflamatórias e antitrombóticas como tratamento dessa doença. Assim, entre os pacientes admitidos com infecção leve a moderada por COVID-19, o tratamento adicional com aspirina não demonstrou nenhuma prevenção contra a deterioração clínica. Da mesma forma, Connors et al (2021) avaliaram se a terapia anticoagulante ou antiplaquetária com aspirina e outros medicamentos poderia reduzir com segurança os principais desfechos cardiopulmonares adversos entre pacientes ambulatoriais sintomáticos, mas clinicamente estáveis, com COVID-19. Neste ensaio clínico, também não se observou a redução da taxa de mortalidade, fosse por tromboembolismo venoso ou arterial sintomático, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização por causa cardiovascular ou pulmonar.

Já, um outro ensaio clínico, randomizado, controlado, e aberto, envolvendo mais de 14.000 pacientes e desenvolvido em 177 hospitais no Reino Unido, dois hospitais na Indonésia e dois hospitais no Nepal e publicado pelo *Recovery Collaborative Group* (2022), também avaliou a eficácia e segurança da aspirina em pacientes internados com COVID-19. Os resultados do estudo permitiram concluir que em pacientes hospitalizados com COVID-19, a aspirina não foi associada a reduções na mortalidade em 28 dias ou no risco de progredir para ventilação mecânica invasiva ou morte, mas foi associada a um pequeno aumento na taxa de alta viva em 28 dias.

Os autores do presente trabalho acreditam que este conjunto de resultados discrepantes, se deve à escolha do momento para a intervenção com o tratamento com a aspirina. No caso, se acredita que qualquer benefício potencial das terapias antitrombóticas em pacientes com COVID-19 dependa do momento do início do tratamento, especialmente se os trombos já estão em desenvolvimento no momento da internação dos pacientes. Diante destes resultados, se ressalta a necessidade de mais estudos clínicos e observacionais que comprovem o efeito da AAS na prevenção e no tratamento da COVID-19.

Finalmente, é preciso descrever que o presente estudo teve algumas limitações para seu desenvolvimento. A primeira limitação esteve relacionada ao prontuário eletrônico. No caso, foi necessário confiar nas anotações feitas por outras pessoas, situação que dificultou um acompanhamento médico mais de perto do lado dos pacientes.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

CONCLUSÕES

Conforme aos resultados apresentados neste trabalho pode se mencionar que se observou uma diferença estatisticamente significativa nos escores do pico do critério 6, relacionado ao óbito, entre aqueles pacientes internados com COVID-19 que já usavam rotineiramente aspirina e aqueles pacientes internados com COVID-19 que não usavam tal medicamento.

Dando resposta aos objetivos específicos contemplados neste trabalho, pode se destacar que os resultados dele indicam que o uso contínuo do ácido acetilsalicílico diminuiu a necessidade de oxigenioterapia, hemodiálise, internação na unidade de tratamento intensivo e ventilação mecânica em pacientes com COVID-19, sendo este último o critério que mais demonstrou diferença estatística significativa entre todos os fatores. Contudo, existe a necessidade de desenvolver mais estudos clínicos e observacionais que comprovem o efeito da ácido acetilsalicílico na prevenção e no tratamento da COVID-19.

Este estudo também contou com algumas limitações, relacionadas principalmente ao prontuário eletrônico. No caso, foi necessário confiar nas anotações feitas por outras pessoas, situação que dificultou um acompanhamento médico mais de perto do lado dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ABDELWAHAB, H. *et al.* Acetylsalicylic Acid Compared with Enoxaparin for the Prevention of Thrombosis and Mechanical Ventilation in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. **Clin Drug Investig.,** v. 41, n. 8, p. 723-732. 2021.

ACKERMANN, M. *et al*. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 1, p. 120-128, 2020.

AL-SAMKARI, H. *et al*. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Blood**, v. 136, n. 4, p. 489-500, 2020.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

ARIF, H.; AGGARWAL, S. **Salicylic Acid (Aspirin).** In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.

BARRETT, C. D. *et al*. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 8, p. 2060-2063, 2020.

BIANCONI, V.; *et al.* Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19 ? **Drugs.,** v. 80, n. 14, p. 1383-1396. 2020.

BRAE, Real Academia Española. Sobre la Etimología De Aspirina. **Boletín de la Real Academia Española**, v. 101, n. 323, p. 373-375, 2021. Disponível em: <http://revistas.rae.es/brae/article/view/471>. Acesso em 28 set. 2022.

CACCIAPUOTI, F.; CACCIAPUOTI, F. Could Low Doses Acetylsalicylic Acid Prevent Thrombotic Complications in COVID-19 Patients? **Clin Appl Thromb Hemost.,** v. 27:, p. 10760296211014592. 2021.

CARSANA, L. *et al*. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. **Lancet**, v. 20, n. 10, p. 1135-1140, 2020.

CHOW, J. H. *et al*. Aspirin Use Is Associated With Decreased Mechanical Ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. **Anhestesia & Analgesia**, v. 132, n. 1, p. 930-941, 2021.

CHOW, J.; *et al.* Association of early aspirin use with in-hospital mortality in patients with moderate COVID-19. **JAMA Netw Open.,** v. 1, n. 3, p. e223890. 2022.

CONNORS, J. *et al.* Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 326, n. 17, p. 1703-1712. 2021.
CUI, S.; *et al.* Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost.**, v. 18, p. 1421–1424. 2020.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

DESBOROUGH, M. J. R.; KEELING, D. M. The aspirin story – from willow to wonder drug. **British Journal of Haematology**, v. 177, n. 1, p. 674-683, 2017.
FERGUSON, J. *et al*. Empiric Therapeutic Anticoagulation and Mortality in Critically Ill Patients With Respiratory Failure From SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 11, p. 1411-1415, 2020.

FORCHETTE, L. F; SEBASTIAN , W.; LIU, T L. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. **Current Medical Science**, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34241776/.> Acesso em 28 set. 2022.

GHATI, N. *et al.* Statin and aspirin as adjuvant therapy in hospitalised patients with SARS-CoV-2 infection: a randomised clinical trial (RESIST trial). **BMC Infect Dis**., v. 22, n. 1, p. 606.

GIANNIS, D.; ZIOGAS, I.; GIANNI, P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARSCoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. **J Clin Virol.,** v. 127, p. 104362. 2020.

GOYANO, G. S. R.; SAMPAIO, L. H. COVID-19: Uma curta atualização sobre a estrutura, patologia, transmissão, prevenção e tratamento. **Revista Sapiência**, v. 10, n. 2, p. 1-33, 2021.

GRAND, B. Historia del descubrimiento de los agentes antitrombóticos clásicos: aspirina, heparina y anticoagulantes orales. Una serendipia con perseverancia. **Revista Hematología**, v. 22, n. 1, p. 95–102, 2019. Disponível em: http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/117. Acesso em 28 set. 2022.

HANDIN, R. I. The History of Antithrombotic Therapy: The Discovery of Heparin, the Vitamin K Antagonists, and the Utility of Aspirin. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 30, n. 5, p. 987-993, 2017.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

HOTTZ, E. D. *et al*. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. **Blood**, v. 136, n. 11, p. 1330-1341, 2020.

KASHI, M. *et al*. Severe arterial thrombosis associated with COVID-19 infection. **Elsevier Public Health Emergency Collection**, v. 192, n. 1, p. 75-77, 2020.

LANA, R. M. *et al*. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 3, p. 1-5, 2020.

LEMKE, M. A.; ALVES FILHO, J. R. Pharmaceutical Care: new perspectives on pharmaceutical performance in the face of the COVID-19 pandemic. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 12, 2022.

LIMA, E, J; ALMEIDA, A, M; KFOURI, R, A. Vaccines for COVID-19: state of the art. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 1, n.1, p. 13-19, 2021.

LOWESTEIN, C. J.; SOLOMON, S. D. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. **Circulation**, v. 142, n, 17, p. 1609-1611, 2020.

MANNE, B. K. *et al*. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. **Blood**, v. 136, n. 11, p. 1317-1329, 2020.

MARTIN, P. S. *et al*. História e Epidemiologia da COVID-19. **ULAKES Journal of Medicine**, 2020. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/253/23>. Acesso em: 28 set. 2022.

MERKLER, A. E. *et al*. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 11, p. 1-7, 2020.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

MOHAMADIAN, M. *et al*. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **The Journal of Gene Medicine**, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305456/. Acesso em28 set. 2022.

MONTINARI, M. R; MINELLI, S; CATERINA, R, de. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. **Vascular Pharmacology**, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.008. Acesso em 28 set. 2022.

NADKARNI, G. N. *et al*. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 16, p. 1815-1826, 2020.

NAKAZAWA, D.; ISHIZU, A. Immunothrombosis in severe COVID-19. **EBio Medicine**, v. 59, n. 1, p. 102942, 2020.

NOPP, S. *et al*. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 4, n. 7, p. 1178-1191, 2020.

PARANJPE, I. *et al*. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 1, p.122-124, 2020.

PETRILLI, C. M. *et al*. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. **The BMJ**, v. 22, n. 1, 2020.

PONNAMPALLI, S; BIRUDUKOTA, N. V. S; KAMAL, A. COVID-19: Vaccines and therapeutics. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2022. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X22004632. Acesso em 28 set. 2022.

RAHMAN, N. *et al.* Virtual Screening of Natural Products against Type II Transmembrane Serine Protease (TMPRSS2), the Priming Agent of Coronavirus 2

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

(SARS-CoV-2). Molecules, v. 25, n. 10, p. 2271, 2020. Disponível em: https://www.mdpi.com/1420-3049/25/10/2271. Acesso em 04 out. 2022.

RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Lancet**., v. 399, n. 10320, p. 143-151. 2022.

SAYED, A.; *et al.* Rationales and uncertainties for aspirin use in COVID-19: a narrative review. **Fam Med Community Health.**, v. 9, n. 2, p. e000741. 2021.

TANG, N. *et al*. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020.

TRIGONIS, R. A. *et al*. Incidence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients Receiving Prophylactic Anticoagulation. **Critical Care Medicine**, v. 49, n. 9, p. 805-808, 2020.

ZHOU, F. *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

DOI: 10.29327/213319.23.1-4
Páginas 74 a 105