



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Carolina Hungaro Cunha

Avaliação da Mortalidade em Pacientes com Lesões
Pulmonares associada à Trombose Venosa na
Infecção por SARS-CoV-2

São José do Rio Preto

2024

Carolina Hungaro Cunha

Avaliação da Mortalidade em Pacientes com Lesões
Pulmonares associada à Trombose Venosa na
Infecção por SARS-CoV-2

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto como requisito para obtenção do título de Doutor. Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. José Maria Pereira de Godoy

São José do Rio Preto

2024

Ficha Catalográfica

Cunha, Carolina Hungaro
Avaliação da mortalidade em pacientes com lesões pulmonares associada
à trombose venosa na infecção por SARS-CoV-2/
Carolina Hungaro Cunha

São José do Rio Preto, 2024,
47 p.

Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. José Maria Pereira de Godoy

1. Covid 19; 2. Trombose Venosa Profunda; 3. Lesões Pulmonares;
4. Mortalidade.

Carolina Hungaro Cunha

Avaliação da Mortalidade em Pacientes com Lesões
Pulmonares associada à Trombose Venosa na
Infecção por SARS-CoV-2

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador: Prof. Dr. José Maria Pereira de Godoy

2º Examinador: Prof^ª. Dr^ª. Marcia Maria Morales

3º Examinador: Prof. Dr. Sergio Quilici Belczak

4º Examinador: Prof. Dr. Octávio Ricci Junior

5º Examinador: Prof^ª. Dr^ª. Selma Regina de Oliveira Raymundo,

Suplentes: Prof. Dr. Rogerio Rodrigo Ramos

Prof. Dr. Moacir Fernandes Godoy

São José do Rio Preto, 02/07/2024.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe	iv
Lista de Tabelas e Quadros.....	v
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vi
Resumo.....	viii
Abstract.....	x
1- INTRODUÇÃO.....	1
1.1- Objetivo.....	7
2- CASUÍSTICA E MÉTODO.....	8
2.1- Casuística.....	8
2.2- Método.....	8
2.3- Análise Estatística.....	10
3- RESULTADOS.....	11
4- DISCUSSÃO.....	16
5- CONCLUSÕES.....	22
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
ANEXOS.....	31

Aos meus pais Alaíde e Luiz, que sempre me apoiaram e incentivaram, fazendo-me insistir na busca contínua da superação.

Ao meu esposo Guilherme, pela paciência e compreensão.

À minha filha Lara, que involuntariamente teve que abrir mão da minha presença para que este sonho fosse possível.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Maria Pereira de Godoy, orientador, agradeço pelos ensinamentos e exemplo de dedicação à pesquisa.

Aos Profs. Drs. Daniel Gustavo Miquelin e André Rodrigo Miquelin do Serviço de Cirurgia Endovascular do Hospital de Base (HB) de São José do Rio Preto, membros da banca examinadora do exame geral de qualificação, pelas sugestões e críticas.

À Profa. Dra. Selma Regina de Oliveira Raymundo da Disciplina de Angiologia e Cirurgia Cardiovascular da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), pelos conselhos, orientações e amizade, sempre presente desde a graduação e principalmente durante o período de elaboração desta tese.

Ao Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy do Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular da FAMERP que, com muita dedicação e competência, realizou a análise estatística deste estudo.

Ao Prof. Dr. Renato Braz de Araujo da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME), pelas sugestões, revisão e estímulo constante.

Ao Dr. Gleison Juliano da Silva Russeff, Coordenador do Setor de Eco-Doppler Vascular do HB, que com muita dedicação e competência iniciou em 2017, a organização dos dados, tornando factível o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também pelas palavras amigas e animadoras desde o início.

Às Dras. Débora Yuri Sato e Desirre Francine da Silva do Setor de Eco-Doppler Vascular do HB, que dividiram comigo o árduo trabalho da realização dos exames nos setores de isolamento respiratório e, principalmente, pela amizade e companheirismo que só aumentou durante todo o processo.

Aos médicos residentes do Setor de Eco-Doppler Vascular do HB dos anos de 2020, 2021 e 2022 que dividiram com toda equipe a tarefa de realização de exames e coleta de dados.

Aos funcionários do Setor de Eco-Doppler Vascular do HB, em especial, ao técnico de Enfermagem Lucas Maciel e à secretária Edvânia Poggi pela disponibilidade e excelência em suas funções.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP, pela contribuição dada nas disciplinas cursadas.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP, pela atenção e capacidade, em especial, ao Luís Henrique Oliveira Ferreira.

Aos meus amigos e amigas, pela paciência e incentivo contínuo na efetivação deste trabalho.

A todos os pacientes que tornaram possível a realização deste estudo.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.

Arthur Schopenhauer

LISTA DE TABELAS E QUADROS

- Tabela 1 - Taxa da mortalidade no grupo controle em comparação com diferentes extensões de acometimento pulmonar em pacientes sem trombose venosa profunda (grupo I)..... 12
- Tabela 2 – Taxa da mortalidade no grupo controle com diferentes extensões de acometimento pulmonar em pacientes com trombose venosa profunda (grupo II)..... 13
- Tabela 3 - Diferença nas taxas de mortalidade de pacientes com e sem trombose venosa profunda, com mesma quantidade de acometimento pulmonar..... 14

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACE2	enzima conversora de angiotensina 2
AVC	acidente vascular cerebral
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CID	coagulação intravascular disseminada
COVID-19	doença por coronavírus 2019
EP	embolia pulmonar
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FUNFARME	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto
HB	Hospital de Base
n	número de indivíduos
ng/ml	nanograma por mililitro
p	probabilidade de significância
SARS-CoV-2	coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SP	Estado de São Paulo
TC	tomografia computadorizada
TEV	tromboembolismo venoso
TVP	trombose venosa profunda
UTI	unidade de terapia intensiva
UTIs	unidades de terapia intensiva
%	porcentagem

$>$	maior
\geq	maior ou igual
$<$	menor
\leq	menor ou igual
$=$	igual
\pm	desvio padrão

RESUMO

Introdução: Mecanismos subjacentes aos quais o SARS-CoV-2 predispõe os pacientes à trombose ainda não são completamente compreendidos. O equilíbrio entre fatores pró-coagulantes e inibidores naturais da coagulação em pacientes graves da COVID-19 é fundamental na prevenção e tratamento de complicações. **Objetivo:** Avaliar a mortalidade em pacientes com lesões pulmonares decorrentes na infecção por SARS-CoV-2 e sua associação com trombose venosa profunda (TVP) e se há relação entre o grau de acometimento pulmonar, a presença ou não de TVP e a mortalidade. **Casuística e Método:** Foi realizado estudo clínico para avaliar pacientes consecutivos com suspeita clínica de TVP e infecção por SARS-CoV-2 em unidades de terapia intensiva (UTI) e enfermarias do Hospital de Base. TVP foi investigada por meio de ultrassom vascular com Doppler venoso profundo bilateral de membros inferiores. Pacientes foram classificados em: Grupo I sem TVP mas com lesão pulmonar; Grupo II com TVP e lesão pulmonar; Grupo III com TVP mas sem lesão pulmonar e Grupo IV (controle) sem TVP ou lesão pulmonar. Esses grupos foram comparados e a extensão do acometimento pulmonar foi investigada em relação à taxa de mortalidade. **Resultados:** Dos 492 pacientes incluídos nesse estudo, 202 apresentaram TVP e destes 193 tiveram algum grau de comprometimento pulmonar (Grupo II). 228 pacientes não apresentaram TVP mas tiveram algum grau de comprometimento pulmonar (Grupo I) e 62 pacientes não tiveram diagnóstico tanto de TVP como de acometimento pulmonar (Grupo IV - Controle). A mortalidade no Grupo II foi

de 49,22%, enquanto que no Grupo I foi de 35,96%, sendo que quando comparados apresenta diferença significativa ($p = 0,01$). Ao se comparar a diferença nas taxas de mortalidade de pacientes sem e com TVP, com mesma quantidade de acometimento pulmonar (Grupos I e II), observou-se aumento da mortalidade nos pacientes do Grupo II com comprometimento pulmonar acima de 25%, comparado ao Grupo I. Pacientes com lesões pulmonares estão associados a maior mortalidade, e esta aumenta ainda mais quando também há presença de TVP. A combinação de mais de 25% de acometimento pulmonar e TVP aumentou risco de morte quando comparada à ausência de TVP. **Conclusões:** Trombose venosa profunda está associada a maior mortalidade em pacientes com SARS-CoV-2; condição que se agrava quando associada à lesão pulmonar. Presença de acometimento pulmonar isolado também está ligado às taxas de mortalidade mais elevadas.

Palavras-chave: COVID-19, Trombose Venosa Profunda, Lesões Pulmonares, Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: The underlying mechanisms by which SARS-CoV-2 predisposes patients to thrombosis are not yet completely understood. The balance between pro-coagulant factors and natural coagulation inhibitors in critically ill COVID-19 patients is essential in preventing and treating complications. **Objective:** To evaluate mortality in patients with lung injuries resulting from SARS-CoV-2 infection and its association with deep vein thrombosis (DVT) and whether there is a relationship between the degree of lung impairment, the presence or absence of DVT and mortality. **Casuistic and Method:** A clinical study was carried out to evaluate consecutive patients with clinical suspicion of DVT and SARS-CoV-2 infection in intensive care units (ICU) and wards at the Hospital de Base. DVT was investigated using vascular ultrasound with bilateral deep venous Doppler of the lower limbs. Patients were classified into: Group I without DVT but with lung injury; Group II with DVT and lung injury; Group III with DVT but without lung injury and Group IV (control) without DVT or lung injury. These groups were compared and the extent of lung impairment was investigated about the mortality rate. **Results:** Of the 492 patients included in this study, 202 had DVT and of these, 193 had some degree of pulmonary involvement (Group II). 228 patients did not have DVT but had some degree of pulmonary involvement (Group I) and 62 patients were not diagnosed with either DVT or pulmonary involvement (Group IV - Control). Mortality in Group II was of 49.22%, while in Group I it was 35.96%, and when compared there is a

significant difference ($p = 0.01$). When comparing the difference in mortality rates of patients without and with DVT, with the same amount of pulmonary involvement (Groups I and II), an increase in mortality was observed in patients in Group II with pulmonary involvement above 25%, compared to Group I. Patients with lung injuries are associated with higher mortality, and this increases even more when there is also the presence of DVT. The combination of more than 25% lung impairment and DVT increased the risk of death when compared to the absence of DVT. **Conclusions:** Deep vein thrombosis is associated with higher mortality in patients with SARS-CoV-2; a condition that worsens when associated with lung injury. The presence of isolated lung impairment is also linked to higher mortality rates.

Keywords: COVID-19, Deep Vein Thrombosis, Lung Injury, Mortality.

1- INTRODUÇÃO

A doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 predispõe à eventos trombóticos cujos mecanismos subjacentes ainda não são completamente compreendidos. Dentre os quais o equilíbrio entre fatores pró-coagulantes e inibidores naturais da coagulação, no paciente crítico com COVID-19, são fundamentais na prevenção e tratamento de complicações. ⁽¹⁾

Estudo confirma que pacientes criticamente enfermos com Coronavírus podem desenvolver trombose arterial e venosa profunda com alto risco de mortalidade. As condutas precoces e adequadas podem melhorar a sobrevida global, especialmente, em pacientes com 60 anos ou mais. ⁽²⁾

As concentrações de dímero D estavam elevadas em quase todos os pacientes com COVID-19, e o teste parece confiável para a triagem de trombose venosa profunda de membros inferiores para valores acima de uma concentração de 3.000 ng/ml (mais de treze vezes acima da faixa normal), ⁽³⁾ embora os critérios preditivos padrão não tenham conseguido prever trombose venosa profunda (TVP). ⁽⁴⁾

A doença tromboembólica pode ser fator precedente ou complicação incidente em pacientes com COVID-19 ⁽⁵⁾, e a anticoagulação é uma das condutas associadas à redução da mortalidade. É observada associação entre uso de tromboprofilaxia preexistente e diminuição do risco de eventos tromboembólicos durante a COVID-19. Isso sugere que estas terapias são benéficas para lidar com hipercoagulabilidade associada à COVID-19. ⁽⁶⁾ Ainda não está claro se a taxa de falha da tromboprofilaxia farmacológica é maior em

pacientes gravemente enfermos com COVID-19 do que em outros que estão gravemente doentes devido a outras doenças. Esta dúvida levou alguns autores a recomendar o uso de trombopprofilaxia em doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica nestes pacientes.⁽⁷⁾

Foram identificados dois padrões fenotípicos de manifestações trombóticas da infecção por COVID-19: a doença tromboembólica clássica, também observada em outros tipos de sepse e pacientes críticos, e o tipo microtrombótico difuso, predominante nos pulmões, mas ocasionalmente estendendo-se também a outros órgãos.⁽⁸⁾A fisiopatologia da coagulação intravascular disseminada (CID) associada à COVID-19 é muito diferente daquela da CID séptica, sendo que trombose por COVID-19 inclui macro e microtrombose, e o diagnóstico desta última depende de marcadores de coagulação e fibrinólise.⁽⁹⁾ Os mecanismos moleculares subjacentes ao estado de hipercoagulabilidade observados em pacientes com COVID-19 ainda não são completamente compreendidos, embora, presumivelmente envolvam a estreita ligação entre os sistemas inflamatório e hemostático.⁽¹⁰⁾

Uma das preocupações foi o surgimento de novas variantes que traz novas expectativas em relação à sua gravidade e transmissibilidade. Os esforços de sequenciamento do genoma em grande escala forneceram acompanhamento quase em tempo real da propagação e diversificação global do SARS-CoV-2 desde a sua entrada na população humana no final de 2019.⁽¹¹⁾A partir do momento em que se iniciou a pandemia de COVID-19, análises genéticas do SARS-CoV-2 em vários países e em diferentes momentos revelaram que o vírus sofreu diversas mutações. Estas mutações

contribuíram para aumentar a capacidade de proliferação e infecção viral, bem como para escapar do ataque imunológico do hospedeiro.⁽¹²⁻¹⁴⁾ A primeira variante denominada de Alpha (B.1.17) foi identificada em setembro de 2020, no Reino Unido, seguida das variantes Beta (B.1.351) e Gamma (P.1) que foi detectada inicialmente no Brasil (Manaus) em novembro de 2020.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

O sequenciamento do genoma dos vírus amostrados em Manaus entre novembro/2020 e janeiro/2021 revelou surgimento e circulação de uma nova variante do SARS-CoV-2, a qual é muito preocupante (Gamma/P.1). Essa variante adquiriu 17 mutações, incluindo um trio na proteína spike (K417T, E484K e N501Y) associada ao aumento da ligação ao receptor humano ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2).⁽¹²⁾ Durante este período, uma segunda onda de COVID-19 evoluiu e foi associada a aumento significativo de novos casos e mortes.⁽¹⁹⁾ Entre fevereiro e junho/2021, a variante Gamma/P.1 foi responsável por 96% dos casos de SARS-CoV-2 no Brasil, sendo após substituída pela variante Delta (B.1.617.2), que é altamente transmissível.⁽²⁰⁾ Em novembro/2021, surgiu a variante Ômicron (B.1.1.529) do SARS-CoV-2 que se espalhou rapidamente na população humana,⁽²¹⁾ causando doenças mais leves em adultos, mas que levou ao aumento de internações hospitalares em crianças.⁽²²⁾ Estas variantes afetaram de forma significativa a população brasileira.^(23,24)

À medida que a pandemia global progrediu, várias pesquisas ligam alguns fatores de risco associados à gravidade da doença, especialmente, na população idosa, diabetes, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica, hipertensão arterial, câncer, deficiência de vitaminas e doença renal, sendo que

a hipertensão arterial sistêmica é a comorbidade mais comum em pacientes internados.⁽²⁵⁾ Apesar da maioria dos casos de pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 apresentarem sintomatologia leve a assintomática, uma porcentagem apresenta quadro mais grave, com possibilidade de internação e até de cuidados intensivos, com ou sem necessidade de ventilação mecânica, pois trata-se de doença sistêmica com disseminação intensa por todo corpo.

Dentre as complicações mais prevalentes, destacam-se as que afetam o sistema respiratório (insuficiência respiratória, fibrose), cardiovascular (insuficiência cardíaca, miocardite, infarto agudo do miocárdio, arritmias, tromboembolismo venoso), urinário (necrose tubular aguda grave) e sistema nervoso central (acidente vascular cerebral (AVC)). Foi observado que a trombose arterial resultando em AVC ou infarto do miocárdio ocorre em até 4% dos pacientes com COVID-19 hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTIs).⁽²⁶⁾

Uma das principais sequelas observadas nesta infecção é vascular, e os eventos trombóticos têm no comprometimento pulmonar um dos maiores desafios. Contudo, a avaliação de outros sítios trombóticos é fundamental para conhecer melhor os detalhes desta sequela infecciosa. Trombose cerebral, periférica venosa e arterial são identificadas como fatores agravantes, podendo ter interferência das variantes virais. O diagnóstico precoce de evento trombótico é fundamental para que esses pacientes possam receber tratamento adequado.⁽²⁷⁻³²⁾ Destaca-se a TVP como importante fator agravante da mortalidade.^(27,33)

A incidência de TVP e embolia pulmonar (EP) é de aproximadamente 15% nos pacientes diagnosticados com COVID-19 (TVP =14,8%; EP = 16,5%), mais frequente naqueles internados em UTIs. Mais da metade dos pacientes com EP não apresentava exame positivo para pesquisa de TVP,⁽³⁴⁾ corroborando a possível explicação de que a patogênese de eventos tromboembólicos possa estar também associada a fatores inflamatórios locais.

Outros sítios como trombose arterial de vasos abdominais apresentam complicação trombótica mal caracterizada da COVID-19, além de também ser descrita em outros sistemas menos prevalentes, como coração, rins e cérebro. A patogênese da trombose arterial, geralmente, envolve acúmulo ou ruptura de placa aterosclerótica levando à oclusão arterial em áreas que apresentavam fluxo turbulento prévio, justamente devido a essas placas. Estes incidentes geralmente são graves, pois levam à obstrução súbita da micro e/ou macrocirculação e comumente estão associados aos casos graves de COVID-19. O que intriga é que estes eventos também podem estar presentes mesmo na ausência de aterosclerose ou ruptura de placa. Desse modo acredita-se que a trombose nos sistemas arterial e venoso também possa ocorrer a partir de inflamação excessiva, ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase.⁽³⁵⁾

Um desafio diagnóstico aparece entre os pacientes com COVID-19, uma vez que os estudos de imagem usados para diagnosticar TVP ou EP podem não ser realizados devido ao risco de transmissão da infecção a outros pacientes ou profissionais de saúde e, potencialmente, devido à instabilidade do paciente.⁽³⁶⁾ Achados tromboembólicos são bem detectados por ultrassom vascular com Doppler e tomografia computadorizada (TC) com contraste.

A realização do ultrassom vascular com Doppler para investigação de sítios de tromboembolismo venoso periférico é bem estabelecida e tem a facilidade de poder ser realizada no leito, já que muitos pacientes podem estar em isolamento respiratório e/ou restritos ao leito devido à sua gravidade clínica (instabilidade hemodinâmica e/ou necessidade de suporte ventilatório). Ele foi e ainda é amplamente utilizado em hospitais que realizam atendimento e tratamento de pacientes diagnosticados com COVID-19, sendo que sua indicação pode mudar entre os serviços: a maioria realiza, conforme indicação clínica/laboratorial, na presença de sinais e sintomas de TVP e/ou alterações de exames laboratoriais sugestivos de evento tromboembólico. Outros já o realizam sistematicamente, às vezes em todos os pacientes diagnosticados com COVID-19, conforme protocolo de cada instituição.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Achados clássicos que comprovam a existência de TVP no ultrassom vascular com Doppler incluem incompressibilidade da veia, calibres venosos aumentados, não detecção de fluxo ao estudo Doppler e presença de material hipoeicoico ocupando a luz da veia, que corresponde ao trombo. Em pacientes que se encontram pronaos, a realização do exame pode ser prejudicada já que alguns vasos não são passíveis de avaliação.

A realização da TC com/sem contraste é amplamente utilizada em pacientes hospitalizados. É uma ferramenta muito importante na avaliação dessa população, principalmente, em pacientes clinicamente graves, com sintomas respiratórios exuberantes. Achados tomográficos comumente observados em pacientes com pneumonia por COVID-19 são a expressão de dano pulmonar intersticial agudo e alterações parenquimatosas. Estas

alterações são provavelmente o substrato para achados tomográficos mais comuns detectados, como opacidades em vidro fosco e consolidação focal⁽⁴⁰⁾. São utilizadas para avaliação da extensão do acometimento pulmonar, sendo muito eficaz na detecção de anomalias do parênquima pulmonar no paciente com SARS-CoV-2.⁽⁴¹⁾

Visto a incidência elevada destas complicações possivelmente mortais e que oneram muito o sistema de saúde, uma pesquisa sobre mortalidade em casos associados de COVID-19, acometimento pulmonar e TVP poderá contribuir para o gerenciamento de leitos e recursos. Além disso, com esses dados poderão ser propostas estratégias de prevenção, profilaxia e até de tratamento/recuperação/restabelecimento daqueles que foram acometidos por estas enfermidades, mas que não evoluíram a óbito.

1.1- Objetivo

O objetivo desta pesquisa foi avaliar mortalidade em pacientes com lesões pulmonares decorrentes na infecção por SARS-CoV-2 associadas à trombose venosa profunda, considerando-se:

1) mortalidade de pacientes infectados por COVID-19 internados em enfermaria ou UTI, em relação ao grau de acometimento pulmonar e a presença ou não de TVP quando houve suspeita clínica da mesma;

2) análise se a porcentagem de acometimento pulmonar e a presença ou não de TVP está relacionada com incidências de maiores taxas de mortalidade.

2- CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1- Casuística

Foram estudados retrospectivamente 492 pacientes consecutivos com SARS-CoV-2 e suspeita clínica de TVP, internados nas UTIs e enfermarias do Hospital de Base (HB) de São José do Rio Preto, SP, no período de julho/2020 a maio/2021.

Foram avaliados pacientes com SARS-CoV-2, com resultados positivos e negativos para pesquisa de TVP e que tinham sido submetidos à TC de tórax. Todos os pacientes que tiveram exames inconclusivos e aqueles com COVID-19 que foram tratados apenas no ambulatório foram excluídos desta investigação.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) (Anexo 1).

2.2- Método

Foi analisada a mortalidade de pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2 que realizaram TC de tórax e apresentaram suspeita clínica de TVP. Também foi analisada a mortalidade isolada e se a associação delas (TVP e porcentagem de acometimento pulmonar) aumenta a mortalidade.

Pacientes incluídos nesse estudo fazem parte dos mais de 5.700 casos de SARS-CoV-2 tratados no HB entre julho/2020 e maio/2021, que foram internados nas enfermarias e nas UTIs e que realizaram TC de tórax com ou

sem contraste. Um total de 492 destes pacientes tiveram suspeita clínica de TVP (associada a valores de D dímero elevados) e foi, então, solicitado pelo médico responsável, a partir de critérios clínicos e laboratoriais definidos pelo mesmo, a realização de ultrassom vascular com Doppler venoso profundo de membros inferiores.

A partir dos resultados dos exames, os pacientes foram divididos em quatro grupos:

- Grupo I: pacientes sem TVP verificada após a realização de ultrassom vascular com Doppler venoso, mas com lesão pulmonar caracterizada na TC de tórax;
- Grupo II: pacientes com TVP comprovada através de ultrassom vascular com Doppler venoso e lesão pulmonar presente em TC de tórax;
- Grupo III: pacientes com TVP confirmada em ultrassom vascular com Doppler venoso e sem lesão pulmonar observada na TC de tórax;
- Grupo IV: pacientes sem TVP após realização de ultrassom vascular com Doppler venoso e sem lesões pulmonares na TC de tórax (grupo controle).

Os dados foram correlacionados com laudos das tomografias e os subgrupos dos grupos I e II foram formados de acordo com a extensão do comprometimento pulmonar: < 25% de comprometimento pulmonar; entre 25 e 50% da área pulmonar comprometida; entre 50 e 75% da área pulmonar comprometida e maior ou igual a 75% da área pulmonar comprometida. O número de óbitos em cada grupo foi comparado, visando verificar efeitos combinados da TVP e da lesão pulmonar na taxa de mortalidade e se a extensão da lesão pulmonar influenciou nesses resultados.

2.3- Análise Estatística

Dados foram digitados em planilha Excel e apresentados na forma de estatística descritiva. O Teste t não pareado foi utilizado para comparar médias de idade e o teste exato de Fisher foi utilizado para comparar óbitos entre grupos e subgrupos. O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$. Para as análises estatísticas, utilizou-se o programa computacional *StatsDirect*, versão 3.3.6.

3- RESULTADOS

A média de idade dos 202 pacientes com TVP foi $56,33 \pm 13,2$ anos e a mediana de idade foi 58 anos. A média de idade dos 290 pacientes sem TVP foi $58,1 \pm 15,4$ anos e a mediana de idade foi 59 anos, sem diferença estatística entre esses grupos ($p = 0,1$).

Dos 290 pacientes sem TVP, 228 tiveram comprometimento pulmonar (grupo I) e destes, 82 (35,96%) faleceram. Quando comparados aos 95(49,22%) óbitos dos 193 pacientes com TVP e com lesão pulmonar, houve diferença significativa ($p = 0,01$).

Ao analisar os pacientes com lesão pulmonar sem TVP (grupo I), houve 82 (35,96%) óbitos nos 228 pacientes em comparação ao grupo controle (sem TVP e sem lesão pulmonar) em que ocorreram 12 (19,35%) óbitos em 62 pacientes, portanto, a taxa de mortalidade foi significativamente maior em pacientes com lesão pulmonar ($p = 0,0001$). Além disso, ao comparar a taxa de mortalidade no grupo controle com os 95(49,22%) óbitos de 193 pacientes com TVP mais lesão pulmonar (grupo II), a taxa de mortalidade foi maior em pacientes com TVP mais lesão pulmonar ($p = 0,0001$).

Quando analisada a extensão do acometimento pulmonar entre o grupo I (sem TVP) e o grupo controle (IV), houve 3 (13,64%) mortes de 22 pacientes com área pulmonar <25% afetada em comparação com 19,35% no grupo controle, portanto, não houve foi identificada diferença ($p = 0,5$). Dos pacientes do grupo I com 25-50% de área pulmonar afetada, ocorreram 20 (31,25%) mortes em 64 pacientes, sendo a diferença também não significativa ($p = 0,1$).

Já nos pacientes do grupo I com acometimento pulmonar entre 50-75%, houve diferença significativa em relação ao grupo controle, com 33 (35,48%) mortes em 93 pacientes ($p = 0,03$). Entre os pacientes do grupo controle e do grupo I com acometimento pulmonar $>75\%$, ocorreram 26 mortes em 49 pacientes ($p = 0,0002$).

A Tabela 1 mostra correlação da mortalidade no grupo controle com diferentes graus de comprometimento pulmonar em pacientes sem TVP (grupo I).

Tabela 1 - Taxa da mortalidade no grupo controle em comparação com diferentes extensões de acometimento pulmonar em pacientes sem trombose venosa profunda (grupo I).

Grupo controle	n	Mortes	%	p
	62	12	19,35	
Área pulmonar afetada (%)				
<25	22	3	13,64	0,5
25 a <50	64	20	31,25	0,1
50 a <75	93	33	35,48	0,03*
>75	49	26	53,06	0,0002*
Total	228	82	35,96	

n = número de indivíduos; * significância estatística.

Ao comparar o grupo controle (taxa de mortalidade: 19,35%) com os pacientes do grupo II (com TVP) com <25% da área pulmonar afetada, 2 (11,11%) dos 18 pacientes morreram ($p = 0,4$). Vinte e cinco (43,86%) dos 57 pacientes no subgrupo de 25-50% de acometimento pulmonar morreram, sendo a diferença significativa em relação ao grupo controle ($p = 0,004$). Diferenças igualmente significativas foram encontradas comparando os pacientes do grupo controle e do grupo II com 50-75% de área pulmonar afetada (37 mortes de 69 pacientes – 53,62%; $p = 0,0001$) e aqueles com acometimento pulmonar >75% (31 mortes de 49 pacientes – 63,27%; $p = 0,0001$).

A Tabela 2 mostra a correlação de mortalidade entre as diferentes extensões de acometimento pulmonar em pacientes com TVP (grupo II).

Tabela 2 - Taxa da mortalidade no grupo controle com diferentes extensões de acometimento pulmonar em pacientes com trombose venosa profunda (grupo II).

Grupo controle	n	Mortes	%	p
	62	12	19,35	
Área pulmonar afetada (%)				
<25	18	2	11,11	0,4
25 a <50	57	25	43,86	0,004*
50 a <75	69	37	53,62	0,0001*
>75	49	31	63,27	0,0001*
Total	193	95	49,22	

n = número de indivíduos; * significância estatística

Ao comparar pacientes com <25% de comprometimento pulmonar no grupo I (3/22 – 13,64%) e grupo II (2/18 – 11,11%), não houve diferença significativa na mortalidade ($p = 0,83$). Com relação ao acometimento pulmonar de 25-50% (Grupo I: 20/64 – 31,25%; Grupo II: 25/57 – 43,86%; $p = 0,02$), 50-75% de acometimento pulmonar (Grupo I: 33/93 – 35,48%; Grupo II: 37/69 – 53,62%; $p = 0,02$) e acometimento pulmonar >75% (Grupo I: 26/49 – 53,06%; Grupo II: 31/49 – 63,27%; $p = 0,03$), as diferenças foram estatisticamente significativas.

A Tabela 3 compara as taxas de mortalidade de pacientes com e sem TVP em relação à área pulmonar afetada.

Tabela 3 - Diferença nas taxas de mortalidade de pacientes com e sem trombose venosa profunda, com mesma quantidade de acometimento pulmonar.

Área pulmonar afetada (%)	Grupo I			Grupo II			p
	n	Mortes	%	n	Mortes	%	
<25	22	3	13,64	18	2	11,11	0,83
25 a <50	64	20	31,25	57	25	43,86	0,02*
50 a <75	93	33	35,48	69	37	53,62	0,02*
>75	49	26	53,06	49	31	63,27	0,03*
Total	228	82	35,96	193	95	49,22	

n = número de indivíduos; * significância estatística.

Em relação à mortalidade em pacientes com TVP, mas com diferentes graus de acometimento pulmonar, houve diferença significativa entre o nível mais baixo (<25%) de acometimento pulmonar comparado aos demais graus de acometimento ($p < 0,01$).

4- DISCUSSÃO

O Hospital de Base da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME) foi um dos principais hospitais do mundo em número de pacientes tratados para COVID-19. Cerca de 6.200 pacientes foram internados em enfermarias e UTIs no período de março/2020 a junho/2021.⁽²⁹⁾ Portanto, a logística do serviço foi um desafio, principalmente, em relação à adequação da área física, equipamentos e do corpo clínico. Um dos maiores desafios foi quanto à melhor forma de prevenir e tratar eventos trombóticos arteriais e venosos.

O presente estudo traz achados relacionados à TVP e lesão pulmonar em pacientes desde o início da pandemia. Foram avaliadas taxas de mortalidade relacionadas à extensão da área pulmonar afetada, tanto isoladamente como combinadas com TVP. Diferentes graus de comprometimento da área pulmonar quando associados à TVP aumentaram a taxa de mortalidade dos pacientes.

Um aspecto a ser analisado é que uma nova variante (P.1 - gama) apareceu nesse período e, segundo estudo que acompanhou estes pacientes, aumentou a prevalência de TVP e a mortalidade.⁽²⁹⁾ Outro estudo comparou dois grupos consecutivos de 100 pacientes cada com resultados positivos e negativos para pesquisa de TVP em uma UTI: a presença de TVP aumentou a taxa de mortalidade nesses pacientes.⁽²⁷⁾ A disseminação de processos trombóticos para macrocirculação venosa, além da microcirculação, pode ser a causa desse aumento na mortalidade. Assim, um dos objetivos para reduzir a

mortalidade talvez fosse melhorar a prevenção de eventos trombóticos por meio do diagnóstico precoce e do tratamento adequado.⁽³¹⁻³³⁾ No presente estudo, ocorreram quadros trombóticos em pacientes hospitalizados, porém há vários casos em que os pacientes apresentaram episódios trombóticos dias após a infecção pelo SARS-CoV-2 e após a vacina contra COVID-19.⁽⁴²⁾

A identificação dos processos fisiopatológicos envolvidos na trombose é essencial para estabelecer melhores opções profiláticas e terapêuticas. A anticoagulação com heparina foi a abordagem terapêutica mais aplicada em todo o mundo, no entanto, observou-se que essa pode falhar, com aumento significativo de eventos trombóticos associados à variante gama. O uso da aspirina, como monoterapia ou associada à anticoagulação, foi outra opção tentada com o objetivo de alterar a cascata de coagulação ou agregação plaquetária. Contudo, estudos recentes não mostram qualquer benefício com a combinação de agentes antiplaquetários.⁽⁴³⁾ Os diversos locais afetados por eventos trombóticos têm chamado a atenção.⁽⁴⁴⁾ O SARS-CoV-2 desafiou as medidas de prevenção de rotina porque envolve múltiplos mecanismos fisiopatológicos, incluindo inflamação, cascata de coagulação e resposta imunológica do paciente. Portanto, a imunotrombose é o nosso desafio, sendo que as medidas cotidianas podem apresentar falhas inaceitáveis.⁽⁴⁵⁾

Várias outras opções incluíram indicação mais ampla de uma dose intermediária de heparina em pacientes selecionados da UTI. O rastreamento constante de eventos trombóticos deve ser realizado nesses pacientes com adaptação da dose do anticoagulante, procedimento já utilizado por muitos

serviços. No entanto, novos eventos podem ocorrer com o surgimento de novas variantes.

Vale pontuar que diferentes aspectos clínicos dos pacientes incluídos neste estudo não foram analisados, como presença de comorbidades prévias e outras complicações decorrentes de SARS-CoV-2 que não as de origem tromboembólica. Assim, podem ter ocorrido alguns vieses ao correlacionar diretamente mortalidade e existência de TVP, já que a causa final do óbito pode não ser diretamente ligada ao evento tromboembólico.

O presente estudo avaliou aspecto trombótico de forma isolada, porém de todos os pacientes de forma consecutiva, mas sem analisar outros fatores agravantes da mortalidade. Estudo de meta-análise relatou que a idade ≥ 60 anos, pneumonia bacteriana, hiperlipidemia, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer foram fatores de risco para embolia pulmonar em pacientes com pneumonia viral decorrente da infecção por SARS-CoV-2.⁽⁴⁶⁾ Um estudo realizado no Hospital de Base de São José do Rio Preto analisando indivíduos infectados em diferentes décadas da vida detectou que à medida que avança a idade, aumenta a mortalidade destes pacientes.⁽⁴⁷⁾ Outro estudo realizado nesse mesmo serviço constatou em 6.040 pacientes internados com COVID-19, cerca de 3,36% destes com diagnóstico angiotomográfico de embolia pulmonar (EP) e neste subgrupo de pacientes com EP; 58,62% foram a óbito. O maior número de pacientes com embolia pulmonar ocorreu no período de julho a setembro/2020 e de março a maio/2021.⁽⁴⁸⁾

Estudo de meta-análise com 104.920 pacientes diagnosticados com COVID-19 relatou que a taxa geral de trombose vascular foi 21%, sendo a TVP 20%, a embolia pulmonar 8% e a taxa de trombose arterial 5%.⁽⁴⁹⁾ A estimativa média de TVP no nosso serviço no período de março/2020 a abril/2021 foi aproximadamente 2,5% (variando entre os meses avaliados de 0,26 a 7%),⁽²⁸⁾ porém ocorreu redução significativa no período em que a variante Ômicron era a prevalente, dados que não fazem parte do estudo, mas traz alerta em relação aos nossos achados.

O desafio relacionado aos exames vasculares com Doppler, no qual o HB de São José do Rio Preto chegou a ter cerca de 200 pacientes internados nas UTIs, limitou a capacidade operacional dos nossos profissionais. Porém, em um dos dias avaliamos toda uma unidade com 20 pacientes e detectamos que 80% deles tinham trombose venosa. Outro desafio foi que todos os pacientes estavam acamados e nem sempre apresentavam edema nos membros, dificultando diagnóstico clínico, desta forma reduzindo o número de exames suspeitos.

A meta-regressão mostrou maior risco de EP e TVP com a idade e com o sexo feminino, e menor risco com seguimento mais longo. Pacientes recuperados com COVID-19 apresentam maior risco de eventos de tromboembolismo venoso (TEV), que aumentam com o envelhecimento e nas mulheres.⁽⁵⁰⁾

Estudo de meta-análise em 102.779 pacientes encontrou baixo risco de trombose venosa e arterial em pacientes ambulatoriais e pós-alta com COVID-19, entretanto, com maior risco nos pacientes pós-alta em relação a pacientes

ambulatoriais. Isso sugere que a trombopprofilaxia universal de rotina nesta população de pacientes provavelmente não seja necessária. ⁽⁵¹⁾

Outro desafio que surgiu nesses anos foram as vacinas, e estudo relatou aumento de risco de trombocitopenia de 30% após primeira dose da vacina ChAdOx1-S (*AstraZeneca*), assim como, tendência para risco aumentado de trombose venosa com síndrome de trombocitopenia, após Ad26.COV2.S (*Jansen*) em comparação com BNT162b2 (*Pfizer-Biontech*).⁽⁵²⁾ No serviço até o momento não tivemos caso confirmado de TVP relacionada a vacinação, mas tivemos cinco casos de trombose de aorta torácica que podem estar relacionados com a vacinação (*AstraZeneca*).⁽⁴²⁾

As análises patológicas revelaram que as causas de morte relacionadas à infecção pela COVID-19 podem causar alterações potencialmente fatais em órgãos vitais. Com base nos diferentes níveis de saúde dos grupos infectados, a causa direta da morte foi, principalmente, danos pulmonares graves e falência sistêmica secundária de múltiplos órgãos.⁽⁵³⁾

O estudo de amostras de biópsia aprofundou ainda mais o nosso conhecimento sobre consequências da COVID-19 no tecido pulmonar, revelando alterações a nível celular e mudanças na dinâmica vascular e epitelial. Apesar do progresso substancial alcançado, são necessárias pesquisas futuras para conceber estratégia uniforme para interpretação de biópsias pulmonares, com foco no aproveitamento de ferramentas avançadas, como técnicas de patologia molecular e digital, juntamente com inteligência artificial.⁽⁵⁴⁾

Apesar da suspeita clínica prévia que correlacionava taxas maiores de mortalidade em pacientes que apresentavam lesões pulmonares extensas e presença de TVP, nenhum estudo dirigido para esses agravantes estava disponível. Com esses dados torna-se possível melhor planejamento em relação às condutas a serem tomadas, trombopprofilaxias, manejo de leitos hospitalares e profissionais de saúde (médicos, equipe de Enfermagem, fisioterapeutas) inseridos no cuidado e tratamento destes pacientes.

Atualmente, observa-se grande diminuição de eventos tromboembólicos e acometimentos pulmonares graves nos novos casos diagnosticados. Muito se deve a ampla campanha mundial de vacinação e ao surgimento de novas variantes com menor potencial patogênico. No entanto, evoluções graves e menos favoráveis ainda são observadas, principalmente, em populações mais idosas e com fatores de risco associados; evidenciando assim a importância e a relevância dos achados verificados neste estudo.

5- CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que:

1- Trombose venosa profunda está associada à maior mortalidade em pacientes com SARS-CoV-2; condição que se agrava quando associada à lesão pulmonar;

2- Presença de acometimento pulmonar isolado acima de 50% também está ligada às taxas de mortalidade mais elevadas;

3- Em pacientes com TVP e diferentes graus de acometimento pulmonar, a mortalidade é maior nos grupos com acometimento >25% em relação ao nível mais baixo.

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Voicu S, Delrue M, Chousterman BG, Stépanian A, Bonnin P, Malissin I, et al. Imbalance between procoagulant factors and natural coagulation inhibitors contributes to hypercoagulability in the critically ill COVID-19 patient: clinical implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:9161-8.
2. Bozzani A, Arici V, Tavazzi G, Franciscone MM, Danesino V, Rota M, et al. Acute arterial and deep venous thromboembolism in COVID-19 patients: risk factors and personalized therapy. *Surgery* 2020;168:987-92.
3. Gibson CJ, Alqunaibit D, Smith KE, Bronstein M, Eachempati SR, Kelly AG, et al. Probative value of the d-dimer assay for diagnosis of deep venous thrombosis in the coronavirus disease 2019 syndrome. *Crit Care Med* 2020;48:e1322-6.
4. Cho ES, McClelland PH, Cheng O, Kim Y, Hu J, Zenilman ME, et al. Utility of D-dimer for diagnosis of deep vein thrombosis in coronavirus disease-19 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021;9:47-53.
5. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
6. Clark CC, Jukema BN, Barendrecht AD, Spanjaard JS, Jorritsma NKN, Smits S, et al. Thrombotic events in COVID-19 are associated with a lower use of prophylactic anticoagulation before hospitalization and followed by decreases in platelet reactivity. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:650129.

7. García-Ortega A, de la Rosa D, Oscullo G, Castillo-Villegas D, López-Reyes R, Martínez-García MÁ. Coagulation disorders and thromboembolic disease in COVID-19: review of current evidence in search of a better approach. *J Thorac Dis* 2021;13:1239-55.
8. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection: viral macro- and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021;26:12-24.
9. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2021;113:45-57.
10. Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis (Berl)* 2020;7:357-63.
11. Telenti A, Hodcroft EB, Robertson DL. The evolution and biology of SARS-CoV-2 variants. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2022;12:a041390.
12. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* 2021;372(6544):815-21.
13. Toyoshima Y, Nemoto K, Matsumoto S, Nakamura Y, Kiyotani K. SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19. *J Hum Genet* 2020;65:1075-82.
14. van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* 2020;83:104351.

15. Freitas ARR, Giovanetti M, Alcantara LCJ. Emerging variants of SARS-CoV-2 and its public health implications. *InterAm J Med Health* 2021;4<https://doi.org/10.31005/iajmh.v4i.181>
16. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature* 2021;592:616-22.
17. Voloch CM, da Silva Francisco R Jr, de Almeida LGP, Cardoso CC, Brustolini OJ, Gerber AL, et al. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil. *J Virol* 2021;95:e00119-21.
18. Organização Mundial da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. OMS anuncia nomenclaturas simples e fáceis de pronunciar para variantes de interesse e de preocupação do SARS-CoV-2. 2021; <https://www.paho.org/pt/noticias/1-6-2021-oms-anuncia-nomenclaturas-simples-e-faceis-pronunciar-para-variantes-interesse-e>.
19. Andre M, Lau LS, Pokharel MD, Ramelow J, Owens F, Souchak J, et al. From alpha to omicron: how different variants of concern of the SARS-Coronavirus-2 impacted the world. *Biology (Basel)* 2023;12:1267.
20. Giovanetti M, Fonseca V, Wilkinson E, Tegally H, San EJ, Althaus CL, et al. Replacement of the Gamma by the Delta variant in Brazil: impact of lineage displacement on the ongoing pandemic. *Virus Evol* 2022;8:veac024.
21. Shuai H, Chan JF, Hu B, Chai Y, Yuen TT, Yin F, et al. Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron. *Nature* 2022;603:693-9.

22. Sigal A, Milo R, Jassat W. Estimating disease severity of Omicron and Delta SARS-CoV-2 infections. *Nat Rev Immunol* 2022;22:267-9.
23. Cherian S, Potdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Das M, et al. Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *bioRxiv* 2021; <https://doi.org/10.1101/2021.04.22.440932>.
24. Seki Y, Yoshihara Y, Nojima K, Momose H, Fukushi S, Moriyama S, et al. Safety and immunogenicity of the Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 mRNA third booster vaccine dose against the BA.1 and BA.2 Omicron variants. *Med* 2022;3:406-21.e4.
25. Gupta A, Marzook H, Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. *Clin Exp Med* 2023;23:313-31.
26. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 is a microvascular disease. *Circulation* 2020;142:1609-11.
27. Pereira de Godoy JM, Russeff GJDS, Costa CH, Sato DY, Silva DFDF, Guerreiro Godoy MF, et al. Mortality of patients infected by COVID-19 with and without deep-vein thrombosis. *Medicines (Basel)* 2021;8:75.
28. Pereira de Godoy JM, Russeff GJDS, Cunha CH, Sato DY, Silva DFDF, Godoy HJP, et al. Increased prevalence of deep vein thrombosis and mortality in patients with Covid-19 at a referral center in Brazil. *Phlebology* 2022;37:21-5.
29. Pereira de Godoy JM, Da Silva Russeff GJ, Hungaro Cunha C, Yuri Sato D, Francini Del Frari Silva D, Guerreiro Godoy MF. Mortality and change in the

prevalence of deep vein thrombosis associated with SARS-CoV-2 P.1 variant. *Cureus* 2022;14:e26668.

30. da Silva MOM, Amorim Santos H, da Silva AFV, Marum G, de Godoy JMP. Thrombosis of the right iliac, femoral, popliteal, and tibial arteries in a post-COVID-19 in adolescent. *Ann Pediatr Surg* 2021;17:57.

31. Pereira de Godoy MR, Machaso Salomão ML, Queiroz F, Furquim Siqueira N, Fernandez Cardoso L, Campos Indaló Saurin A. Evolution of mortality by age group in patients with COVID-19 above 60 years of age. *Cureus* 2021;13:e17149.

32. de Godoy JMP, Russeff GJD, Santos HA, de Godoy ACP. Stenosis of large lower limb arteries in a teenager after COVID-19 infection. *Medical Science* 2021;25:2680-4.

33. Ates O, Yilmaz I, Karaarslan N, Ersoz E, Hacıoglu Kasim FB, Dogan M, et al. Coexistence of SARS-CoV-2 and cerebrovascular diseases: does COVID-19 positivity trigger cerebrovascular pathologies? *J Infect Dev Ctries* 2022;16:981-92.

34. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2021;298:E70-80.

35. Sastry S, Cuomo F, Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: the role of hemodynamics. *Thromb Res* 2022;212:51-7.

36. Mui LW, Lau JF, Lee HK. Thromboembolic complications of COVID-19. *Emerg Radiol* 2021;28:423-9.

37. Tung-Chen Y, Calderón R, Marcelo C, Deodati F, Mateos M, Castellano A, et al. Duplex ultrasound screening for deep and superficial vein thrombosis in COVID-19 patients. *J Ultrasound Med* 2022;41:1095-100.
38. Ierardi AM, Coppola A, Fusco S, Stellato E, Aliberti S, Andrisani MC, et al. Early detection of deep vein thrombosis in patients with coronavirus disease 2019: who to screen and who not to with Doppler ultrasound ? *J Ultrasound* 2021;24:165-73.
39. Chang H, Rockman CB, Jacobowitz GR, Speranza G, Johnson WS, Horowitz JM, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021;9:597-604.
40. Pontone G, Scafuri S, Mancini ME, Agalbato C, Guglielmo M, Baggiano A, et al. Role of computed tomography in COVID-19. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2021;15:27-36.
41. Zhou Z, Guo D, Li C, Fang Z, Chen L, Yang R, et al. Coronavirus disease 2019: initial chest CT findings. *Eur Radiol* 2020;30:4398-4406.
42. de Godoy JMP, Neto FR, da Silva GL, Santos HA, de Godoy HJP. Aortic thrombosis associated with three types of COVID-19 vaccine. *Case Rep Surg* 2023;2023:3562145.
43. Duo H, Jin M, Yang Y, Baheti R, Feng Y, Fu Z, et al. Effect of antiplatelet therapy after COVID-19 diagnosis: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One* 2024;19:e0297628.

44. Mallhi TH, Safdar A, Butt MH, Salman M, Nosheen S, Mustafa ZU, et al. Atypical complications during the course of COVID-19: a comprehensive review. *Medicina (Kaunas)* 2024;60:164.
45. Szilveszter M, Pál S, Simon-Szabó Z, Akácsos-Szász OZ, Moldován M, Réger B, et al. The management of COVID-19-related coagulopathy: a focus on the challenges of metabolic and vascular diseases. *Int J Mol Sci* 2023;24:12782.
46. Xu F, Xi L, Tao Y, Liu J, Wang D, Zhang Z, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with pneumonia in the pre-COVID-19 era: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis* 2023;15:6697-707.
47. de Godoy MRP, Machado Salomão ML, Queiroz F, de Godoy JMP. Prevalence of COVID-19 among 8000 patients at a hospitalized and mortality in old age. *Curr Aging Sci* 2024;17:109-12.
48. de Godoy JMP, Dizero AG, Lopes MVCA. Prevalence of pulmonary embolism in COVID-19 at quaternary hospital running head: pulmonary embolism in COVID-19. *Med Arch* 2024;78:146-8.
49. Bagheri B, Alipour A, Yousefi M, Jalalian R, Moghimi M, Mohammadi M, et al. Prevalence of thromboembolic events, including venous thromboembolism and arterial thrombosis, in patients with COVID-19: a systematic review with meta-analysis. *J Tehran Heart Cent* 2023;18:154-69.
50. Zuin M, Barco S, Giannakoulas G, Engelen MM, Hobohm L, Valerio L, et al. Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2023;55:490-8.

51. Mansory EM, Abu-Farhaneh M, Iansavitchene A, Lazo-Langner A. Venous and arterial thrombosis in ambulatory and discharged COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *TH Open* 2022;6:e276-82.
52. Li X, Burn E, Duarte-Salles T, Yin C, Reich C, Delmestri A, et al. Comparative risk of thrombosis with thrombocytopenia syndrome or thromboembolic events associated with different COVID-19 vaccines: international network cohort study from five European countries and the US. *BMJ* 2022;379:e071594.
53. Yang B, Xu LY, Li LY, Qiao DF, DU SH, Yue X, et al. Pathological changes and cause of death associated with the global novel coronavirus disease (COVID-19). *Fa Yi Xue Za Zhi* 2023;39:586-95.
54. Olteanu GE, Pezzuto F, Lunardi F, Fortarezza F, Dubini A, Calabrese F. Exploring the pathologist's role in understanding COVID-19: from pneumonia to long-COVID lung sequelae. *Pathologica* 2023;115:275-83.

ANEXO 1 - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
AUTARQUIA ESTADUAL - LEI Nº 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal nº 74179 de 14/06/74)

Parecer nº 4802435

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa **CAAE 47742421.5.0000.5415** sob a responsabilidade de **Jose Maria Pereira de Godoy** com o título “Trombose venosa profunda e pulmonar nos pacientes com Covid 19” está de acordo com a resolução do CNS 466/12 e foi **aprovado por esse Comitê na Plataforma Brasil em 24/06/2021**. Lembramos ao senhor (a) pesquisador (a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) **deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo**, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos e também da notificação da data de inclusão do primeiro participante de pesquisa, para conhecimento deste Comitê. **Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.**

Profa. Dra. Beatriz Barco Tavares Jontaz Irigoyen
Coordenadora do CEP-FAMERP

Prof. Dr. Gerardo Maria de Araujo Filho
Vice-Coodenador do CEP-FAMERP

Documento emitido no dia 6 de maio de 2024.

Código de validação: 752D-9824-01EA-4176-8ACE

A autenticidade deste documento pode ser verificada na página da FAMERP
<http://certdec.famerp.br/Valida.aspx>