



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

Débora Yuri Sato

**Mortalidade nos Pacientes Covid Positivos Com e
Sem Trombose Venosa Profunda**

São José do Rio Preto

2024

Débora Yuri Sato

Mortalidade nos Pacientes Covid Positivos Com e
Sem Trombose Venosa Profunda

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto para
obtenção do Título de Mestre no Curso de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. José Maria Pereira de Godoy

São José do Rio Preto

2024

Sato, Débora Yuri
Mortalidade nos Pacientes Com e Sem Trombose Venosa Profunda
com SARS-Cov-2/ Débora Yuri Sato
São José do Rio Preto, 2024
65 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio
Preto – FAMERP
Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. José Maria Pereira Godoy
1. Covid-19; 2. Trombose Venosa Profunda; 3. Mortalidade; 4.
Imunotrombose.

Débora Yuri Sato

Mortalidade nos Pacientes Com e Sem Trombose
Venosa Profunda com SARS-CoV-2

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador: _____

2º Examinador: _____

3º Examinador: _____

4º Examinador: _____

5º Examinador: _____

Suplentes: _____

São José do Rio Preto, ____/____/____.

SUMÁRIO

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Epígrafe	viii
Lista de Ilustrações	ix
Lista de Tabelas e Quadros.....	x
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	xi
Resumo.....	xiii
Abstract.....	xv
1- INTRODUÇÃO	1
1.1- Objetivo	7
2- CASUÍSTICA E MÉTODO.....	8
2.1- Casuística e local	8
2.2- Desenho	8
2.3 - Critérios de Inclusão.....	8
2.4- Critérios de Exclusão.....	9
2.5-Análise Estatística	9
2.5-Desenvolvimento do Estudo	9
2.5-Considerações Éticas.....	9
3- RESULTADOS	10
4- DISCUSSÃO.....	25
5- CONCLUSÕES.....	37
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
ANEXOS	50
ANEXO 1: Parecer consubstanciado do CEP.	

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Liugi e Mitiko que desde o momento em que me deram o milagre da vida nunca deixaram de me encorajar a cada suspiro.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a Deus pela oportunidade de aprender e melhorar e por permitir viver mais um desafio em minha vida.

Agradeço à minha família por seu amor incondicional e eterno. Em especial, aos meus pais por sempre me incentivarem a acreditarem que eu sou capaz de tanto e por terem me ensinado desde pequena sobre princípios essenciais como amor, responsabilidade e perseverança. Sua fé em mim eleva-me a patamares mais altos e brilhantes. Obrigada Eliza e Guilherme por me incentivarem e por sempre serem presentes, por estarem dispostos a me ouvir e me empurrar também. Obrigada Day por ser sempre confidente e por se compadecer das minhas angústias e temores. Aos meus queridos Miguel, Daniel e Lucas obrigada por trazerem luz e alegria aos meus dias mais difíceis.

Obrigada especial ao meu orientador, Prof. Dr. José Maria Pereira de Godoy pela dedicação à pesquisa e incentivo para melhorar o nível acadêmico não apenas de sua mestranda, mas também de toda equipe da Cirurgia Vascular do Hospital de Base de São José do Rio Preto.

Agradeço aos colegas de trabalho que sempre me incentivaram e que através do seu trabalho dedicado ao ensino e aos pacientes me incentivam a ser uma médica e uma pessoa melhor com o meu próximo.

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

Aos funcionários da pós-graduação, pela atenção durante o transcorrer de toda a pós-graduação.

Obrigada aos residentes, que mesmo sem querer, obrigam-me a procurar novas formas de pensar, agir e resolver problemas e que, assim, sempre me ensinam.

Dra. Carolina Húngaro Cunha obrigada pela sua amizade ao longo dessa jornada, por tantos conselhos e palavras de carinho e incentivo. Mestranda Desirée Del Frari Silva, obrigada pela ajuda e companheirismo.

Aos amigos, obrigada por não me permitirem desanimar ou desistir, por terem sido pacientes com minhas ausências e solícitos nos momentos de dúvida.

EPÍGRAFE

O que estamos fazendo para manter a luz brilhando em nossos próprios olhos e semblante? Grande parte dessa luz vem de nossa disciplina, dedicação e consagração a alguns princípios importantes e imutáveis.

James E. Faust

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Porcentagem de TVP e taxa de mortalidade nos pacientes com COVID-19	12
Figura 2 – Correlação entre mortalidade e número de internações na UTI por faixa etária entre os pacientes sem TVP	22
Figura 3 – Correlação entre mortalidade e número de internações na UTI por faixa etária entre os pacientes com TVP	22
Figura 4 – Correlação entre mortalidade e quantidade de TVP de pacientes internados na UTI durante período do estudo	23
Figura 5 – Distribuição nos intervalos interquartis das medianas dos níveis de dímero D em pacientes com e sem TVP	24
Figura 6 – Distribuição nos intervalos interquartis das medianas dos níveis de dímero D em pacientes com e sem TVP entre os que morreram e os que sobreviveram	25

LISTA DE TABELA E QUADROS

Tabela 1 – Correlação da mortalidade nos pacientes internados por covid-19, número de TVP entre março de 2020 e abril 2021	11
Quadro 1 – Dados dos pacientes sem TVP	12
Quadro 2 – Dados dos pacientes com TVP	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CID	coagulação intravascular disseminada
COVID-19	doença por coronavírus 2019
DAD	dano alveolar difuso
ECA2	enzima conversora de angiotensina 2
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
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
IC	intervalo de confiança
MERS	coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio
Nº	número
µd/ml	micrograma por mililitro
OMS	Organização Mundial de Saúde
p	probabilidade de significância
SDRA	síndrome do desconforto respiratório agudo
SARS-CoV	coronavírus da síndrome respiratória aguda grave
SARS-CoV-2	coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
TEV	tromboembolismo venoso
TVP	trombose venosa profunda
USDC	ultrassom Doppler colorido

UTI	unidade de terapia intensiva
UTIs	unidades de terapia intensiva
%	porcentagem
±	desvio padrão

RESUMO

Introdução: A COVID-19 tornou-se uma das epidemias mais significativas em termos de magnitude devido ao número de infectados, disseminação global e a possibilidade de gerar quadros graves e potencialmente fatais. Durante a infecção pelo SARS-CoV-2 nota-se um estado pró-trombótico e sua fisiopatologia estão associados tanto pelo receptor utilizado para entrada na célula hospedeira quanto pela resposta inflamatória exacerbada e inadequada. Tal processo conhecido também como imunotrombose aparenta ser uma das explicações para maior formação de trombos nos pacientes com COVID-19 e, consequentemente, com a morbidade e mortalidade. **Objetivo:** Avaliar mortalidade de pacientes com trombose venosa profunda (TVP) em comparação com aqueles sem trombose nos pacientes com COVID-19. **Casuística e Método:** Realizado um estudo transversal em que foram avaliados os prontuários de pacientes com COVID-19 que realizaram avaliação do sistema venoso de ambos os membros inferiores com ultrassom doppler colorido (USDC) para investigação da TVP e sua influência sobre a mortalidade entre os grupos com e sem TVP analisados pelo teste exato de Fisher. Foram selecionados pacientes consecutivos até completar 100 pacientes com diagnóstico de TVP e 100 sem TVP. **Resultados:** A mortalidade foi de 67% no grupo com diagnóstico para TVP, e de 31% no grupo negativo para TVP. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,0001$, teste exato de Fisher). A mediana do D-dímero em todos os doentes que faleceram, independentemente, da TVP, foi de 9,51 $\mu\text{d/ml}$, enquanto no grupo com evolução clínica favorável, o resultado foi de 3,48 $\mu\text{d/ml}$ (não foi estatisticamente significativo). No entanto, os valores do dímero D entre os pacientes sem TVP

apresentaram uma mediana de 4,8 μ d/ml no grupo que faleceu, e de 2,37 37 μ d/ml no grupo que sobreviveu (teste Mann-Whitney U $p=0,006$). Estes resultados sugerem que a formação de microcoágulos pode refletir na gravidade dos desfechos observados em pacientes com a COVID-19. **Conclusões:** Com base nos resultados, concluiu-se que houve aumento da mortalidade nos pacientes internados nas UTIs por COVID-19 que apresentaram TVP e que há uma relação entre os valores do dímero D e a mortalidade em pacientes sem TVP. Tais achados sugerem que o estado pró-trombótico presente no SARS-CoV-2 decorrente da resposta imunológica, pode refletir a gravidade e prognóstico no COVID-19.

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

ABSTRACT

Introduction: Among the most serious epidemics, the SARS-CoV-2 pandemic is marked by a large number of infected people, a fast global spread, and the possibility of serious and even deadly complications. A pro-thrombotic state is seen during SARS-CoV-2 infection, and its pathophysiology is linked to the receptor that the virus uses to enter the host cell as well as an insufficient and exacerbated inflammatory response. This process, also known as immunothrombosis, appears to be a potential explanation for the greater formation of thrombi in patients with COVID-19, which may contribute to their morbidity and mortality. **Objective:** To evaluate the mortality of patients with deep vein thrombosis (DVT) compared to

A cross-sectional study was carried out in which the medical records of patients with COVID-19 who underwent evaluation of the venous system of both lower limbs by color Doppler ultrasound (CDUS) to investigate DVT and its influence on mortality between the groups with and without DVT were analyzed using Fisher's exact test. Consecutive patients were selected up to complete 100 with a diagnosis of DVT and 100 without. **Results:** Death rates were 67% in the DVT-diagnosed group and 31% in the DVT-negative group. Fisher's exact test revealed that this difference was statistically significant ($p = 0.0001$). Regardless of DVT, a median D-dimer analysis was performed on every patient who passed away. In the group that experienced a positive clinical outcome, the result was $3.48 \mu\text{d/ml}$, whereas the overall result was $9.51 \mu\text{d/ml}$. The data did not show statistical significance. However, the D-dimer values among patients without DVT showed a median of $4.8 \mu\text{d/ml}$ in the group that died and $2.37 \mu\text{d/ml}$ in the group that

survived (Mann-Whitney U test $p= 0,006$). These findings suggest that the formation of microclots may reflect the severity of the outcomes observed in patients with COVID-19. **Conclusions:** Based on these results, it was concluded that there was an increase in mortality in patients admitted to ICUs due to COVID-19 who had DVT. Furthermore, there is a correlation between D-dimer levels and mortality in patients without DVT. These findings have suggested that the pro-thrombotic state in SARS-CoV-2 due to the immune response may reflect the severity and prognosis of COVID-19

Keywords: COVID-19, Deep Vein Thrombosis, Mortality, Immunothrombosis.

1. INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi oficialmente comunicada sobre os casos de pacientes com pneumonia de causa desconhecida em Wuhan, China. Em janeiro o agente etiológico foi identificado e nomeado pela OMS como SARS-CoV-2 e a pneumonia induzida pelo coronavírus como doença do coronavírus 2019 (COVID-19).⁽¹⁻⁴⁾

Em apenas 30 dias, a China registrou 11.821 casos e 259 óbitos. Ainda no mesmo mês, a doença foi registrada em outros países da Ásia, Europa e América do Norte. A OMS anunciou, em 30 janeiro de 2020, Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional e decretou pandemia, em 11 de março de 2020, a partir de mais de 118 mil casos distribuídos em 114 países.^(5,6)

Os coronavírus são vírus de RNA envelopados, de fita simples, conhecidos desde a década de 1960. Eles possuem diversidade fenotípica e genotípica^(2,7) e podem ser encontrados em várias espécies animais e causar doenças leves ou graves em diversos sistemas, como respiratório, gastrointestinal ou neurológico.⁽⁷⁾ A interação da proteína S viral com seu receptor celular, a enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2), é o principal determinante da gama de hospedeiros do SARS-CoV⁽⁸⁾. Também, um dos fatores que contribuiu para o aparecimento de novas cepas com características que permitiram que o vírus se adaptasse a novos hospedeiros e nichos ecológicos, causando eventos zoonóticos.⁽⁹⁾

Existem quatro coronavírus endêmicos em humanos que geralmente causam sintomas semelhantes aos de um resfriado comum.⁽⁸⁾ No entanto, nas últimas duas décadas, três coronavírus zoonóticos destacaram-se por terem

demonstrado a capacidade de se replicar no trato respiratório inferior e causar síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA): SARS-CoV (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave), MERS-CoV (Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio) e SARS-CoV-2.⁽⁸⁾ Eles compartilham parte de sua sequência genética, tendo o SARS-CoV-2 79% da sequência do genoma com SARS-CoV e 50% com MERS-CoV.⁽¹⁾

Por ser altamente transmissível, a COVID-19 tornou-se a epidemia mais significativa em termos de magnitude⁽¹⁰⁾ e superou a SARS e a MERS em relação ao número de pessoas infectadas e extensão territorial das áreas epidêmicas.⁽¹¹⁾ Em Wuhan, o indicador de transmissibilidade, que indica a velocidade de propagação viral em humanos, foi de 2,2 (IC 95%, 1,4 a 3,9). Mostra uma infectividade de COVID-19 maior do que epidemias por coronavírus anteriores,⁽¹²⁾ sua epidemiologia genética afirma que a propagação da infecção desde o início foi principalmente causada pela transmissão entre humanos.⁽¹³⁾

O fato do SARS-CoV-2 ter a capacidade de causar sérios problemas de saúde, iniciar epidemias e afetar a saúde global foi destacado dentre os coronavírus como uma preocupação significativa de saúde pública.^(9,11,14,15)

O quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 em humanos é muito abrangente podendo apresentar-se tanto como oligoassintomática até quadros graves como SDRA.^(16,17) Embora, a COVID-19 seja mais conhecida por causar sintomas respiratórios, ela também pode apresentar várias manifestações extrapulmonares como trombóticas, cardíacas, renais, neurológicas, oftalmológicas, dermatológicas, gastrointestinais, endócrinas e imunológicas.^(18,19)

Os fatores pré-existent também podem afetar o curso da doença. Pacientes com mais de 60 anos têm maior risco de desenvolver SDRA e morte. (11,20,21) Além disso, comorbidades como hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade estão associadas a casos mais graves de Covid-19, possivelmente, devido a um estado inflamatório crônico pré-existente ou a um limiar mais baixo para o desenvolvimento de disfunção orgânica. (22)

A história natural do COVID-19 começa com a replicação viral e pode ser seguida por uma fase imunopatológica em que o sistema imune reage com hiperinflamação à infecção SARS-CoV-2. (23)

O SARS-CoV-2 liga-se ao receptor da ECA2 das células epiteliais do trato respiratório do hospedeiro (24) o que permite sua entrada na célula-alvo, replicação e consequente dano celular. (11,18) A rápida replicação do SARS-CoV-2 nas células epiteliais alveolares pode desencadear uma forte resposta imune no hospedeiro e seus primeiros sinais e sintomas. (10,23,25)

A ECA2 decompõe a angiotensina 2 em seus metabólitos e ativa receptores, que são potentes vasodilatadores, com ação anti-inflamatória e antiproliferação. (26) Quando SARS-CoV-2 liga-se ao receptor da ECA2 ocorre o *down-regulation* da expressão de ECA2 devido à internalização, eliminação e replicação viral. (27) O que leva a um aumento da angiotensina II e , consequentemente, gera uma resposta inflamatória e exsudação de neutrófilos, macrófagos, com perda da função ventilatória pulmonar e dificuldade em manter a oxigenação, (23,25) contração da musculatura lisa vascular, proliferação celular, promoção de fibrose e inflamação vascular. (28)

Dado que a ECA2 é uma molécula expressa em abundância na superfície das células do endotélio, dos rins, dos pulmões e mucosa gastrointestinal ⁽²⁹⁾ o dano celular causado diretamente pelo vírus; a tromboinflamação, a desregulação das respostas imunes e a má adaptação das vias relacionadas à ECA2 são alguns dos fatores que podem contribuir para as manifestações extrapulmonares da COVID-19.^(10,18)

Quando as células imunes do corpo detectam a infecção viral, elas liberam citocinas e quimiocinas (moduladores inflamatórios) para sinalizar outras células imunes para combater a infecção. Simultaneamente, ocorre hiperinflamação causada pela inibição da sinalização do interferon pelo vírus, linfodepleção de células T e produção de citocinas pró-inflamatórias, particularmente Interleucina 6 e fator de necrose tumoral α .^(18,28,30,31) A resposta imune inata desregulada ao estado hiperinflamatório na COVID-19,⁽²³⁾ gera uma tempestade de citocinas e pode causar SDRA e até falência de múltiplos órgãos e morte.^(11,28,32)

Entre os pacientes graves e os que morreram notaram-se altos níveis de diferentes citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, chamada de tempestade de citocinas, o que mostra que estas estão envolvidas com a patogênese da Covid-19.^(22,23,28,33) Em alguns pacientes, a tempestade de citocinas resultou em tendência trombótica e falência de múltiplos órgãos, que podem ter eventualmente contribuído com a gravidade e causa da morte.^(19,34)

Nos pacientes com COVID-19, o estado pró-trombótico é semelhante ao processo conhecido como imunotrombose.⁽¹⁵⁾ A imunotrombose também conhecida como tromboinflamação, é a ativação dos sistemas de defesa do hospedeiro desencadeando o sistema de coagulação e a produção de trombina⁽³⁵⁾

e é uma das explicações para a formação tão frequente de trombos nos pacientes com COVID-19. A coagulopatia do COVID-19 associada a uma lesão endotelial resulta no aumento da liberação do Fator de Von Willenbrand, ativação plaquetária e hipercoagulabilidade e leva às manifestações clínicas pró-trombóticas, que podem incluir trombose venosa, arterial e microvascular⁽³⁶⁾ e constitui um mecanismo possivelmente mais grave do que o presente em outras doenças virais.⁽¹⁸⁾

A morte ou dano das células alveolares também leva a uma ruptura do epitélio alveolar gerando um desequilíbrio entre a ativação da coagulação e a inibição da fibrinólise. Esse processo resulta na formação de membranas hialinas, que são exsudatos ricos em fibrina que selam os alvéolos do acúmulo de líquidos e limitam a troca de oxigênio.⁽¹⁰⁾ O mesmo processo é responsável pela formação de trombos de fibrina, que são encontrados nas artérias de fino calibre nos casos mais graves de COVID-19 e, portanto, geram um aumento do dímero D.⁽¹⁵⁾

A COVID-19 também pode estimular a ativação plaquetária por disseminação generalizada dos pulmões para outros órgãos ou efeitos localizados sobre as próprias plaquetas. Um desequilíbrio entre o Fator de Von Willebrand contribui para uma resposta plaquetária exagerada nessa doença, além de níveis elevados de dímero D, juntamente com um aumento significativo da viscoelasticidade da fibrina. Por isso, a coagulopatia associada à COVID-19 é marcada por níveis elevados de dímero D e fibrinogênio, com pequenas anormalidades no tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e contagens de plaquetas no estágio inicial da infecção.⁽³⁵⁾

Assim, a COVID-19 não deve ser vista como uma doença trombótica baseada apenas em anormalidades na formação de coágulos de fibrina e proteólise. Em vez disso, deve ser considerada como uma doença tromboinflamatória, incorporando tanto elementos clássicos da inflamação celular quanto das suas interações com a coagulopatia específica.⁽³⁰⁾

Os fatores de risco tradicionais para tromboembolismo venoso (TEV) estavam presentes entre pacientes COVID-19, pois além de apresentarem níveis elevados de mediadores inflamatórios e imunoglobulinas que poderiam aumentar a viscosidade sanguínea, a ventilação mecânica e as intervenções vasculares, como o cateterismo venoso central, também poderiam induzir ainda mais dano endotelial vascular em pacientes graves. A combinação de todos esses fatores aumentava o risco de trombose venosa profunda (TVP) e até de embolia pulmonar (EP). Por tais motivos os pacientes infectados por COVID-19 necessitavam de uma profilaxia precoce e por vezes prolongada pra TEV.⁽¹⁹⁾

Estima-se que as condições tromboembólicas na população geral sejam responsáveis por uma em cada quatro mortes em todo o mundo. Com uma taxa de incidência global para TEV entre 115 e 269 para 100 000, e uma taxa de mortalidade entre 9,4 e 32,3.⁽³⁷⁾ A taxa de TEV em pacientes COVID-19 gravemente doentes variou entre 17 e 42,3% através de meta-análises.^(32,38–44)

No nosso estudo a mortalidade dos pacientes com COVID-19 internados na unidade de terapia intensiva (UTI) e que apresentaram TVP foi de 67% ($p = 0,0001$, teste exato de Fisher).

Justificativa

Diante do risco de desfechos desfavoráveis, como eventos trombóticos observados durante a pandemia de COVID-19, faz-se necessário compreender os fatores que influenciam sua gravidade e mortalidade.

. As evidências atuais apontam que a imunotrombose, manifestada por um estado de hipercoagulabilidade relacionado à hiperinflamação, está associada ao aumento da mortalidade por COVID-19. Isso remete à necessidade de novos estudos que avaliem a ocorrência de trombose venosa em pacientes com SARS-CoV-2 e sua relação com a mortalidade, a fim de propor novas abordagens terapêuticas para o COVID-19, visando evitar complicações e, consequentemente, reduzir a mortalidade.

1.1- Objetivo

O objetivo desta pesquisa foi avaliar a mortalidade em pacientes internados por infecção por SARS-CoV-2 com e sem TVP.

2- CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1. Casuística e local

Retrospectivamente, foram avaliados 200 pacientes internados (UTI) com COVID-19 no Hospital de Base de São José do Rio Preto, SP, vinculado à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) entre março de 2020 e maio de 2021 que apresentaram suspeita clínica de TVP.

2.2. Desenho

Foi realizado um estudo transversal em que foram avaliados os prontuários de pacientes com COVID-19 que foram submetidos à avaliação do sistema venoso de ambos os membros inferiores com ultrassom doppler colorido (USDC) para investigação da TVP diante da suspeita clínica ou laboratorial e sua influência sobre a mortalidade entre os grupos com e sem TVP analisados pelo teste exato de Fisher.

Foram selecionados pacientes consecutivos até completar 100 pacientes com diagnóstico confirmado de TVP e 100 paciente sem TVP ao USDC.

O exame ultrassonográfico foi realizado à beira do leito por médicos especialistas na área de ultrassonografia vascular do hospital, com a sonda linear de 4,0–12,0 MHz do aparelho portátil Philips Lumify.

2.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 pela reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa do SARS-COV-2 por swab nasofaríngeo/orofaríngeo ou amostra de escarro, internados nas UTIs com hipótese de TVP que foram submetidos USDC venoso de membros inferiores.

2.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes com resultados negativos para COVID-19 e aqueles com USDC inconclusivos.

2.5. Análise estatística

Os dados foram digitados em planilha Excel e apresentados na forma de estatística descritiva. Foi utilizado o teste exato de Fisher para comparar óbitos entre os grupos, teste t pareado para avaliar idade e sexo e teste Mann-Whitney para avaliação do dímero-D, considerando erro alfa de 5%.

2.6. Desenvolvimento do estudo

Os pacientes com COVID-19 internados nas UTIs, que apresentaram suspeita clínica de TVP pelos médicos intensivistas, baseado em dados clínicos e avaliação laboratorial do dímero-D foram submetidos à avaliação do USDC venoso bilateral de membros inferiores. Foram constituídos dois grupos de 100 pacientes consecutivos com TVP (positivos) e 100 sem TVP (negativos). Além dos eventos de trombose venosa, foram avaliados sexo, idade e valores séricos do dímero-D e os dados foram inseridos numa tabela Excel e submetidos à análise estatística.

2.7. Consideração Ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da FAMERP (Anexo 1).

3- RESULTADOS

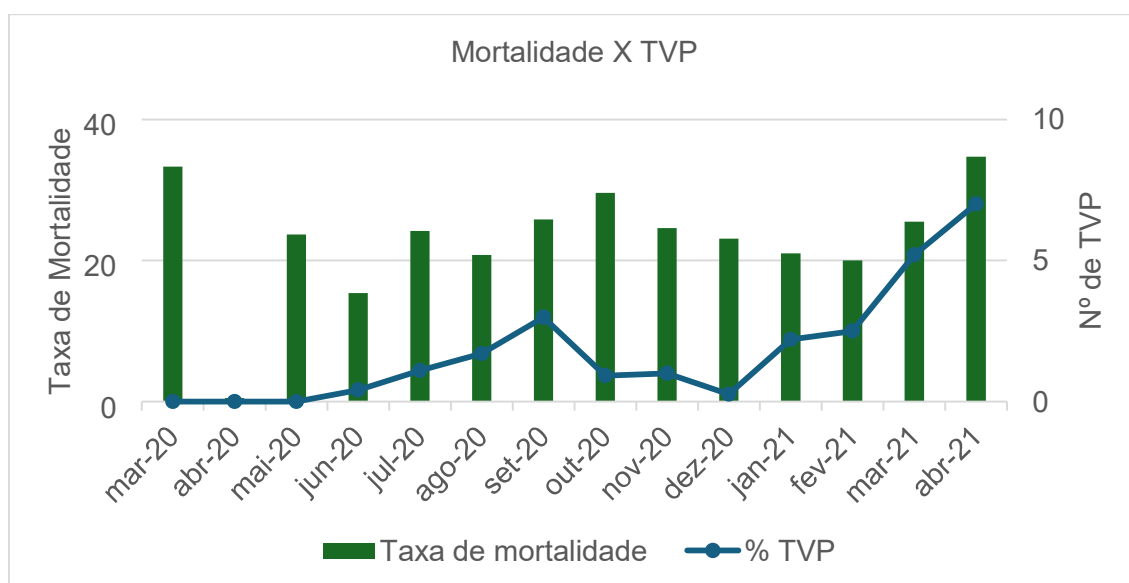
Entre março de 2020 a abril de 2021 tivemos um total de 4911 casos confirmados de COVID-19 no Hospital de Base de São José do Rio Preto, com 1352 pacientes internados na UTI. No período tivemos 134 casos confirmados de TVP (9,91%) entre todos os pacientes internados (Tabela 1).

Tabela 1- Pacientes internados por COVID-19, número de TVP e mortalidade entre março de 2020 e abril 2021.

MÊS / ANO	INTERNADOS ENFERMARIA	INTERNADOS UTI	Nº. DE TVP	Nº DE MORTES	TAXA DE MORTALIDADE
MARÇO/20	3	3	0	2	33,33
ABRIL/20	16	8	0	12	0,5
MAIO/20	42	34	0	18	23,68
JUNHO/20	177	62	1	37	15,4
JULHO/20	404	140	6	132	24,2
AGOSTO/20	422	135	10	116	20,8
SETEMBRO/20	362	106	14	121	25,8
OUTUBRO/20	257	67	3	96	29,6
NOVEMBRO/20	151	40	2	47	24,6
DEZEMBRO/20	280	92	1	86	23,11
JANEIRO/21	382	116	11	105	21
FEVEREIRO/21	265	90	9	71	20
MARÇO/21	427	206	33	162	25,5
ABRIL/21	371	253	44	217	34,7

Como mostrado na Figura 1, observou-se um aumento progressivo na mortalidade e nos casos de TVP nos pacientes internados, durante o período avaliado.

Figura 1- Porcentagem de TVP e taxa de mortalidade nos pacientes com COVID-19.



Ao todo foram coletados dados de 200 pacientes (100 com TVP e 100 sem TVP) que estão apresentados nos Quadros 1 e 2.

Quadro 1- Dados dos pacientes sem TVP.

Data	Dímero D (μ d/ml)	Sexo	Idade (anos)	Óbito
07/09/2020	1,34	M	31	Não
07/09/2020	0,87	M	33	Sim
07/21/2020	2,11	M	66	Não
07/24/2020	4,51	M	55	Sim

07/27/2020	0,71	M	37	Não
07/28/2020	1,73	F	37	Não
07/28/2020	6,4	M	33	Sim
07/31/2020	3,1	F	59	Não
08/10/2020	20	M	55	Não
08/10/2020	20	M	56	Sim
08/10/2020	2,06	M	60	Não
08/10/2020	13,89	F	62	Sim
08/12/2020	1,95	M	74	Não
08/13/2020	6,59	M	65	Não
08/13/2020	0,65	F	70	Não
08/17/2020	2,61	M	43	Não
08/17/2020	3,77	M	35	Não
08/17/2020	1,57	M	57	Sim
08/17/2020	0,56	F	20	Não
08/18/2020	3,01	F	77	Sim
08/19/2020	1,67	F	45	Não
08/19/2020	3,62	F	53	Não
08/19/2020	4,8	M	66	Sim
08/19/2020	13,73	M	56	Sim
08/21/2020	2,39	F	50	Não
08/24/2020	2,98	M	48	Não
08/24/2020	3,65	M	73	Não
08/24/2020	20	M	72	Sim

08/24/2020	2,25	F	60	Não
08/26/2020	7,65	M	62	Não
08/28/2020	0,77	M	77	Não
08/28/2020	4,84	M	64	Sim
09/01/2020	2,37	F	67	Não
09/03/2020	1,71	M	61	Não
09/05/2020	1,21	M	60	Não
09/05/2020	1,02	M	73	Não
09/18/2020	1,94	F	21	Não
09/21/2020	8,96	M	54	Não
09/23/2020	3,45	M	66	Não
09/24/2020	0,9	M	76	Não
10/01/2020	3,78	F	76	Não
10/05/2020	0,29	M	61	Não
10/05/2020	0,91	F	62	Não
10/05/2020	1,15	M	67	Não
10/14/2020	3,88	M	65	Sim
10/16/2020	4,28	F	64	Não
10/26/2020	2,14	M	46	Não
10/26/2020	2,66	M	88	Sim
10/27/2020	1,84	M	80	Sim
10/29/2020	4,28	F	64	Não
10/29/2020	3,48	M	64	Não
10/30/2020	2,28	M	65	Sim

10/30/2020	12,17	M	70	Sim
11/03/2020	1,48	F	40	Não
11/03/2020	1,57	M	41	Não
11/09/2020	1,43	M	49	Não
11/16/2020	1,73	M	54	Não
11/30/2020	0,97	M	63	Sim
11/30/2020	0,35	M	52	Não
11/30/2020	20	M	56	Não
11/30/2020	8,62	M	57	Sim
12/14/2020	0,56	M	48	Não
12/14/2020	0,57	F	57	Não
12/18/2020	0,67	M	48	Sim
12/21/2020	1,45	M	69	Não
12/21/2020	1,05	M	74	Não
12/21/2020	9,18	F	77	Sim
01/19/2021	2,59	M	70	Não
01/21/2021	20	M	78	Não
01/21/2021	4,65	F	70	Não
01/26/2021	1,29	M	40	Não
01/26/2021	8,73	F	74	Sim
01/26/2021	6,1	M	79	Sim
01/29/2021	2,87	M	64	Não
02/01/2021	1,39	M	58	Não
02/01/2021	18,51	F	78	Não

02/03/2021	3,45	M	68	Sim
02/03/2021	1,93	F	54	Sim
02/08/2021	6,66	F	73	Não
02/08/2021	7,67	M	60	Não
02/12/2021	10,06	M	76	Sim
02/12/2021	2,88	M	39	Não
02/12/2021	9,49	M	59	Não
02/12/2021	3,88	F	42	Não
02/15/2021	2,65	M	57	Não
02/15/2021	20	M	64	Não
02/19/2021	10,59	F	71	Não
02/19/2021	3,03	F	54	Não
02/19/2021	1,38	F	47	Não
02/26/2021	2,17	M	55	Não
02/26/2021	11,46	M	66	Sim
03/01/2021	2,51	F	41	Não
03/03/2021	5,41	F	48	Não
03/03/2021	7,06	F	65	Não
03/03/2021	2,29	M	42	Não
03/04/2021	2,12	F	76	Sim
03/04/2021	20	F	24	Sim
03/10/2021	0,48	M	76	Sim
03/10/2021	3,17	M	41	Sim
03/10/2021	11,29	F	66	Sim

 Quadro 2- Dados dos pacientes com TVP.

DATA	Dímero D (µd/ml)	Sexo	Idade (anos)	Óbito
09/21/2020	1,55	M	75	Não
09/23/2020	11,95	F	78	Não
09/25/2020	4,07	M	46	Não
10/16/2020	20	M	67	Sim
10/23/2020	20	F	80	Sim
11/03/2020	3,22	M	57	Sim
11/30/2020	20	M	70	Sim
01/21/2021	2,65	M	83	Sim
01/22/2021	10,35	F	63	Sim
01/26/2021	16,21	M	50	Não
02/10/2021	4,12	F	60	Sim
02/11/2021	20	M	64	Sim
02/12/2021	14,73	M	63	Não
02/15/2021	10,1	M	60	Não
02/19/2021	3,73	F	26	Não
03/01/2021	1,75	M	57	Não
03/01/2021	18,28	M	67	Não
03/05/2021	7,32	M	63	Sim
03/05/2021	20	M	57	Não
03/05/2021	9,51	F	53	Sim
03/10/2021	2,59	F	43	Sim

03/12/2021	3,38	M	58	Não
03/15/2021	20	M	53	Sim
03/18/2021	8,68	M	50	Sim
03/18/2021	2,46	M	33	Não
03/22/2021	5,83	F	71	Sim
03/22/2021	20	M	58	Sim
03/22/2021	1,77	M	60	Sim
03/24/2021	20	F	52	Não
03/26/2021	7,5	M	46	Sim
03/26/2021	6,94	M	58	Não
03/26/2021	11,76	M	33	Sim
03/26/2021	4,28	M	68	Não
03/26/2021	10,55	M	74	Não
03/27/2021	10,25	F	79	Não
03/29/2021	2,25	F	36	Sim
03/29/2021	3,47	M	52	Sim
03/29/2021	20	F	60	Não
03/29/2021	10,55	M	74	Não
03/29/2021	20	F	75	Sim
03/29/2021	5,28	F	57	Não
03/29/2021	20	F	59	Sim
03/31/2021	12,35	M	38	Sim
03/31/2021	2,06	M	74	Sim
03/31/2021	9,88	F	34	Sim

03/31/2021	4,63	F	68	Sim
01/04/2021	3,22	M	33	Não
03/04/2021	11,9	M	39	Sim
03/04/2021	5,63	F	29	Não
05/04/2021	20	F	59	Não
05/04/2021	20	M	60	Sim
05/04/2021	20	F	70	Sim
05/04/2021	18,24	F	56	Sim
05/04/2021	20	M	66	Não
05/04/2021	20	M	49	Sim
07/04/2021	20	F	49	Sim
09/04/2021	20	F	60	Sim
09/04/2021	6,41	F	51	Sim
09/04/2021	2,21	M	53	Sim
09/04/2021	20	M	37	Sim
09/04/2021	7,2	M	59	Sim
12/04/2021	20	F	46	Sim
12/04/2021	6	M	64	Sim
12/04/2021	6,7	M	47	Sim
12/04/2021	20	F	44	Não
12/04/2021	3,6	M	36	Sim
04/14/2021	1,19	M	35	Sim
04/14/2021	20	M	70	Sim
04/16/2021	13,46	M	65	Sim

04/16/2021	20	F	60	Não
04/19/2021	20	F	40	Sim
04/19/2021	8,7	M	70	Sim
04/20/2021	20	M	71	Sim
04/20/2021	3,21	F	31	Sim
04/23/2021	20	M	64	Sim
04/23/2021	5,63	M	67	Não
04/23/2021	20	F	65	Sim
04/26/2021	10,12	M	55	Sim
04/26/2021	9,37	M	35	Não
04/26/2021	20	F	51	Sim
04/26/2021	20	F	65	Sim
04/26/2021	1,58	F	57	Sim
04/28/2021	14,17	F	56	Sim
04/28/2021	14,3	F	52	Sim
04/28/2021	3,96	M	50	Sim
04/28/2021	20	F	65	Sim
04/28/2021	6,4	F	38	Não
04/30/2021	20	F	57	Não
04/30/2021	3,91	F	38	Sim
04/30/2021	20	M	37	Sim
04/30/2021	3,71	F	54	Sim
04/30/2021	8,98	M	54	Não
03/05/2021	3,4	M	49	Sim

03/05/2021	8,77	M	57	Não
03/05/2021	20	M	58	Sim
03/05/2021	20	M	62	Sim
03/05/2021	20	M	43	Sim
03/05/2021	12,6	M	67	Sim
05/05/2021	20	F	60	Sim
05/05/2021	20	F	51	Não

Entre todos os pacientes avaliados 62% eram do sexo masculino. Ao avaliarmos o grupo sem TVP; 66% eram do sexo masculino, enquanto no grupo dos pacientes com TVP 58% eram do sexo masculino, não apresentando diferença entre os grupos (pelo teste exato de Fisher $p = 0,30$). Dentre os pacientes que morreram; 37,75% eram do sexo feminino.

A média de idade dos nossos pacientes foi de $55,09 \pm 13,63$ anos e foi semelhante entre os dois grupos, sendo de $55,58 \pm 12,58$ anos no grupo com TVP e de $58,61 \pm 14,2$ anos no grupo sem TVP, sem diferença significativa pelo teste t pareado (valor $p = 0,1$).

Ao analisarmos apenas os pacientes que foram a óbito, no grupo com TVP 46,66% (28 pacientes) tinham mais de 60 anos enquanto no grupo dos pacientes sem TVP 64,51% dos pacientes eram idosos (valor do $p = 0,054$ pelo teste exato de Fisher). Figuras 2 e 3.

Figura 2 – Correlação entre mortalidade e número de internações na UTI por faixa etária entre os pacientes sem TVP.

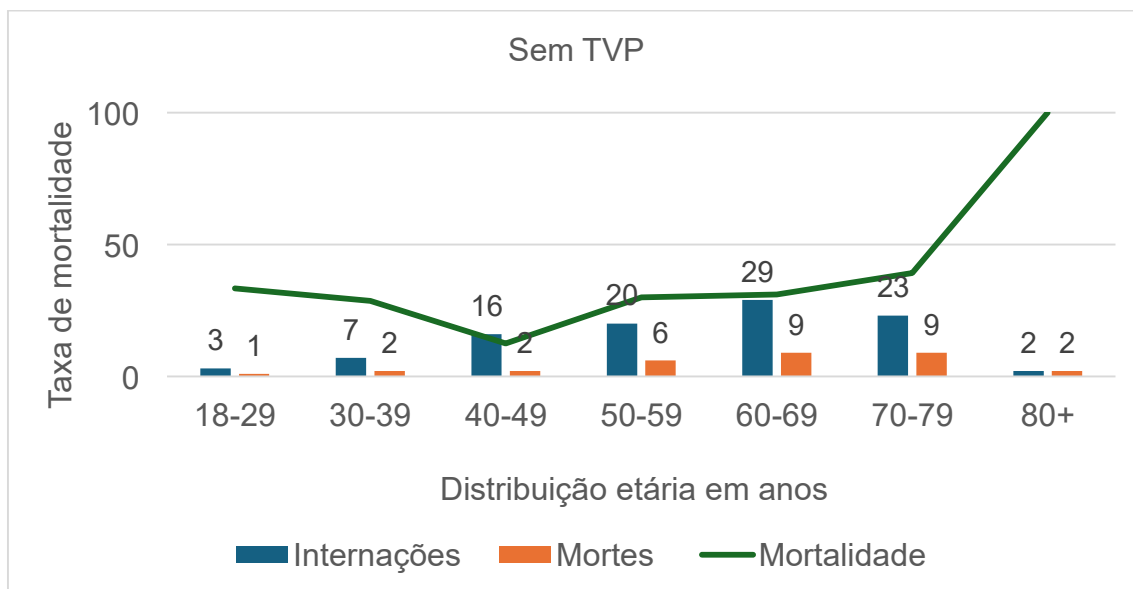
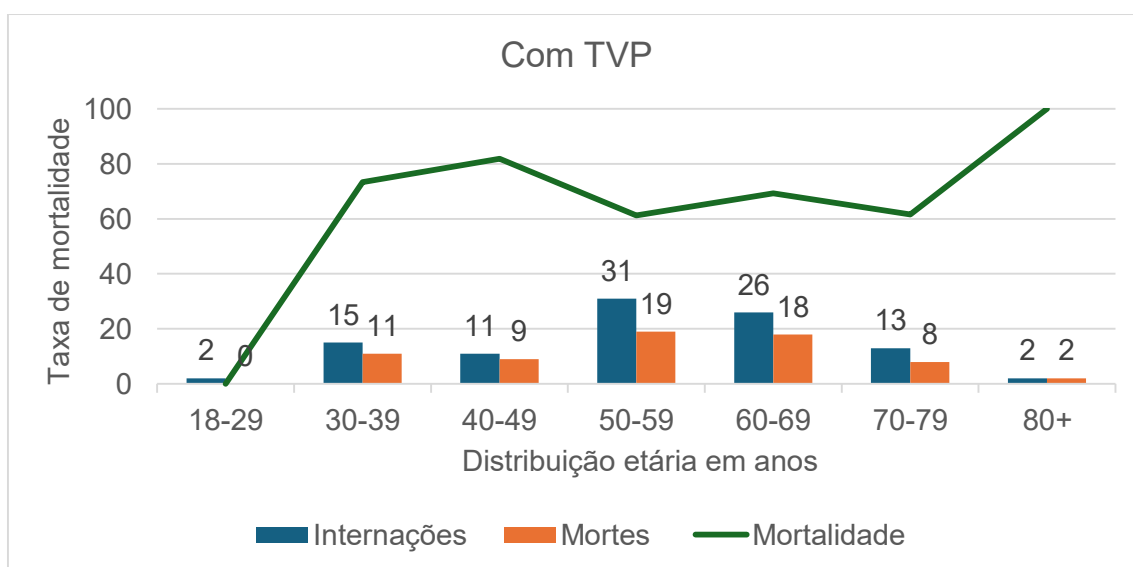
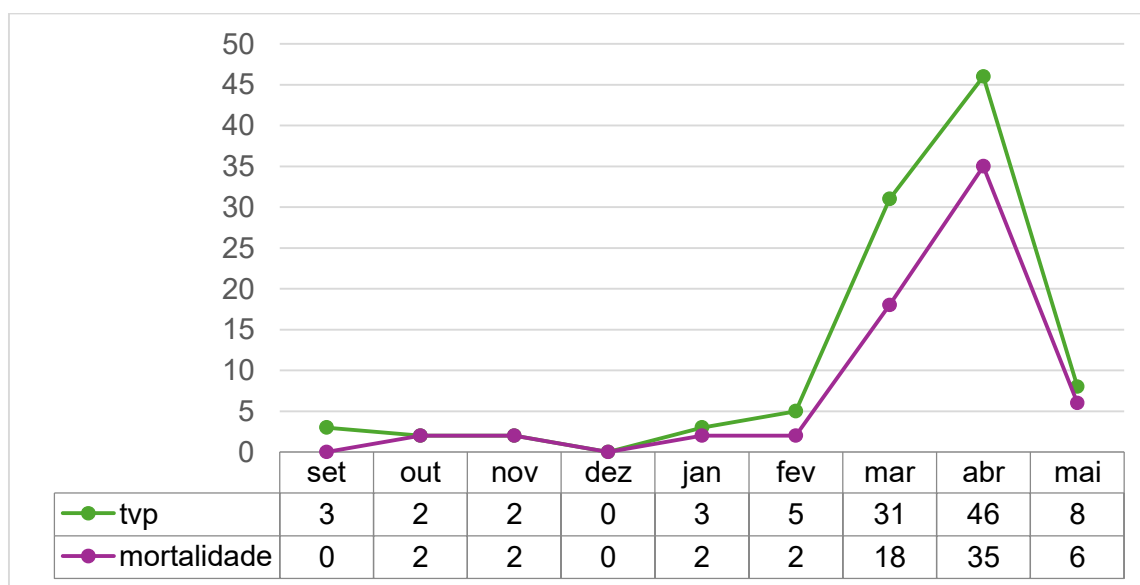


Figura 3 – Correlação entre mortalidade e número de internações na UTI por faixa etária entre os pacientes sem TVP.



Durante o período notou-se um aumento progressivo dos casos de TVP que foi acompanhado pelo aumento na taxa de mortalidade (Figura 4).

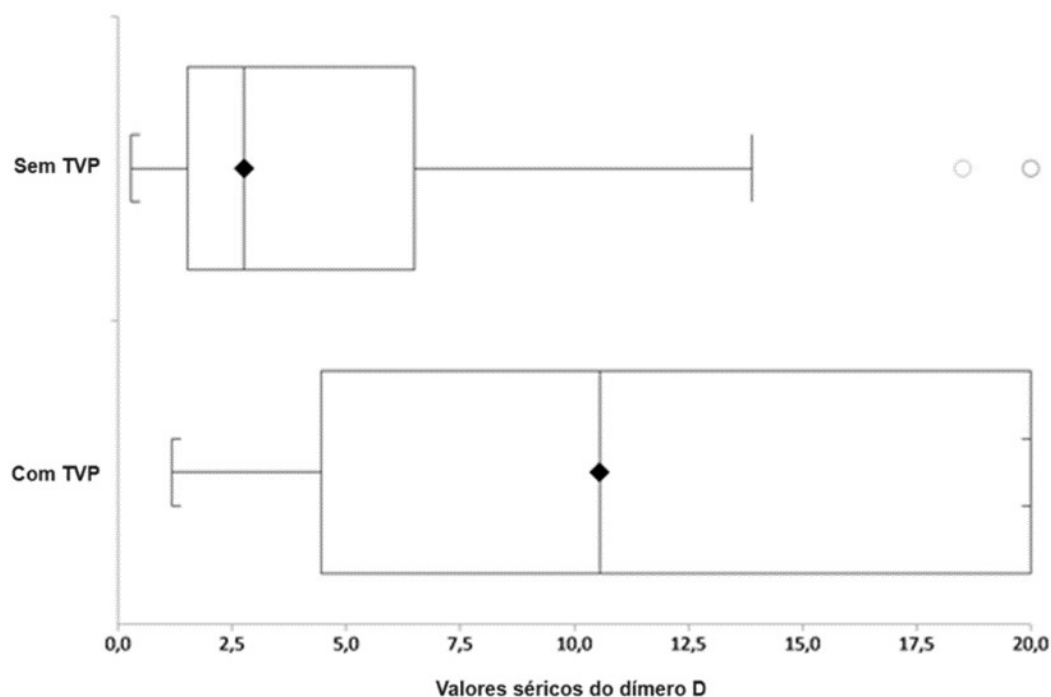
Figura 4 – Correlação entre mortalidade e quantidade de TVP de pacientes internados na UTI durante período do estudo.



Ao analisarmos a mediana do Dímero D entre todos os pacientes que faleceram, independente da presença ou não de TVP, foi de 9,51 ($\mu\text{d/ml}$), enquanto no grupo com desfecho clínico favorável foi de 3,48 ($\mu\text{d/ml}$).

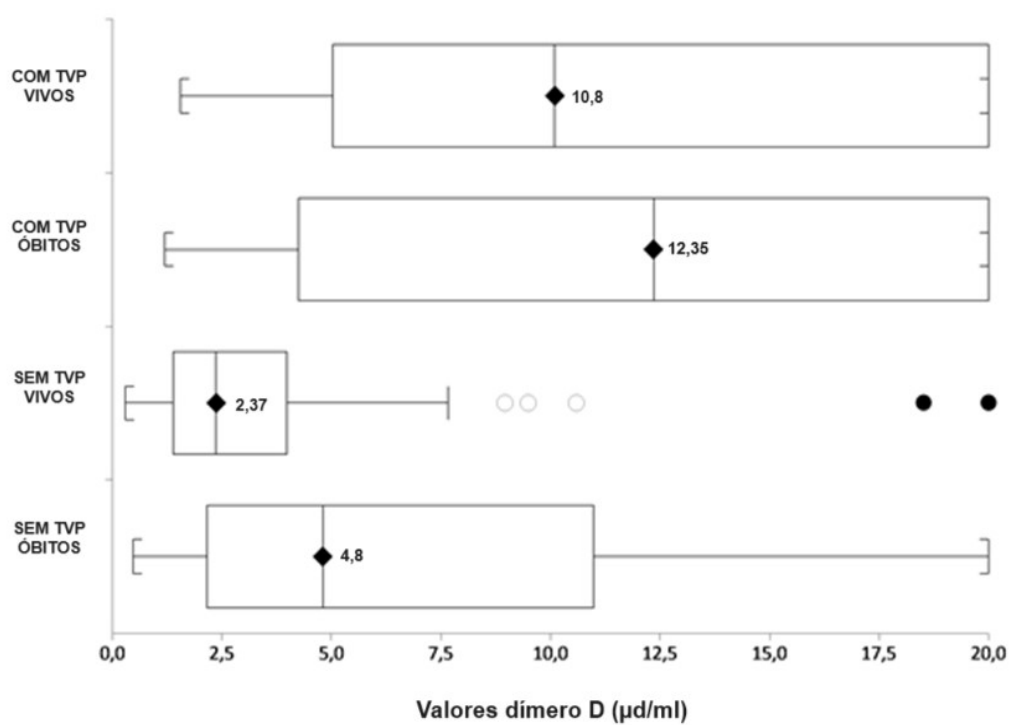
Na avaliação do dímero-D observa-se que a mediana foi de 2,76 $\mu\text{d/ml}$ nos pacientes sem TVP e de 10,55 $\mu\text{d/ml}$ nos pacientes com TVP, com diferença estatística pelo teste Mann-Whitney U valor $p < 0,0001$ (figura 5).

Figura 5 – Distribuição nos intervalos interquartis das medianas dos níveis de dímero D em pacientes com e sem TVP.



Quando analisamos os valores do dímero D apenas no grupo de pacientes com TVP, a mediana foi 12,35 $\mu\text{d/ml}$ no grupo que faleceu e de 10,1 $\mu\text{d/ml}$ nos pacientes que sobreviveram (teste Mann-Whitney U_valor $p=0,4$). Porém, entre os pacientes sem TVP a mediana foi de 4,8 $\mu\text{d/ml}$ no grupo que faleceu e de 2,37 $\mu\text{d/ml}$ no grupo que sobreviveu (teste Mann-Whitney U $p=0,006$). Dados na figura 6.

Figura 6 – Distribuição nos intervalos interquartis das medianas dos níveis de dímero D em pacientes com e sem TVP entre os que morreram e os que sobreviveram.



4- DISCUSSÃO

Estima-se que as condições tromboembólicas na população geral sejam responsáveis por uma em cada quatro mortes em todo o mundo. Com uma incidência global para TEV estimada entre 1,1 e 2,6 por 1.000 e uma taxa de mortalidade entre 9,4 e 32,3 por 100.000.⁽³⁷⁾

Estudos antes da pandemia já demonstravam altas taxas de eventos trombóticos entre pacientes com sepse. Em pacientes graves com quadro clínico sugestivo apresentaram uma incidência de TEV em torno de 16%,⁽⁴⁵⁾ chegando até 37% naqueles pacientes prospectivamente rastreados, independentemente dos sintomas.⁽⁴⁶⁾ Ao avaliarmos apenas TVP nos pacientes em geral internados em UTIs, a incidência variou entre 5 e 31%.⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾

Tanto a sepse como a infecção por COVID-19 são estados inflamatórios e por isso propiciam os eventos trombóticos. Entretanto, nos pacientes com COVID-19 notou-se um estado pró-trombótico aumentado, que fez com que o TEV fosse uma das principais causas de morbimortalidade.⁽³²⁾ Sendo a TVP o desfecho primário mais prevalente nos pacientes quer foram admitidos na UTI com taxa de prevalência de 20% ($p < 0,05$).⁽⁴³⁾

As taxas de TEV entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 variaram entre 4,8% e 14,1% em alguns estudos.^(39,50,51) Já entre os pacientes graves e internados em UTIs a prevalência de TEV observada variou entre 17 e 42,3%.^(32,38-44)

A frequência de ocorrência de TEV também apresentou variação entre os estudos de acordo com os protocolos utilizados para seu diagnóstico. A incidência

de TEV em pacientes internados com COVID-19 submetidos ao USDC ou tomografia computadorizada diante da suspeita clínica foi de 17% a 36%.^(42,52–56) Entretanto nos pacientes submetidos a exames de rastreo com uso de ultrassom, independente da suspeita clínica; a incidência chegou a 85%.⁽⁵⁷⁾ Segundo Porfidia *et al.*, a incidência de TVP foi de 6% nos trabalhos que realizaram investigação diagnóstica devido suspeita clínica de TEV e de 24% em estudos que usaram rastreamento sistemático ou outros protocolos diagnósticos.⁽⁴⁰⁾

Foram propostos diversos protocolos para sua realização durante a pandemia,⁽⁵⁸⁾ desde a realização sistemática em todos os pacientes⁽⁴⁴⁾ ou a realização do ultrassom point-of-care (POCUS) pelos médicos assistentes para investigação de TVP proximal.⁽⁵⁹⁾

Com as altas taxas de TEV em pacientes com COVID-19, deve-se sempre ter em mente tais hipóteses e assim solicitar os exames diagnósticos apropriados;⁽⁵⁴⁾ uma vez que em pacientes em ventilação mecânica e em isolamento respiratório, o diagnóstico poder ser tardio ou negligenciado.⁽⁴²⁾ O diagnóstico precoce de evento trombótico é fundamental para que esses pacientes possam receber tratamento adequado;^(60,61,62) uma vez que a TVP apresenta relação com a gravidade e mortalidade.⁽⁶⁰⁾

Entretanto os estudos demonstraram não haver indicação de se realizar um rastreamento ultrassonográficos de rotina para detecção de TVP assintomática, uma vez que não houve aumento significativo do diagnóstico entre os estudos que realizaram exames de maneira sistemática em todos os pacientes internados.^(44,58,63,64) Além disso, o USDC requer treinamento considerável e, portanto, seria limitado pela disponibilidade, e durante o período de pandemia

poderia aumentar a exposição da equipe à infecção e a contaminação intra-hospitalar.^(65,66)

Em nosso estudo os pacientes foram avaliados com USDC realizados à beira do leito diante da suspeita de TVP, seja por alteração clínica ou laboratorial. A realização do USDC para investigação de sítios de TEV periférico é bem estabelecida e tem a facilidade de poder ser realizada no leito, sendo a técnica de imagem recomendada para avaliação de suspeita de TVP.⁽⁶⁷⁾

Ao pesquisarmos especificamente os casos de TVP nos pacientes internados por COVID-19, encontramos uma taxa de frequência entre 3,9 e 19,8%,^(38,41,51) nos artigos publicados, enquanto entre os pacientes internados na UTI encontramos taxas mais altas, que variaram entre 20 e 36%.^(41,43,68)

No nosso hospital, no período entre março 2020 a abril de 2021 tivemos um total de 4911 casos confirmados de COVID-19, sendo 1352 pacientes internados na UTI e 134 casos confirmados de TVP (9,91%). Em uma revisão sistemática da literatura que avaliou pacientes internados com COVID-19, a incidência de TVP proximal nos pacientes internados foi de 3%; já nos pacientes internados na UTIs a incidência foi de 8% (IC95% 3-14%),⁽⁶⁹⁾ valores semelhantes aos encontrados no nosso trabalho.

Notou-se um aumento da mortalidade com o aumento do diagnóstico de TVP ao longo dos meses avaliados, como mostra figura 1. O que Pereira de Godoy *et al.* associou a presença da variante Gama do SARS-CoV-2, como possível causa do aumento da prevalência de TVP e da mortalidade.⁽⁷⁰⁾

Ao avaliar os fatores de risco para TEV nos pacientes com COVID-19 a própria infecção em si já gera um risco pela sua fisiopatologia.⁽⁴³⁾ Mas outros fatores também foram associados, como idade, sexo masculino e necessidade de suporte intensivo.^(41,54,71)

Em pacientes graves e internados na UTI, a prevalência de trombose (trombose arterial, EP e TVP) foi significativamente maior devido ao impacto de diversos fatores sobre a tríade de Virchow como: imobilidade, uso de cateteres venosos centrais, monitorização invasiva, necessidade de sedação, uso de drogas vasoativas⁽⁴⁶⁾ e aumento da viscosidade sanguínea (pela maior contagem de leucócitos e maior relação neutrófilo-linfócito).⁽⁵³⁾

A incidência de TEV, na população em geral, aumenta com a idade.^(72,73) O maior risco de TEV em idades mais avançadas pode ser em parte resultado da maior prevalência de fatores de risco como obesidade, câncer, hospitalização ou outras comorbidades.⁽⁷⁴⁾ Em pacientes mais velhos, na análise de regressão multivariada, a prevalência de EP e TVP também foi significativamente maior ($P<0,05$) nos pacientes com COVID-19.^(43,75)

A média de idade do nosso estudo foi de 55,09 anos ($\pm 13,63$) e apresentou valores semelhantes entre os grupos analisados. Outros estudos também apresentaram dados semelhantes com a média das idades variando entre 62,6 e 64 anos.^(39,51) 98 pacientes do nosso estudo apresentavam mais de 60 anos e 41% dos pacientes com TVP eram idosos.

Pacientes com mais de 65 anos apresentam maior risco de evoluírem para uma situação grave ou até fatal.⁽²⁸⁾ Thondapu *et al.* também relatou que a idade avançada está associada ao óbito como fator independente.⁽⁵⁴⁾ Em nosso estudo

a mortalidade entre os pacientes com mais de 60 anos foi de 48,9%, sendo de 46% nos pacientes com TVP e de 64% no grupo sem TVP. No grupo sem TVP a mortalidade aumentou com a idade, entretanto não foi visualizada tal tendência entre o grupo com TVP de acordo com as figuras 2 e 3.

A incidência de TEV, na população em geral apresenta distribuição semelhante entre homens e mulheres.⁽⁷²⁾ Entretanto ao avaliarmos o sexo como fator de risco de TEV de acordo com o estágio da vida teremos diferenças, com as mulheres em idade fértil apresentando um maior risco provavelmente como consequência da exposição hormonal e em idades mais avançadas, os homens com um risco pouco maior.⁽⁷⁴⁾

Os trabalhos de Nopp *et al.* e Bilaloglu *et al.* apresentaram respectivamente em suas amostras 61,1% e 60,4% do sexo masculino, enquanto no nosso estudo 62% dos pacientes eram do sexo masculino. Na análise de regressão multivariada de outro estudo, a prevalência de TVP foi significativamente maior em homens ($P < 0,05$),⁽⁴³⁾ o que não foi visualizado em nosso estudo.

Em um estudo realizado com 3334 pacientes com COVID-19 hospitalizados em Nova York, a mortalidade foi de 24,5%, sendo maior naqueles com eventos trombóticos (43,2% VS 21,0%; $P < .001$). Após ajuste multivariável, a razão de risco de morte para qualquer evento trombótico foi de 1,82 e de 1,37 para trombose venosa.⁽⁵¹⁾

No presente estudo a mortalidade foi maior entre o grupo que apresentou TVP, sendo de 67% no grupo positivo para TVP e de 31% no grupo negativo para TVP. Essa diferença foi estatisticamente significante ($p = 0,0001$, teste exato de Fisher).

Aproximadamente 13 % dos indivíduos morrem dentro de um ano, após o diagnóstico de TVP, às vezes de tromboembolismo venoso, mas muitas vezes de condições que provocaram o evento.⁽⁷⁶⁾ Calcula-se que as doenças crônicas estejam envolvidas em até 60% de todas as mortes no mundo. Tal associação também se mostrou presente entre os pacientes com SARS-CoV-2 com a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade, doença arterial coronariana⁽⁷⁷⁾ e doenças respiratórias.⁽²⁸⁾

Dentre outros fatores, a idade avançada, malignidade ativa, coagulação intravascular disseminada e dímero D elevado na admissão foram independentemente associados ao óbito⁽⁵⁴⁾, bem como, níveis mais elevados de interleucina-6.⁽²²⁾

A grande maioria de todas as mortes durante a pandemia da COVID-19 foram relacionadas com dano alveolar difuso (DAD) causado pelo SARS-CoV-2. O DAD é a patologia pulmonar primária em COVID-19, com trombose macroscópica e microscópica presente principalmente nos pulmões. Quase todos os casos com trombos pulmonares microscópicos também tinham DAD. A formação de trombos pulmonares tem sido associada a alterações localizadas na coagulação e à lesão endotelial associada ao SARS-CoV-2, embora a investigação de trombos em veias profundas nos membros inferiores continue sendo importante durante as autópsias.⁽⁷⁷⁾

A trombose de artéria pulmonar e microangiopatia em tecido pulmonar foram comuns e associadas à presença de DAD, enquanto EP foi raramente observada.⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾

A propensão para eventos tromboembólicos em pacientes COVID-19 poder ser demonstrada pelos marcadores hematológicos e de coagulação anormais que indicam um estado de hipercoagulabilidade. Há diversos trabalhos que indicam uma associação independente de dímero-D com TEV e TVP.^(39,51,53,58,68,80,81)

Entretanto, outros autores não observaram associação do nível de dímero D na admissão ou seu aumento ao longo do tempo com TEV subsequente. Mas, sim à gravidade do quadro e ao maior risco de óbito.^(15,52,54,82–85)

Yu *et al.* demonstrou uma associação entre a prevalência de trombose (micro ou macroscópica) em pacientes com valores séricos do dímero D elevado, mas não entre dímero D e a prevalência de trombose arterial, EP ou TVP em pacientes com COVID-19. De fato, além do tromboembolismo, o dímero D pode ser uma manifestação de um processo inflamatório ou infecção viral grave. A infecção, seguida de sepse, pode causar disfunção da coagulação, ao mesmo tempo em que a reação inflamatória gera citocinas inflamatórias que também alteram a coagulação e a fibrinólise, levando ao aumento no dímero D.⁽⁸³⁾

Em nosso estudo, ao analisarmos os valores do dímero D nos pacientes com TVP a mediana foi acima de 10 µd/ml, tanto nos pacientes que vieram a falecer como nos que sobreviveram, sem significância estatística entre os grupos. A mediana do dímero D entre os pacientes que faleceram foi de 9,51 e de 3,48 em pacientes que apresentaram um desfecho favorável.

Quando analisamos os pacientes sem TVP a mediana foi significativamente maior nos pacientes que faleceram (Nos pacientes sem TVP que faleceram a mediana foi de 4,8 e nos que sobrevivem foi de 2,37, $p=0,006$ pelo teste de Mann-Whitney).

Tais dados, sugerem que os valores do dímero D estão associados à gravidade e mortalidade dos pacientes com COVID-19 e não ao diagnóstico de TVP e seus valores aumentados podem ser resultantes apenas de micro coágulos e não de coágulos macroscópicos o que também foi encontrado por Grobbelaar *et al.*⁽⁸⁶⁾

Pacientes com COVID-19 e com insuficiência respiratória apresentaram evidências de hiperinflamação sistêmica, incluindo liberação de citocinas pró-inflamatórias e concentrações elevadas de marcadores inflamatórios, como dímero D, ferritina e proteína C reativa (PCR).⁽¹⁵⁾ O aumento dos níveis de dímero D e produtos de degradação da fibrina e o tempo prolongado de protrombina têm sido associados a mau prognóstico em pacientes acometidos pelo novo coronavírus.⁽⁸⁵⁾ O que é corroborado pelo estudo de Wu *et al.* em que o valor do dímero-D foi significativamente elevado nos pacientes com SDRA.⁽²⁰⁾

Diante do quadro de imunotrombose e verificada a relação entre trombose e mortalidade, a trombopprofilaxia adequada tornou-se de suma importância.

American College of Chest Physicians recomenda desde 2008 a trombopprofilaxia farmacológica para todos os pacientes admitidos em UTI que preenchem os critérios de sepse com ou sem história de TEV.⁽⁸⁷⁾

A avaliação do risco de TEV e o uso adequado das medidas de trombopprofilaxia para pacientes com COVID-19 ainda se fazem necessárias.⁽⁴¹⁾ bem como a monitorização constante em busca de sinais de eventos trombóticos, para que os exames diagnósticos sejam solicitados assim que possível, afim de minimizar as complicações.⁽⁴²⁾

Mesmo com o uso sistemático de anticoagulantes profiláticos, encontrou-se um risco elevado de TEV em pacientes com COVID-19 grave (21-31%),^(42,69) o que é muito maior do que o risco previsto de TEV em pacientes em UTI em geral (5–9%).⁽⁶⁹⁾

Apesar das alta incidência de TEV em uso da profilaxia farmacológica, houve uma queda dos casos quando realizada profilaxia sistematicamente.⁽⁴¹⁾ A anticoagulação profilática demonstrou impedir a doença grave e a morte de pacientes hospitalizados com COVID-19, sugerindo que a coagulação desempenha um papel importante na fisiopatologia do SARS-CoV-2.⁽¹⁵⁾

Diante do risco de TEV e da sua gravidade, alguns estudos durante a pandemia chegaram a sugerir o uso de dose intermediária ou terapêutica para pacientes com COVID-19.^(32,42,88)

O Painel de Diretrizes de Tratamento COVID-19 americano também indicou o uso da anticoagulação em dose terapêutica e relatava redução da mortalidade e a menor necessidade de suporte de órgãos em pacientes de nível de enfermaria sem aumentar significativamente o risco de sangramento.⁽⁸⁹⁾

O uso da heparina de baixo peso molecular (HBPM) em dose terapêutica resultou em menor mortalidade nos pacientes com coagulopatia induzida por sepse, menor mortalidade nos pacientes com dímero-D elevado mas não houve benefício global para os pacientes com doses e terapêuticas de HBPM.⁽⁸⁵⁾

Não houve diferença significativa na mortalidade nos estudos entre pacientes hospitalizados (na enfermaria ou na UTI) com COVID-19 que receberam um anticoagulante com dose terapêutica ou intermediária e aqueles que receberam uma dose profilática. Em pacientes com COVID-19 moderado, os

eventos tromboembólicos foram menos comuns na dose terapêutica ou intermediária, mas os eventos hemorrágicos foram significativamente maiores. A incidência de eventos tromboembólicos e hemorrágicos não foi estatisticamente significativa no grupo de pacientes com COVID-19 grave nos ensaios clínicos randomizados. Portanto, recomenda-se a dose profilática de anticoagulantes para ambos os grupos.⁽⁹⁰⁾

Assim, o aumento da dose de anticoagulantes em pacientes com COVID-19 não foi justificado e a profilaxia rigorosa para TEV entre pacientes graves permaneceu a mesma independente do diagnóstico ou não de COVID-19.
(32,42,88,90)

Com as doses estabelecidas para o uso de anticoagulantes profiláticos para os pacientes internados, iniciou-se a discussão sobre o tempo de tratamento, uma vez que mesmo após a recuperação, os pacientes ainda apresentavam um risco mais alto de TVP em comparação aos pacientes não infectados da população geral, o que sugere que pacientes tenham sido infectados por COVID-19 aparentam necessitar de profilaxia por um período estendido.⁽⁷⁵⁾ Já Ramacciotti *et al.* em um estudo multicêntrico e randomizado avaliou o uso de rivaroxabana em dose profilática por 35 dias após alta hospitalar, demonstrou melhora nos desfechos clínicos em comparação com nenhuma tromboprofilaxia prolongada.⁽⁹¹⁾

O quadro de imunotrombose da COVID-19 está associado a diversas frentes, entre elas as plaquetas. Estas ao se tornarem hipereativadas pela infecção também irão desempenhar um papel como mediadores da resposta imune e inflamação, podem desenvolver imunotrombose e coagulopatia.⁽⁹²⁾ Assim,

o uso da aspirina, como monoterapia ou associada à anticoagulação, foi uma das opções testada com o objetivo de intervir nos processos de imunotrombose. Contudo, estudos com pacientes com COVID-19 não mostram benefício com a combinação de agentes antiplaquetários.^(64,93) Portanto, sendo necessário avaliar as provas de ativação plaquetária no COVID-19.⁽³⁶⁾

A resposta imune exacerbada do hospedeiro, juntamente com a tempestade de citocinas e a linfocitopenia, seguidas pela SDRA, ainda são problemas relevantes que afetam a gravidade da COVID-19. A modulação da resposta imune e da inflamação pode ser considerada crucial para definir seu prognóstico. Além do uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários outros medicamentos foram apontados para o seu tratamento como glicocorticóide e inibidores seletivos de interleucinas com resultados promissores. Porém mais estudos são necessários para compreender melhor a resposta imune e a imunopatogênese que ocorrem durante a infecção por COVID-19. Além disso, à luz dos estudos relatados, muitas pessoas que contraíram a COVID-19, também, após a recuperação, precisam ser consideradas como pacientes frágeis, especialmente, aqueles que apresentaram quadros mais graves.⁽⁹⁴⁾

Dentre as limitações do nosso trabalho podemos citar o seu desenho transversal que possui um viés, uma vez que durante o período avaliado houve mudanças do manejo clínico e dos limiares para a solicitação de USDC e exames laboratoriais durante a hospitalização. Também não incluímos pacientes COVID-19-positivos que não tinham sido submetidos a estudos de imagem, portanto, não sabemos a verdadeira incidência de TEV em todos os pacientes com COVID-19.

Precisamos também citar o fato do tamanho de nossa amostra e que diferentes aspectos clínicos dos pacientes deixaram de ser analisados, como presença de comorbidades prévias, tempo de internação e outras complicações decorrentes de SARS-CoV-2 que não as de origem trombóticas. Tais aspectos podem ter gerado vieses, já que a causa final do óbito pode não estar diretamente ligada ao evento tromboembólico; uma vez que as análises patológicas revelam que as causas de morte relacionadas à infecção pela COVID-19 devem-se principalmente a danos pulmonares graves e falência sistêmica secundária de múltiplos órgãos.^(77–79)

Além disso, este estudo avaliou apenas pacientes internados na UTI, onde há uma maior dificuldade em avaliar TVP em pacientes em ventilação mecânica, e foi realizado em um único hospital, o que limita a extrapolação de nossos resultados, devendo ser validado com novos estudos.

Estudos adicionais ainda são necessários para elucidar todos os fatores na imunotrombose do COVID-19 e , assim, inferir possíveis melhoras terapêuticas e de profilaxia. A identificação dos processos fisiopatológicos envolvidos na trombose é essencial para estabelecer melhores opções profiláticas e terapêuticas, para assim reduzir a mortalidade e promover a prevenção de eventos trombóticos e tratamento adequado.

5- CONCLUSÃO

Com base nos resultados, concluiu-se que houve aumento da mortalidade nos pacientes internados nas UTIs por COVID-19 que apresentaram TVP e que há uma relação entre os valores do dímero D e a mortalidade em pacientes sem TVP. Tais achados sugerem que o estado pró-trombótico presente no SARS-CoV-2 decorrente da resposta imunológica, pode refletir a gravidade e prognóstico no COVID-19.

Os dados apresentados podem auxiliar no desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento da doença, bem como, protocolos de diagnóstico e tratamentos precoces.

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395:565–74.
2. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malaios J Pathol*. 2020;42:3–11.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:727–33.
4. WHO. Origin of SARS-Cov-2 [Internet]. 2020 [citado 29 de junho de 2024]. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/332197/WHO-2019-nCoV-FAQ-Virus_origin-2020.1-eng.pdf.
5. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [citado 29 de novembro de 2023]. Disponível em: www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020
6. Cavalcante JR, Cardoso-Dos-Santos AC, Bremm JM, Lobo A de P, Macário EM, Oliveira WK de, et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29:e2020376.
7. Murphy FA, Fauquet CM, Bishop DH, Ghabrial SA, Jarvis AW, Martelli GP, et al., organizadores. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses*. Vol. 10. Amsterdam: Elsevier; 2012.
8. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res*. 2011;81:85–164.

9. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:1814–20.
10. Campos MR, De Andrade Schramm JM, Emmerick ICM, Rodrigues JM, De Avelar FG, Pimentel TG. Burden of disease from COVID-19 and its acute and chronic complications: Reflections on measurement (DALYs) and prospects for the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica*. 2020;36.
11. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Vol. 19, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2021. p. 141–54.
12. Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H, Taherpour N, Rahimi S, Izadi N, et al. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med* [Internet]. 2020;8:e41. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32259130>
13. Heymann DL et al. TLV 395, I 10224, 542 545, Banerjee A, Peterson S, Dalglish SL, Ameratunga S, Balabanova D, et al. COVID-19: what is next for public health? Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 605–58.
14. Drosten C, Günther S, Preiser W, Werf S van der, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome [Internet]. Vol. 10, *National Influenza Center*. 2003. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/80/BLAST/.
15. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. Vol. 20, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2022. p. 270–84.
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323:1061–9.

17. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395:507–13.
18. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Vol. 26, *Nature Medicine*. Nature Research; 2020. p. 1017–32.
19. Soya M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020;39:2085–94.
20. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180:934–43.
21. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Vol. 23, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Nature Research; 2022. p. 3–20.
22. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:2255–73.
23. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021;191:4–17.
24. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020;198:867–77.
25. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420–2.

26. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417:822–8.
27. Glowacka I, Bertram S, Herzog P, Pfefferle S, Steffen I, Muench MO, et al. Differential Downregulation of ACE2 by the Spike Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Human Coronavirus NL63. *J Virol*. 2010;84:1198–205.
28. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;81:e16–25.
29. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87:E1-9.
30. He S, Blombäck M, Wallén H. COVID-19: Not a thrombotic disease but a thromboinflammatory disease. *Ups J Med Sci*. 2024;129.
31. Rossi FH. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Bras*. 2020;19:1–5.
32. Huang S, Perry A, Sanchez Parra C, Gonzalez Torriente A, Ghumman H, Charkowick S, et al. Incidence of Thrombosis in COVID-19 Patients Compared to Non-COVID-19 Sepsis Patients in the Intensive Care Unit. *J Clin Med*. 2024;13:2974.
33. Pasrija R, Naime M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107225.
34. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10:102–8.
35. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. 2020.

36. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e575–82.
37. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118:1340–7.
38. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46:763–71.
39. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID- 19: A systematic review and meta- analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4:1178–91.
40. Porfidia A, Valeriani E, Pola R, Porreca E, Rutjes AWS, Di Nisio M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2020;196:67–74.
41. Zhang C, Shen L, Le KJ, Pan MM, Kong LC, Gu ZC, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7.
42. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–7.
43. 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.
44. Lapébie FX, Minville V, Ribes A, Combis B, Thery A, Geeraerts T, et al. Systematic Screening for Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Inpatients With COVID-19: Impact on the Incidence of Venous Thromboembolism. *Front Med*

(Lausanne) [Internet]. 2020 [citado 11 de setembro de 2021];7:624808. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33521028>

45. Gibson CD, Colvin MO, Park MJ, Lai Q, Lin J, Negassa A, et al. Prevalence and Predictors of Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Medical Patients Who Underwent Diagnostic Duplex Ultrasonography. *J Intensive Care Med.* 2020;35:1062–6.
46. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, Men S, Pendleton RC, Kraiss LW, et al. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest.* 2015;148:1224–30.
47. Tini G, Moriconi A, Ministrini S, Zullo V, Venanzi E, Mondovecchio G, et al. Ultrasound screening for asymptomatic deep vein thrombosis in critically ill patients: a pilot trial. *Intern Emerg Med.* 2022;17:2269–77.
48. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA.* 1995;274:335–7.
49. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care.* 2015;19:287.
50. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136:489–500.
51. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020;324:799.
52. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14.

53. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID- 19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18:1995–2002.
54. Thondapu V, Montes D, Rosovsky R, Dua A, McDermott S, Lu MT, et al. Venous thrombosis, thromboembolism, biomarkers of inflammation, and coagulation in coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9:835-844.e4.
55. Chi G, Lee JJ, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Memar Montazerin S, et al. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9.
56. Trimaille A, Curtiaud A, Marchandot B, Matsushita K, Sato C, Leonard-Lorant I, et al. Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-19 infection. *Thromb Res*. 2020;193:166–9.
57. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, et al. Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients With Severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*. 2020;142:181–3.
58. 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.
59. Kapoor S, Chand S, Dieiev V, Fazzari M, Tanner T, Lewandowski DC, et al. Thromboembolic Events and Role of Point of Care Ultrasound in Hospitalized Covid-19 Patients Needing Intensive Care Unit Admission. *J Intensive Care Med*. 2021;36:1483–90.
60. Pereira de Godoy JM, Russeff GJ da S, Costa CH, Sato DY, Silva DFDF, Guerreiro Godoy M de F, et al. Mortality of Patients Infected by COVID-19 with and without Deep-Vein Thrombosis. *Medicines (Basel)*. 2021;8.

61. Pereira de Godoy JM, Russeff GJ da S, Cunha CH, Sato DY, Silva DFDF, Godoy HJP de, 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.
62. 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.
63. 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.
64. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158:1143–63.
65. Galien S, Hultström M, Lipcsey M, Stattin K, Frithiof R, Rosén J, et al. Point of care ultrasound screening for deep vein thrombosis in critically ill COVID-19 patients, an observational study. *Thromb J*. 2021;19.
66. Dua A, Thondapu V, Rosovsky R, Hunt D, Latz C, Waller HD, et al. Deep vein thrombosis protocol optimization to minimize healthcare worker exposure in coronavirus disease-2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9:299–306.
67. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: Multidisciplinary recommendations from the society of radiologists in ultrasound consensus conference. *Circulation*. 2018;137:1505–15.

68. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1421–4.
69. Longchamp G, Manzocchi-Besson S, Longchamp A, Righini M, Robert-Ebadi H, Blondon M. Proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2021;19.
70. Pereira de Godoy JM, Da Silva Russeff GJ, Hungaro Cunha C, Yuri Sato D, Francini Del Frari Silva D, Guerreiro Godoy M de F. Mortality and Change in the Prevalence of Deep Vein Thrombosis Associated With SARS-CoV-2 P.1 Variant. *Cureus.* 2022;14:e26668.
71. Avruscio G, Camporese G, Campello E, Bernardi E, Persona P, Passarella C, et al. COVID-19 and Venous Thromboembolism in Intensive Care or Medical Ward. *Clin Transl Sci.* 2020;13:1108–14.
72. Goldhaber SZ, Piazza G. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis. Em: Braunwald E, organizador. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 12th ed Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1635–55.
73. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol.* 2019;4:163–73.
74. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20:248–62.
75. 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.
76. Søgaaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth–Puhó E, Sørensen HT. 30-Year Mortality After Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2014;130:829–36.

77. Hooper JE, Padera RF, Dolhnikoff M, da Silva LFF, Duarte-Neto AN, Kapp ME, et al. A Postmortem Portrait of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: A Large Multi-institutional Autopsy Survey Study. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145:529–35.
78. Romanova ES, Vasilyev V V, Startseva G, Karev V, Rybakova MG, Platonov PG. Cause of death based on systematic post-mortem studies in patients with positive SARS-CoV-2 tissue PCR during the COVID-19 pandemic. *J Intern Med.* 2021;290:655–65.
79. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Correction to: Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med.* 2020;134:1977–1977.
80. 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.
81. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, Toledano-Macías M, Toledo-Samaniego N, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res.* 2020;192:23–6.
82. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395:1054–62.
83. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res.* 2020;195:219–25.
84. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135:2033–40.

85. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127.
86. Grobbelaar LM, Kruger A, Venter C, Burger EM, Laubscher GJ, Maponga TG, et al. Relative Hypercoagulopathy of the SARS-CoV-2 Beta and Delta Variants when Compared to the Less Severe Omicron Variants Is Related to TEG Parameters, the Extent of Fibrin Amyloid Microclots, and the Severity of Clinical Illness. *Semin Thromb Hemost*. 2022;48:858–68.
87. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest*. 2008;133:381S-453S.
88. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397:2253–63.
89. National Institutes of Health. Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2022 [citado 30 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
90. Lee HJ, Jang HJ, Choi WI, Joh J, Kim J, Park J, et al. Comparison of safety and efficacy between therapeutic or intermediate versus prophylactic anticoagulation for thrombosis in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Acute and Critical Care*. 2023;38:160–71.
91. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2022;399:50–9.

92. Rossouw TM, Pretorius E, Wool GD. Editorial: The immunological role of platelet activation in the pathophysiology of COVID-19. *Front Immunol.* 2023;14.
93. 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.
94. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine Storm in COVID-19: “When You Come Out of the Storm, You Won’t Be the Same Person Who Walked in”. *Front Immunol.* 2020;11.

ANEXO 1- Aprovação pelo Comitê de 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 4826094

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa CAAE 47741321.3.0000.5415 sob a responsabilidade de José Maria Pereira de Godoy com o título "Mortalidade nos pacientes Covid positivo com e sem trombose venosa profunda" está de acordo com a resolução do CNS 466/12 e foi aprovado por esse Comitê na Plataforma Brasil em 05/07/2021. 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-Coordenador do CEP-FAMERP

Documento emitido no dia 6 de maio de 2024.

Código de validação: 0C53-34CE-F712-4A2B-8DF2

A autenticidade deste documento pode ser verificada na página da FAMERP

<http://certdec.famerp.br/Valida.aspx>