



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO
ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA

**COVID-19: INCIDÊNCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS
DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM TROMBOEMBOLISMO VENOSO.
UMA EXPERIÊNCIA DE TRÊS CENTROS DE ASSISTÊNCIA TERCIÁRIA
NUMA CIDADE CAPITAL DA AMAZÔNIA ORIENTAL.**

Belém - Pará

2022

ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO
ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA

**COVID-19: INCIDÊNCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM TROMBOEMBOLISMO VENOSO. UMA
EXPERIÊNCIA DE TRÊS CENTROS DE ASSISTÊNCIA TERCIÁRIA NUMA
CIDADE CAPITAL DA AMAZÔNIA ORIENTAL.**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau
em Medicina pela Universidade
Federal do Pará.**

**Orientador: Prof. Ms. Paulo Martins
Toscano.**

**Coorientador: Prof. Ms. Luiz Felipe
Bittencourt.**

Belém-Pará

2022

ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO
ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA

**COVID-19: INCIDÊNCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM TROMBOEMBOLISMO VENOSO. UMA
EXPERIÊNCIA DE TRÊS CENTROS DE ASSISTÊNCIA TERCIÁRIA NUMA
CIDADE CAPITAL DA AMAZÔNIA ORIENTAL.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina
pela Universidade Federal do Pará.

Banca examinadora:

Orientador Prof. Me. Paulo Martins Toscano/UFPa

Prof. Me. Salim Abdon Haber Jeha Neto/UFPa

Prof. Dr. Cleonardo Augusto da Silva/UFPa

Aprovado em: ____/____/____

Conceito: _____

À Deus pela preciosa oportunidade. Ao meu pai, que com lágrimas, suor e misericórdia de Deus me deu oportunidades que não teve. A conclusão deste curso é um triunfo mais seu do que meu, pai. À minha mãe, que com uma energia assustadora se doou (e se doa) para amenizar o meu dia, sempre trazendo a paz e conforto. Ao meu irmão, que 1,6 anos mais velho, me inspirando, sempre venceu primeiro, me mostrando o modelo. Você é um cara incrível. À minha parceira de TCC e amiga, Ester, um exemplo. Espero que sua garra, perspectivas, seus ensinamentos e sua amizade me acompanhem até o fim dos meus dias. Por fim, agradeço novamente à Deus e peço que siga aumentando em mim, primeiro o amor ao próximo, e depois o amor à ciência médica.

Adson Negidio.

À Deus por ter me trazido até aqui. Ao meu querido pai sempre presente e disposto a dar o suor necessário para me proporcionar o melhor que pode. À minha amada mãe por acreditar em mim e tornar o fardo dessa jornada mais leve. Aos meus irmãos, Sarah e Jessé, pelo apoio constante. Às minhas tias que me proporcionaram direta e indiretamente auxílio em momentos de adversidade. Ao meu parceiro de TCC e amigo, Kevin, sem você esse trabalho não existiria.

Ester Silva.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Ms. Paulo Toscano e ao Prof. Ms. Luiz Felipe Bittencourt pelo valioso auxílio na orientação deste trabalho;

Ao Prof. Dr. Rodrigo Maneschy por auxiliar na coleta de dados na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, sempre muito solícito;

Ao Ms. Tiago Vieira pela orientação e execução do tratamento estatístico dos dados obtidos e pelas sugestões sempre pertinentes;

Ao Sr. Edinaldo e a Sra. Rosi do Setor de Prontuários do Hospital Universitário João de Barros Barreto e Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, respectivamente, pela colaboração;

A todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho.

*Porque a sabedoria serve de
defesa, como de defesa serve o
dinheiro; mas a excelência da
sabedoria é que ela preserva a
vida de quem a possui.*

Eclesiastes 7:12

RESUMO

Introdução: A pandemia da COVID-19 se apresenta, até o momento, como o maior desafio sanitário deste século. A fisiopatologia central implica em uma doença respiratória infecciosa causada pelo SARS-CoV-2 capaz de provocar complicações cardiovasculares nos casos mais graves, incluindo o tromboembolismo. **Objetivo:** Este trabalho visa caracterizar o perfil clínico e laboratorial de pacientes internados com trombose/tromboembolismo pulmonar documentados durante a infecção por COVID-19. **Métodos:** Foram revisados prontuários de pacientes hospitalizados em três centros médicos de assistência terciária da capital do Pará, Brasil, com trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar diagnosticados por imagem. Dados epidemiológicos, de comorbidades e laboratoriais relevantes foram analisados. **Resultados:** A incidência de tromboembolismo venoso foi de 1,3%, variando de 0,6% a 2,25% nos diferentes centros. Os valores médios de idade, proteína C-reativa, dímero-D, índice de massa corporal e tempo de internação foram, respectivamente, 46,35 anos, 143,23 mg/l, 4,12 µg/ml, 27,65 kg/m² e 50,18 dias. Não foram encontradas correlações significativas (p-valor <0,05) entre nenhuma das variáveis estudadas e a presença de trombose ou tromboembolismo pulmonar. **Conclusão:** Parece não haver relação entre a presença de tromboembolismo venoso e a presença de algumas comorbidade endócrino-metabólicas prevalentes ou padrões laboratoriais na infecção pela COVID-19. Fatores de risco individuais podem influenciar significativamente no risco trombótico e tromboembólico. Limitações importantes nos dados incluindo a possibilidade de subdiagnóstico e preenchimento incompleto de prontuários podem confundir os resultados. Alguns serviços públicos de referência em saúde necessitam de mais apoio infraestrutural. Mais estudos devem ser realizados envolvendo dados mais precisos.

Descritores: Biomarcadores, Comorbidade, COVID-19, Tromboembolismo Pulmonar, Trombose Venosa Profunda.

ABSTRACT

Background: The pandemic of COVID-19 presents itself, to date, as the greatest health challenge of this century. Central physiopathology involves an infectious respiratory disease caused by SARS-CoV-2 capable of causing cardiovascular complications in the most severe cases, including thromboembolism. **Objective:** This study aims to characterize the clinical and laboratory profile of hospitalized patients with documented thrombosis/pulmonary thromboembolism during COVID-19 infection.

Methods: Medical records of patients hospitalized in three tertiary care medical centers in the capital city of Pará, Brazil, with deep vein thrombosis or pulmonary thromboembolism diagnosed by imaging were reviewed. Relevant epidemiological, comorbidities, and laboratory data were analyzed. **Results:** The incidence of venous thromboembolism was 1.3%, ranging from 0.6% to 2.25% in the different centers.

Mean values for age, C-reactive protein, D-dimer, body mass index, and length of stay were 46.35 years, 143.23 mg/l, 4.12 µg/ml, 27.65 kg/m², and 50.18 days, respectively.

No significant correlations (p-value <0.05) were found between any of the variables studied and the presence of thrombosis or pulmonary thromboembolism. **Conclusion:**

There seems to be no relationship between the presence of venous thromboembolism and the presence of some prevalent endocrine-metabolic comorbidities or laboratory patterns in COVID-19 infection. Individual risk factors may significantly influence the thrombotic and thromboembolic risk. Important limitations in data including the possibility of underdiagnosis and incomplete completion of medical records may confound the results. Some public health referral services need more infrastructural support. More studies should be conducted involving more accurate data.

Key-words: Biomarkers, Comorbidity, COVID-19, Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Thromboembolism.

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 1 - Quantidade de Pacientes por Hospital..... | 44 |
| Gráfico 2 - Quantidade de Pacientes por Hospital e Tipo de Tromboembolismo..... | 45 |
| Gráfico 3 - Quantidade de Pacientes por Sexo..... | 45 |
| Gráfico 4 - boxplot da Idade dos Pacientes por Sexo..... | 46 |
| Gráfico 5 - Boxplot do Nível de Dímero-D Máximo dos Pacientes por Tipo de Tromboembolismo | 47 |
| Gráfico 6 - Boxplot do Nível de PCR dos Pacientes por Tipo de Tromboembolismo | 48 |
| Gráfico 7 - Boxplot do Índice de Massa Corporal dos Pacientes por Tipo de Tromboembolismo | 49 |
| Gráfico 8 - Boxplot dos dias de internação dos Pacientes por Tipo de Tromboembolismo | 50 |
| Gráfico 9 - Quantidade de Pacientes pela presença de diabetes mellitus. | 51 |
| Gráfico 10 - Quantidade de Pacientes pela presença de hipertensão arterial sistêmica. | 51 |
| Gráfico 11 - Gráfico de dispersão entre os níveis de Dímero-D e os níveis da PCR..... | 52 |
| Gráfico 12 - Gráfico de dispersão entre os níveis de Dímero-D e o IMC dos pacientes. | 53 |
| Gráfico 13 - Gráfico de dispersão entre os níveis da PCR e o IMC dos pacientes. | 54 |
| Gráfico 14 - Gráfico de dispersão entre os níveis de Dímero-D e os dias de internação. | 55 |
| Gráfico 15 - Gráfico de dispersão entre os níveis de Dímero-D e os dias de internação em UTI..... | 56 |
| Gráfico 16 - Gráfico de dispersão entre os níveis de PCR e os dias de internação... .. | 57 |
| Gráfico 17 - Gráfico de dispersão entre os níveis de PCR e os dias de internação em UTI..... | 58 |
| Gráfico 18 - Óbito dos pacientes em relação ao TEV | 58 |
| Gráfico 19 - Média e mediana dos níveis de Dímero-D por desfecho de alta ou óbito..... | 59 |
| Gráfico 20 - Média e mediana dos níveis de PCR por desfecho de alta ou óbito | 60 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Medidas estatísticas da Idade dos pacientes por sexo..... | 46 |
| Tabela 2 - Medidas estatísticas do Nível de Dímero-D dos pacientes por Tipo de Tromboembolismo | 47 |
| Tabela 3 - Medidas estatísticas do Nível de PCR dos pacientes por Tipo de Tromboembolismo | 48 |
| Tabela 4 - Medidas estatísticas do Índice de Massa Corporal dos pacientes por Tipo de Tromboembolismo | 49 |
| Tabela 5 - Medidas estatísticas dos Dias de Internação dos pacientes por Tipo de Tromboembolismo | 50 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Sintomas da COVID-19 conforme gravidade/percentagem de todos os casos..... | 17 |
| Figura 2 - Fases de evolução da COVID-19..... | 18 |
| Figura 3 - Carga viral SARS-CoV-2 na evolução da COVID-19 | 19 |
| Figura 4 - Partícula viral do SARS-CoV-2..... | 20 |
| Figura 5 - Um resumo da ação das enzimas envolvidas no SRAA..... | 21 |
| Figura 6 - Infecção de pulmões pelo SARS-coV-2 levando à tempestade citocina resultando em falência de vários órgãos. | 25 |
| Figura 7 - Fisiopatologia da coagulopatia associada a COVID-19..... | 27 |
| Figura 8 - Complicações tromboembólicas da COVID-19 | 29 |

LISTA DE ABREVIATURAS

Ang-1 - Angiotensina

Ang-2 - Angiotensina II

AP - Aminopeptidases

APC - Apresentadora de Antígeno

AT1 - Receptor de angiotensina II tipo 1

CoV - Coronavírus

ET - Evento trombótico e tromboembólico

FGF - Fator de Crescimento de Fibroblastos

GAME - Gerência de Arquivo Médico

IFN- γ - Interferon-gama

MAPKs - Proteínas Quinases Ativadas por Mitógenos

MAS - Receptor Mas

MCP-1 - Proteína Quimioatraente de Monócitos-1

M-CSF - Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos

MMII - Membros Inferiores

NETs - Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos

NK - Células Natural-Killer

PDGF - Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

SRAS - Setor de Regulação Assistencial

TCUD - Termos de Consentimento de Uso de Banco de Dados

TEP - Tromboembolia pulmonar

TEV - Tromboembolismo Venoso

USGD - Ultrassonografia Doppler

VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular

LISTA DE SIGLAS

APTC - Angiografia Pulmonar por Tomografia Computadorizada
CAC - Coagulação Associada à COVID-19
CEP - Comitês de Ética em Pesquisa
DD - Dímero-D
DM - Diabetes mellitus
ECA1 - Enzima Conversora de Angiotensina
ECA2 - Enzima Conversora de Angiotensina-2
FSCMPa - Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
FT - Fator Tecidual
FVW - Fator de Von Willebrand
MIP-1 α - Proteínas de Macrófagos Inflamatórios - 1 α
MIP-1 β - Proteínas de Macrófagos Inflamatórios - 1 β
NF- κ B - Fator Nuclear - kappaB
HAS - Hipertensão arterial sistêmica
HNSG - Hospital Nossa Senhora de Guadalupe
HUIBB - Hospital Universitário João de Barros Barreto
ICS - Instituto de Ciências da Saúde
ILC - Célula Linfóide Inata
IMC - Índice de massa corpórea
OMS - Organização Mundial da Saúde
PCR - Proteína C-reativa
RT-PCR - Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa
SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SRAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave
TC - Tomografia Computadorizada
TVP - Trombose venosa profunda
UFPA - Universidade Federal do Pará
UTI - Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

| | | |
|--------------|------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 | OBJETIVO GERAL..... | 15 |
| 1.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 16 |
| 2 | REVISÃO DA LITERATURA | 16 |
| 2.1 | ASPECTOS GERAIS DA COVID-19..... | 16 |
| 2.1.1 | Sinais e Sintomas | 17 |
| 2.1.2 | Fases da Doença | 18 |
| 2.2 | FISIOPATOLOGIA E MECANISMO DE TROMBOEMBOLISMO NA COVID-19..... | 19 |
| 2.2.1 | SRAA, ECA-2 e SARS-CoV-2 | 20 |
| 2.2.2 | Resposta Imune Disfuncional | 23 |
| 2.2.3 | Trombose e Tromboembolismo Pulmonar | 26 |
| 2.3 | FATORES DE RISCO..... | 30 |
| 2.3.1 | Diabetes Mellitus | 30 |
| 2.3.2 | Obesidade | 32 |
| 2.3.3 | Hipertensão Arterial Sistêmica | 33 |
| 2.3.4 | Idade | 34 |
| 2.3.5 | Sexo | 35 |
| 2.4 | EXAMES COMPLEMENTARES..... | 36 |
| 2.4.1 | Angiografia Pulmonar por Tomografia Computadorizada | 36 |
| 2.4.2 | USG Doppler de MMII | 38 |
| 2.4.3 | Dímero-D | 39 |
| 2.4.4 | Proteína C-reativa | 40 |
| 3 | CASUÍSTICA / MATERIAL E MÉTODOS | 42 |
| 3.1 | TIPO DE PESQUISA..... | 42 |
| 3.2 | AMOSTRA..... | 42 |
| 3.3 | COLETA DE DADOS..... | 42 |
| 3.4 | ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 43 |
| 4 | RESULTADOS | 44 |
| 5 | DISCUSSÃO | 60 |
| 6 | CONCLUSÃO | 66 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| REFERÊNCIAS | 67 |
| APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO DE USO DE BANCO DE DADOS DA FSCMP (TCUD) | 100 |
| APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO DE USO DE BANCO DE DADOS DO HJBB (TCUD) | 102 |
| APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO DE USO DE BANCO DE DADOS DA HNSG (TCUD) | 104 |
| ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO ICS/UFPA..... | 106 |
| ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO HJBB..... | 110 |
| ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DA FSCMPa..... | 115 |

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, surgiu em Wuhan, Hubei, China, uma pneumonia de origem desconhecida que culminaria na mais grave crise sanitária global deste século. A “Doença por Coronavírus 2019” (COVID-19) causada pela nova síndrome respiratória aguda grave por coronavírus-2 (SARS-CoV-2) tornou-se rapidamente pandêmica, com mortalidade substancial (LAX *et al.*, 2020). Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), envolvendo mais de 100 países em todo o mundo em apenas cinco meses, e a prevalência de casos e mortes segue aumentando. (GAŞECKA *et al.*, 2021). Estima-se que até fevereiro de 2022 mais de 170 países tenham sido afetados, com mais de 430 milhões de casos confirmados e 5,92 milhões de mortes (AL-AWWAL *et al.*, 2022).

Embora a COVID-19 se manifeste clinicamente semelhante a um resfriado comum e menos frequentemente a uma pneumonia atípica associada a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), seu espectro clínico de afecção compreende diversos órgãos e sistemas (HEMMER *et al.*, 2020). Casos de progressão para formas críticas da doença e a evolução para óbito estão na maioria das vezes associados a um estado de hipercoagulabilidade resultante do desequilíbrio envolvendo a coagulação e a inflamação (COLLING; KANTHI, 2020). Tal desregulação pode estar diretamente associada a elevada incidência de eventos trombóticos e tromboembólicos (ETs) observada especialmente em casos críticos, e mesmo quando do uso de trombotprofilaxia farmacológica (MANOLIS *et al.*, 2021; NÄGELE *et al.*, 2020; ALI; SPINLER, 2020; LLITJOS *et al.*, 2020).

O acúmulo de evidências aponta para um importante papel da disfunção endotelial na patogênese da COVID-19 grave/crítica (NÄGELE *et al.*, 2020; IBA; CONNORS; LEVY, 2020). Atualmente é proposta a ocorrência de uma hiperativação das células endoteliais provocadas por um intenso estado inflamatório e pró-trombótico que implica na formação de microangiopatia trombótica inicialmente na vasculatura pulmonar (provocando SRAG) mas também sistêmica (provocando falência de múltiplos órgãos) e morte (ORTEGA-PAZ *et al.*, 2021).

Determinadas agressões crônicas e de alta prevalência na população podem atuar em coadjuvância na gênese da disfunção endotelial, favorecendo aumento da gravidade, com SRAG, falência multiorgânica e morte por COVID-19 (GU *et al.*, 2021; LAX *et al.*, 2020; SARDU *et al.*, 2020; AZEVEDO *et al.*, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2020; MEHTA *et al.*, 2020). Hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguida de

obesidade e diabetes mellitus (DM) são as comorbidades mais comuns (ZHOU *et al.*, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2020).

O estado inflamatório e pró-trombótico destes pacientes pode ser identificado e mensurado por meio de biomarcadores como dímero-D (DD) e proteína C-reativa (PCR). A hipercoagulabilidade observada nas formas graves da COVID-19 implica em aumento dos níveis de DD, como um reflexo da fibrinólise (LODIGIANI *et al.*, 2020). Apesar de considerado um preditor não tão útil, o DD elevado pode sugerir a presença de trombose venosa profunda (TVP), bem como tromboembolismo pulmonar (TEP); os eventos envolvendo tromboes mais frequentes em pacientes com COVID-19 (LODIGIANI *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2020; KLOK *et al.*, 2020; YU *et al.*, 2020; GONZALEZ-FAJARDO *et al.*, 2021).

Além dos níveis de DD, outra forma eficiente de verificação da inflamação intravascular ocorre através da quantificação da PCR. Como uma proteína de fase aguda da inflamação, a PCR é bem documentada nos ETs e parece haver associação de seus altos níveis com a mortalidade na COVID-19 (BIKDELI *et al.*, 2020).

Até o momento, são escassos estudos que descrevam e discutam as diversas nuances das condições médicas associadas à presença de complicações tromboembólicas no contexto da Amazônia brasileira oriental em pacientes internados com COVID-19. Além disso, diferentemente de outras populações brasileiras, a população amazônica fundamenta-se em elementos culturais e sociais associadas a maior prevalência de comorbidades, aumentando assim a suscetibilidade à gravidade da COVID-19 (BRASIL¹, 2019; BRASIL², 2019). Nesse sentido, faz-se evidente a necessidade de estudos envolvendo casos associados às complicações tromboembólicas e sua relação com doenças crônicas de fundo endocrinometabólico prevalentes nesta população.

1.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar o perfil clínico e laboratorial de pacientes internados com COVID-19 que apresentaram eventos tromboembólicos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP), no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) e no Hospital Nossa Senhora de Guadalupe (HNSG).

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a incidência de tromboembolismo venoso;
- Verificar os níveis de DD, níveis da PCR, índice de massa corpórea (IMC), dias de internação, desfecho de morte, presença de diabetes mellitus (DM) e/ou

hipertensão arterial sistêmica (HAS) nos pacientes internados com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos durante seu período de internação;

- Verificar a correlação do DD e os níveis da PCR nos pacientes com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos;
- Verificar a correlação entre os níveis de DD e os níveis da PCR dos pacientes com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos com o IMC;
- Verificar a correlação entre os níveis de DD e os níveis da PCR dos pacientes com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos com os dias de internação na enfermaria e UTI;
- Verificar a correlação entre os níveis de DD e os níveis da PCR dos pacientes com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos e o desfecho de alta ou óbito.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ASPECTOS GERAIS DA COVID-19

A infecção pelo SARS-CoV-2 afeta principalmente o sistema respiratório embora apresente significativa variabilidade clínica: desde uma síndrome gripal leve, a uma pneumonia viral associada à SRAG, disfunção de múltiplos órgãos e morte (MESTRE-GÓMEZ *et al.*, 2020). A taxa de letalidade da COVID-19 pode variar acentuadamente de acordo com a idade, variando de 0,3 mortes por 1.000 casos entre pacientes de 5 a 17 anos a 304,9 mortes por 1.000 casos entre pacientes com 85 anos ou mais (WIERSINGA *et al.*, 2020). A dinâmica de transmissão envolve principalmente o carreamento do vírus por meio de gotículas e aerossóis gerados na tosse e espirros de indivíduos sintomáticos, embora pacientes assintomáticos, no período de incubação (5 a 7 dias, em média) também possam ser contagiosos. A transmissão por meio de superfícies inanimadas (fômites) também pode ocorrer (SALIAN *et al.*, 2021).

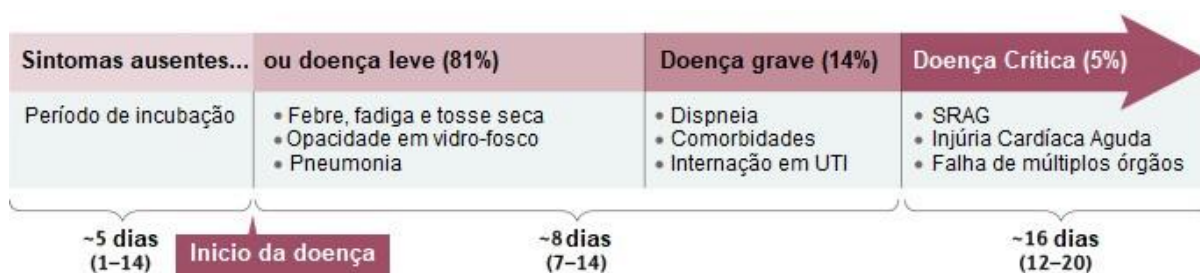
O diagnóstico é feito pela detecção do SARS-CoV-2 por meio de testes de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR), com falso-negativos presentes em até 20% a 67% dos casos, podendo ser usados para diagnosticar a infecção aguda. Além disso, testes sorológicos podem ser usados para detectar anticorpos produzidos em resposta à infecção ou vacinação, sendo indicado de 1 a 2 semanas após o início dos sintomas (PEELING *et al.*, 2022). Aproximadamente 5% dos pacientes em geral e 20% daqueles internados por COVID-19 apresentam sintomas graves e que requerem terapia intensiva; e mais de 75% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 requerem oxigênio suplementar. O tratamento envolve o manejo de suporte da insuficiência respiratória hipóxica aguda,

utilização de anti-inflamatórios, anticoagulantes, antivirais e outras classes de fármacos; além do concomitante manejo de complicações (WIERSINGA *et al.*, 2020).

2.1.1 Sinais e Sintomas

De modo geral, as apresentações de dados clínicos em pacientes com COVID-19 revelam doença leve e de rápida resolatividade na maioria dos pacientes previamente hígidos. Do total de casos, cerca de 81% são assintomáticos ou apresentam sintomas leves, 14% desenvolvem sintomas graves, 5% desenvolvem sintomas críticos, como choque séptico, insuficiência respiratória ou falência de múltiplos órgãos (e morte). A taxa geral de letalidade é cerca de 2,3% (Figura 1) (WU; MCGOOGAN, 2020).

Figura 1 - Sintomas da COVID-19 conforme gravidade/percentagem de todos os casos.



Legenda: Os sintomas típicos da doença COVID-19 são febre, tosse seca e fadiga e, em casos mais graves, dispneia. Muitas infecções, em particular em crianças e adultos jovens, são assintomáticas, enquanto idosos e/ou pessoas com comorbidades correm maior risco de doença grave, insuficiência respiratória e morte. O período de incubação é de ~ 5 dias, a doença grave geralmente se desenvolve ~ 8 dias após o início dos sintomas e a doença crítica e a morte ocorrem em ~ 16 dias. SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo; UTI, unidade de terapia intensiva.

Fonte: Adaptado de HU *et al.*, 2021.

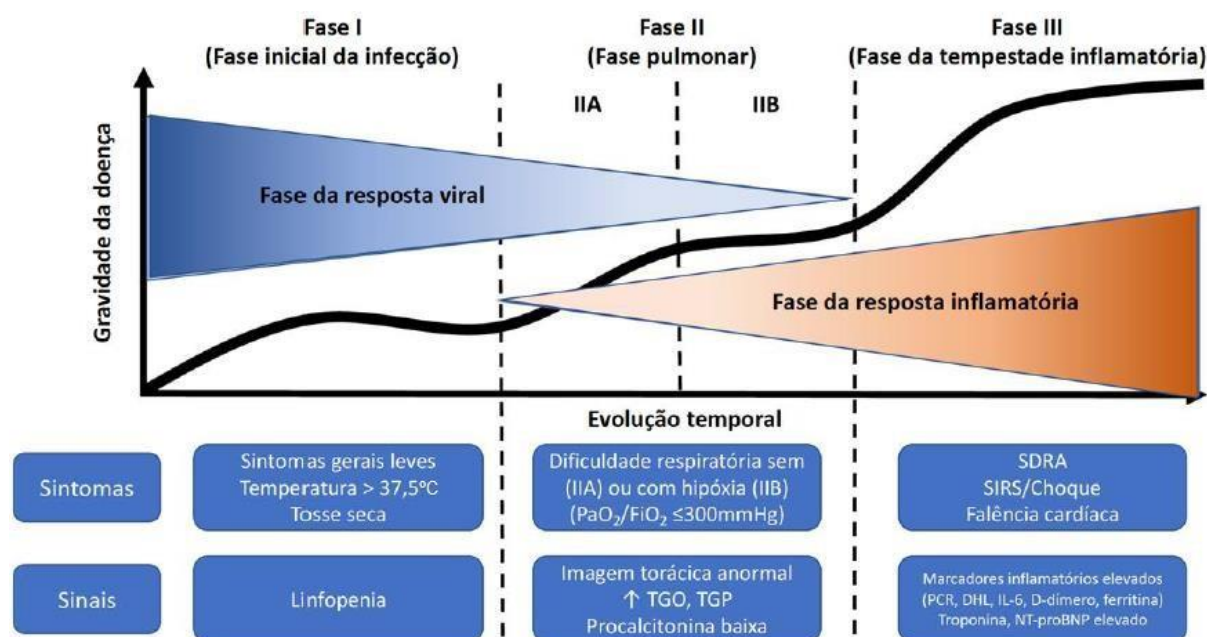
Tosse, dispnéia e febre são os sintomas mais frequentemente associados à COVID-19. Os sintomas costumam se instalar de forma gradual, com tosse não produtiva, febre, disgeusia e anosmia frequentemente apresentando-se como sintomas iniciais. Disgeusia e anosmia são especialmente comuns em casos leves (FANG *et al.*, 2021). Em um estudo retrospectivo realizado a partir dos dois primeiros meses após o primeiro caso, Gao *et al.* (2020) observaram o amplo espectro sintomatológico da COVID-19, a saber: febre (92%), tosse seca (53%), expectoração (31%), fadiga (28%), mialgia (22%), dispneia (14%) e diarreia (6%). Além disso, faringite, coriza, dispneia, cefaleia, queixas gastrointestinais, conjuntivite,

tromboembolismo arterial ou venoso, erupção cutânea, aumento de gânglios linfático, bem como apatia e sonolência são descritos. (GAO *et al.*, 2020).

2.1.2 Fases da Doença

A evolução clínica da COVID-19 pode ser dividida em três fases (figura 2): I) Infecção inicial (replicação viral) com presença de tosse, febre, diarreia, cefaleia, linfopenia, mas sem dispneia. II) Fase pulmonar com presença pneumonia viral, linfopenia e aumento de transaminases; sem hipóxia (IIA) ou com hipóxia (IIB); e III) Hiperinflamação com manifestações extra-pulmonares causadas pela resposta inflamatória intensa. A infecção pode ser assintomática e evoluir para qualquer um dos estágios seguintes, de modo que nem todos os pacientes passam pelas três fases (SIDDIQI; MEHRA, 2020).

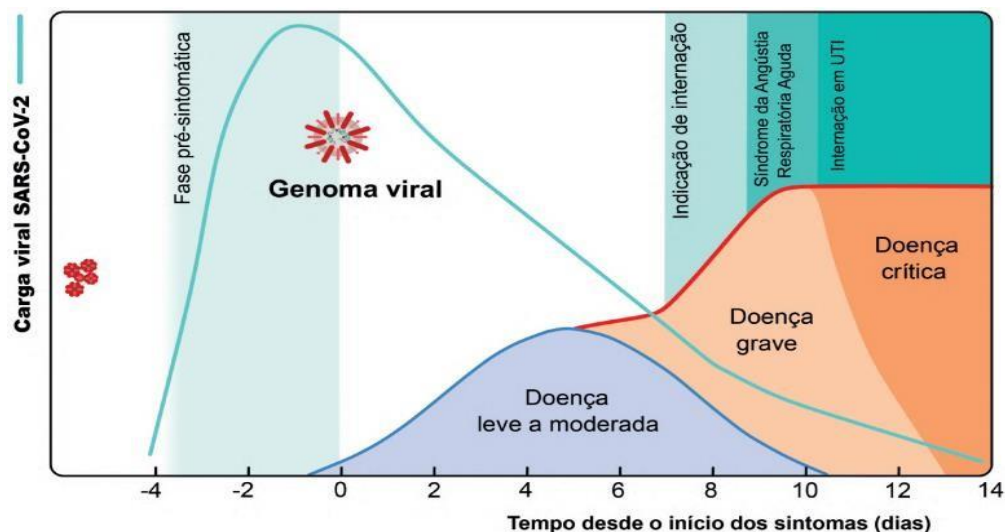
Figura 2 - Fases de evolução da COVID-19.



Fonte: Adaptado de SIDDIQI; MEHRA, 2020.

A resposta imune inicial do hospedeiro é capaz de controlar a infecção em pacientes com infecção leve. Na doença grave, a resposta imune excessiva leva a danos nos órgãos, admissão em UTI ou morte. A carga viral atinge o pico na primeira semana de infecção, diminui gradualmente depois disso, enquanto a resposta de anticorpos aumenta gradualmente e geralmente é detectável a partir do 14º dia após o início dos sintomas. Tal fator pode justificar a progressão na gravidade dos sintomas mesmo após a remissão da carga viral (CEVIK *et al.*, 2020).

Figura 3 - Carga viral SARS-CoV-2 na evolução da COVID-19.

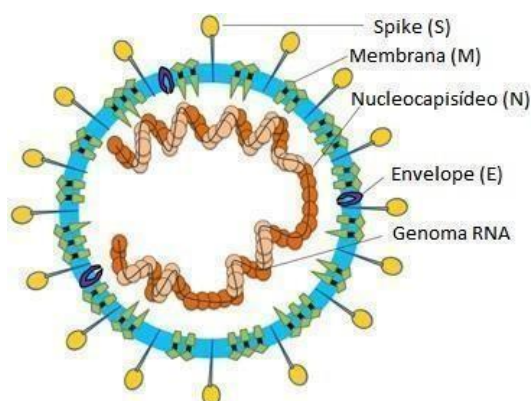


Fonte: Adaptado de CEVIK *et al.*, 2020.

2.2 FISIOPATOLOGIA E MECANISMO DE TROMBOEMBOLISMO NA COVID-19

A COVID-19 é causada pelo novo coronavírus (CoV) - SARS-CoV-2 pertencente ao gênero dos *beta-coronavírus*, da subfamília Coronavirinae, da família Coronaviridae, da ordem Nidovirales (RABAAN *et al.*, 2020). Semelhante a outros coronavírus (SARS-CoV e MERS-CoV). Entre as proteínas estruturais do SARS-CoV-2 incluem-se a proteína spike (S) (figura 3), sendo esta particular importância na patogênese (ABDULJALI; ABDULJALI, 2020; LI *et al.*, 2020).

Figura 4 - Partícula viral do SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de LI *et al.*, 2020.

A significativa associação entre COVID-19 e distúrbios da hemostasia tem sido extensamente estudada, sendo proposto a desregulação de múltiplas vias moleculares durante a progressão clínica da COVID-19, as quais contribuem para um

curso de doença grave, muitas vezes associados à trombose (TRUGAKOS *et al.*, 2021; FAJGENBAUM; JUNE, 2020). É amplamente aceita a existência de dois componentes críticos no ciclo auto-alimentado que finda em dano endotelial e trombose macro e microvascular relacionadas à múltiplas disfunções observadas na COVID-19: desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e da resposta imune/inflamatória (ALI; SPINLER, 2021). O SRAA e o sistema imunológico também interagem sinérgica e dinamicamente, especialmente por meio de citocinas (ALNEFAIE; ALBOGAMI, 2020).

2.2.1 SRAA, ECA-2 e SARS-CoV-2

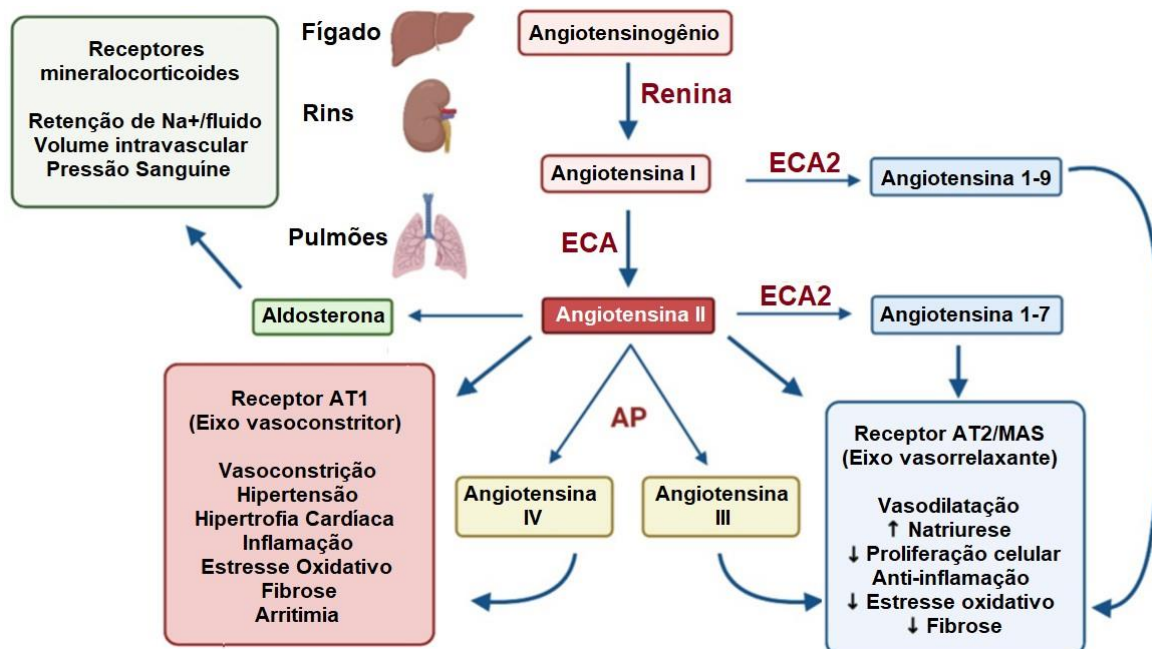
O SARS-CoV-2 se liga principalmente à enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) através da sua proteína S. A expressão de ECA2 é maior nas células ciliadas do nariz, sugerindo este como porta de entrada preferencial; no entanto essa enzima também é expressa em outras células epiteliais do trato respiratório, incluindo faringe, ramos brônquicos e pulmões. Considerada um dos mais importantes componentes do sistema SRAA, a ECA2 apresenta ampla distribuição em diversos órgãos e sistemas, a saber: vasculatura, coração, rins, testículo, cérebro, conjuntiva e trato gastrointestinal (ALI; SPINLER, 2021; CEVIK, 2020). Após a ligação à ECA2, as serinas proteases proximais, como TMPRSS2, também estão envolvidas na iniciação da proteína S viral (MUNYAPPA; GUBBI, 2020).

O SRAA corresponde a um eixo de feedback responsável pela manutenção do volume sanguíneo e da resistência vascular periférica através do equilíbrio de fluidos e sal (FOUNTAIN; LAPPIN, 2021). Classicamente existem dois eixos principais do SRAA, que se contrapõem em termos de controle vascular: o eixo vasoconstritor clássico - enzima conversora de angiotensina (ECA1), angiotensina (Ang-1), angiotensina II (Ang-2), receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1); e o eixo vasorrelaxante oposto - ECA2, angiotensina-(1-7), e receptor Mas (MAS) (POVLSEN *et al.*, 2020).

Pesquisas das últimas duas décadas tornaram evidente que o SRAA é muito mais complexo do que inicialmente fora previsto. De acordo com o conhecimento atual, a ativação aumentada do eixo ECA1/Ang-II/AT1 está também relacionada à vasoconstrição excessiva, inflamação, remodelamento tecidual, fibrose, e em particular, à formação de espécies reativas de oxigênio (figura 5) (WRIGHT; MIZUTANI; HARDING, 2008; SAMPAIO *et al.*, 2007). É amplamente comprovado que a hiperativação do SRAA pela via ECA1/Ang-II/AT1 é componente fundamental na

fisiopatologia da HAS, DM, insuficiência cardíaca, aterosclerose, hipertensão pulmonar, pneumonia, distúrbios renovasculares e sepse (BINDOM; LAZARTIGUES, 2009).

Figura 5 - Um resumo da ação das enzimas envolvidas no SRAA.



Legenda: ACE, Enzima conversora de angiotensina; AP, aminopeptidases.

Fonte: Adaptado de COOPER *et al.*, 2021.

Por outro lado, também fora constatado que a ativação da via vasorrelaxante ECA2/Ang(1-7)/MAS é capaz de promover efeitos contrários, a saber: anti-inflamatórios, antiproliferativos, antifibróticos, antioxidantes, diminuição do remodelamento tecidual; aumento da produção de óxido nítrico e inibição da ativação plaquetária, denotando o potencial caráter vaso-protetor dessa via (ZHANG *et al.*, 2012). A ativação de uma via é capaz de modular a atividade da via oposta (LI; ZHANG; ZHUO, 2017). Na COVID-19, a interação SARS-CoV-2/ECA2 regula negativamente a atividade da ECA2, ocasionando diminuição global dos mecanismos vasoprotetores; ao passo em que há sinalização aumentada de Ang-II pela via oponente (ALI; SPINLER, 2021).

A desregulação das vias do SRAA apresenta relação direta com aumento das citocinas pró-inflamatórias (MAHMUDPOUR *et al.*, 2020). Além da resposta celular às espécies reativas de oxigênio e citocinas produzidas pela resposta imune subjacente, a própria Ang-II é capaz de ativar diretamente a via do fator nuclear - kappaB (NF-κB);

o que implica em elevação da produção das interleucinas IL-6, IL-10, IL-1 β e TNF- α (MAHMUDPOUR *et al.*, 2020). A Ang-II também afeta as proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), impactando significativamente na liberação de citocinas pró-inflamatórias (MEHTA; GRIENGLING, 2007).

Na verdade, os processos inflamatórios desencadeados pela disfunção do SRAA envolvidos nesse processo são diversos e incluem ainda o dano endotelial por estresse oxidativo a partir de espécies reativas de oxigênio, superexpressão de vias do ácido aracdônico (LOX-1 e COX-2) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no endotélio. A degradação do glicocálice das células endoteliais também tem sido associada ao desencadeamento da cascata de coagulação (WATANABE; BARKER; BERK, 2005; YAU; TEOH; VERMA, 2015).

Além disso, essa disfunção endotelial estabelecida pela desregulação do SRAA também está diretamente relacionada a expressão endotelial de muitas moléculas e receptores pró-trombóticos (P-selectinas, angiopoietina-2 e endotelina-1) (FAJGENBAUM; JUNE, 2020; LEEBEEK; EIKENBOOM, 2016; VANHOUTTE *et al.*, 2017). Em última análise, esse processo de danos funciona como componente crítico da geração e ativação da trombina através da liberação do fator pró-coagulante, fator VIII da cascata de coagulação. Em resumo, o SRAA desregulado na vasculatura de pacientes com COVID-19 é capaz de originar uma série de eventos cujo resultado final se apresenta como microangiopatia e trombose generalizada (EVERETT *et al.*, 2014).

2.2.2 Resposta Imune Disfuncional

O sistema imunológico humano é um complexo organizado de células, moléculas e processos cuja função é proteger os diversos tecidos orgânicos de invasores estranhos, incluindo os vírus. Didaticamente, há dois tipos de resposta imune: inata e adaptativa; na prática, ambas são empregadas para a contenção da disseminação viral (MARSHALL *et al.*, 2018). A resposta imune inata ocorre minutos após a exposição ao patógeno, é inespecífica e exerce seus efeitos através de citocinas inflamatórias e células imunes inatas. Por outro lado, a resposta adaptativa é mais tardia, porém específica e geradora de memória imunológica; atuando por meio de células imunes patógeno-específicas (imunidade celular) e anticorpos (imunidade humoral), além de citocinas inflamatórias (ROUSE; MUELLER, 2016).

No contexto da imunidade inata, macrófagos e células dendríticas constituem as células fagocíticas e apresentadoras de antígenos (APCs), enquanto mastócitos, basófilos e também macrófagos são responsáveis pela liberação de citocinas e pelo

início da resposta inflamatória aguda (ALNEFAIE; ALBOGAMI, 2020). Por sua vez, os eosinófilos destroem parasitas e as células natural-killer (NK) destroem células tumorais e células infectadas por vírus. As células NK e as células linfóides inatas (ILCs) são ainda capazes de mobilizar APCs e ativar a imunidade antiviral através da produção de interferon-gama (IFN- γ) (STONE; PRUSSIN; METCALFE, 2010). Os IFN são fundamentais para resposta antiviral inata e a adaptativa; funcionam como o principal ativador da produção ordenada de citocinas por macrófagos e estimulam outras células NK e neutrófilos, todos importantes componentes para a resposta antiviral inicial, bem como para ativação da resposta imune adaptativa subsequente (STONE; PRUSSIN; METCALFE, 2010).

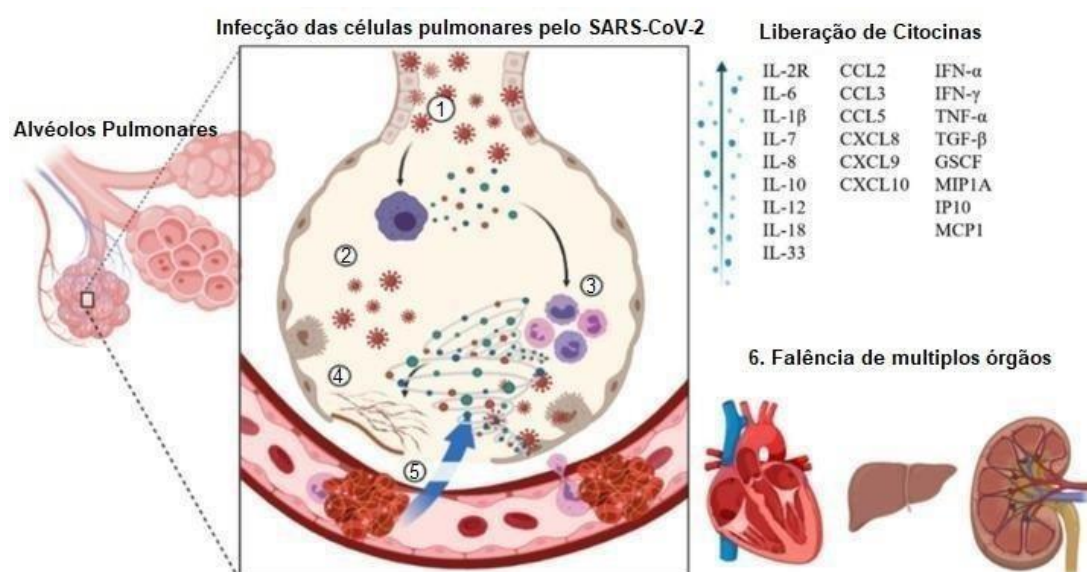
À medida que os IFNs favorecem o estabelecimento da resposta imune adaptativa, linfócitos T-citotóxicos CD8⁺ eliminam células infectadas pelo vírus, enquanto linfócitos T-auxiliares CD4⁺ reconhecem antígenos virais, recrutam outras células imunológicas e estimulam a produção de anticorpos pelos linfócitos B, os quais visam especificamente o vírus (ROUSE; MUELLER, 2016). A resposta imunológica na COVID-19 envolve a ativação de ambas imunidades inata e adaptativa, as quais assumem um duplo papel: inicialmente, estimulam uma resposta imune efetiva, mas, ocasionalmente, podem desencadear inflamação desregulada e danosa, adjacente a uma resposta imune pouco efetiva (FAJGENBAUM; JUNE 2020).

Um dos fatores determinantes na gravidade (fase inflamatória) da COVID-19 consiste na resposta imune inata desregulada. O SARS-CoV-2 possui diferentes mecanismos genômicos de evasão da detecção e resposta imunológica, particularmente devido a inibição da produção de IFN-I (RAMASAMY; SUBBIAN, 2021). Uma forte resposta ao IFN-I pode ser observada em pacientes com sintomas leves de COVID-19; em oposição, casos graves podem apresentar resposta de início tardio ao IFN-I, ou mesmo indetectável ao longo de todo curso de doença (JAMILLOUX *et al.*, 2020; CHANNAPPANAVAR *et al.*, 2016). Tal cenário implica no aumento do recrutamento de células e ativação de processos imunológicos de forma irregular, em particular, a piroptose por macrófagos; uma forma altamente inflamatória de morte celular geralmente observada na infecção por patógenos intracelulares, que somados a outros possíveis mecanismos desencadeiam uma “tempestade de citocinas” (WONG, 2021).

O termo “tempestade de citocinas” tem sido utilizado em referência a diversos distúrbios de desregulação imunológica e que determinam uma resposta ineficaz

contra o SARS-CoV-2, que concomitante a alterações do SRAA envolvendo a sinalização aumentada de Ang-II provocam lesões teciduais levando à falência de órgãos e insuficiência respiratória (figura 6) (FAJGENBAUM; JUNE, 2020). A tempestade de citocinas se inicia preferencialmente nos pulmões, conforme achados *post-mortem* do infiltrado de líquido contendo monócitos, neutrófilos, macrófagos pró-inflamatórios provocando piroptose exacerbada e resultando em liberação maciça de citocinas, a saber: IL-1, IL-6, IL-10, IL-1 β e TNF- α , entre outras (WANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2021).

Figura 6 - Infecção de pulmões pelo SARS-coV-2 levando à tempestade citocina resultando em falência de vários órgãos.



Legenda: (1) as células pulmonares infectadas pelo coronavírus, (2) os macrófagos reconhecem o vírus e liberam citocinas, (3) as citocinas atraem células imunes adicionais, como linfócitos e monócitos, e geram mais citocinas, causando um ciclo de inflamação semelhante à uma tempestade que danifica as células pulmonares. (5) os vasos sanguíneos ao redor dos pulmões estão enfraquecidos, permitindo que o fluido vaze para as cavidades pulmonares, resultando em insuficiência respiratória. (6) Devido ao estado de coagulação aumentado, o sangue que deve fluir para outros órgãos, como coração, fígado e rins, será obstruído, fazendo com que esses órgãos falhem e levem à falência de múltiplos órgãos.

Fonte: Adaptado BHALERAO *et al.*, 2021.

A incipiente liberação pulmonar de citocinas promove ativação e expansão progressiva de células imunes gerando complexas e harmonizadas cascatas de respostas inflamatórias de forma cíclica. Em resposta a este processo ocorre estímulo à produção de mais citocinas, deposição alveolar de fibrina, aumento da permeabilidade vascular pulmonar e endotelite (figura 6) (RAGAB *et al.*, 2020). Em

todo caso, esses fenômenos resultam em doença pulmonar fibroproliferativa, edema pulmonar e microangiopatia trombótica capilar alveolar progressiva. Eventualmente os leucócitos no processo de disfunção pulmonar inicial ganham a circulação sistêmica, estendendo a tempestade de citocinas e, portanto, o estado hiperinflamatório e a endotelite para todo o corpo (figura 6) (WONG, 2021).

A tempestade de citocinas é o resultado de um conjunto de diversas moléculas imunoativas, dentre as quais os IFNs e as ILs constituem os principais componentes. No entanto, outros biomarcadores inflamatórios, como TNF- α , VEGF, PCR, proteína-10 induzida por IFN- γ (IP-10), proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), proteínas de macrófagos inflamatórios - 1 α e 1 β (MIP-1 α e 1 β) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) são marcadamente detectados em pacientes graves com COVID-19 (MIAO; FAN; LI, 2020; WANG *et al.*, 2020).

Além disso, algumas vias imunológicas podem se associar às vias relacionadas a Ang-II. Algumas células imunes, tais como neutrófilos, linfócitos T e B e células residentes em tecidos são capazes de se associar espontaneamente à Ang II, resultando na liberação de IL-6, IL-1 β , TNF- α , VEGF e IFN- γ (IWASAKI *et al.*; 2021). Outra interação da resposta imune com o SRAA bem documentada diz respeito à interação mútua da ativação e adesão plaquetária com neutrófilos promovendo trombose e fibrose através das redes de fibrina das Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos (NETs) inicialmente pulmonar e depois sistêmica (ALI; SPINLER, 2021). Em resumo, a resposta inflamatória sistêmica acompanhada da tempestade de citocinas provoca uma perturbação do equilíbrio entre os mecanismos pró e anticoagulantes. A partir disso, é instaurada disfunção endotelial associada à coagulopatia, a qual implica nos danos teciduais, SRAG, eventos trombóticos e tromboembólicos pulmonares e sistêmicos (PÁRAMO, 2020; GONZALEZ-FAJARDO *et al.*, 2021).

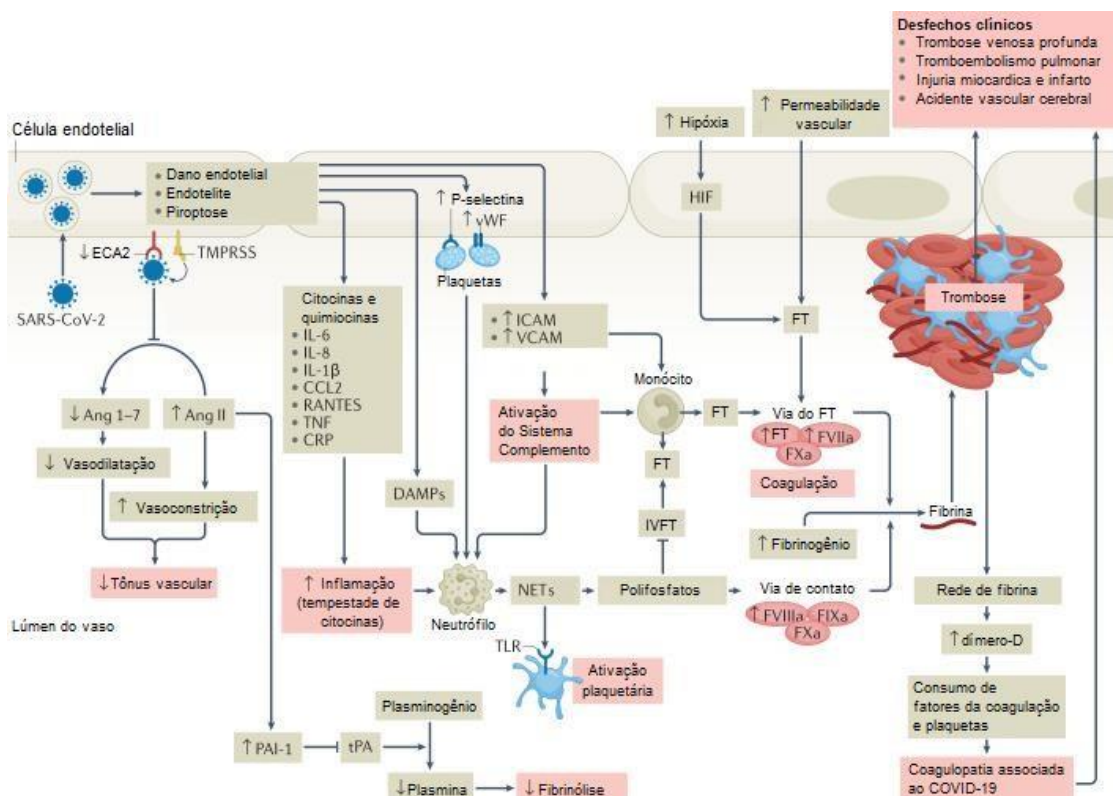
2.2.3 Trombose e Tromboembolismo Pulmonar

Define-se por trombose a formação de um coágulo oclusivo dentro de um vaso sanguíneo capaz de reduzir o fluxo de sangue para tecidos e órgãos distais, de modo a restringir a entrega de nutrientes e oxigênio, resultando em necrose tecidual. (YAU; TEOH; VERMA, 2015). O mecanismo fisiopatológico da trombose é explicado pela tríade de Virchow, a qual consiste nos fatores: estase sanguínea, lesão endotelial vascular e hipercoagulabilidade. A infecção pelo SARS-CoV-2 satisfaz os três critérios

da tríade de Virchow, e seus múltiplos mecanismos de lesão podem ajudar a explicar a frequente relação com complicações trombóticas (RIBES *et al.*, 2020).

As disfunções do SRAA e da resposta imunológica observada na COVID-19 desencadeiam a ativação e o dano das células endoteliais através de múltiplas vias, incluindo a tempestade de citocinas pró-inflamatórias, hipóxia, ativação do complemento, NETs, ou ainda pela interação direta do SARS-CoV-2 com o receptor ECA2 (O'SULLIVAN *et al.*, 2020). Todas as vias fisiopatológicas estão entrelaçadas umas com as outras (Figura 7). A ativação endotelial determina o aumento da expressão de fator tecidual (FT), da ativação plaquetária e dos níveis do Fator de Von Willebrand (FVW) e fator VIII, além de regulação negativa da atividade fibrinolítica (ABOU-ISMAIL *et al.*, 2020). Tais mecanismos contribuem para o aumento da geração de trombina e formação de coágulos de fibrina, além da ativação e adesão mútua de plaquetas e neutrófilos ao endotélio, ocasionando, em última análise, trombose microvascular e macrovascular pulmonar e sistêmica (ORTEGA-PAZ *et al.*, 2021; BHALERAO *et al.*, 2021).

Figura 7 - Fisiopatologia da coagulopatia associada a COVID-19.



Legenda: Após a entrada do SARS-CoV-2 na célula endotelial hospedeira por ligação ao receptor da ECA2, a expressão e a atividade enzimática de ECA2 são reduzidas, resultando em aumento da permeabilidade vascular e expressão do fator tecidual (TF) em células subendoteliais, bem como em

leucócitos e plaquetas, que desencadeia a coagulação. A ECA2 pode exercer efeitos antitrombóticos por meio de vários mecanismos, incluindo a via SRAA, na qual a angiotensina I é convertida pela enzima conversora de angiotensina em (Ang II), que é então quebrada pela ECA2 em angiotensina 1-7 (Ang 1-7). A redução na expressão de ECA2 leva a um aumento no nível de Ang II, que estimula a expressão do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) em várias células, incluindo células musculares lisas, células endoteliais e adipócitos. O aumento dos níveis de PAI-1 resulta em hipofibrinólise. A ativação ou disfunção das células endoteliais resulta em um estado inflamatório generalizado, caracterizado por altos níveis de citocinas inflamatórias, liberação do Fator de Von Willebrand (vWF) e aumento da expressão da superfície celular endotelial de moléculas de adesão, como a P-selectina, promovendo a formação de trombos e o recrutamento de leucócitos. A inflamação é um importante fator de trombose, através de vários mecanismos. Citocinas inflamatórias e receptores Toll-like (TLRs) específicos de vírus induzem a expressão de TF em monócitos, resultando na ativação da cascata de coagulação. A ativação plaquetária pela sinalização TLR resulta em aumento da reatividade plaquetária e agregação plaquetária. A ativação de neutrófilos resulta na liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), levando à ativação da coagulação e fornecendo um andaime para a adesão de plaquetas, glóbulos vermelhos e moléculas de adesão plaquetária. Paralelamente, a ativação da coagulação via TF também resulta na geração de trombina e na formação de fibrina, que permite a reticulação de plaquetas e outros constituintes celulares e resulta na formação de trombos oclusivos. CCL2, ligante de quimiocina 2; COVID-19, doença por coronavírus 2019; PCR, proteína C reativa; DAMP, padrão molecular associado ao dano; FIXa, fator IX ativado; FVIIa, fator VII ativado; FVIIIa, fator VIII ativado; FXa, fator X ativado; HIF, fator induzível por hipóxia; ICAM, molécula de adesão intercelular; RANTES, regulado na ativação/ célula T normal expresso e secretado; IVFT, inibidor da via do fator tecidual; TMPRSS, serina protease 2 transmembranar; TNF, fator de necrose tumoral; tPA, ativador do plasminogênio tecidual; VCAM, molécula de adesão celular vascular.

Fonte: Adaptado de GOROG *et al.*, 2022.

O estado prótrombótico observado na COVID-19 possui implicações desde o microambiente vascular. Além de pneumonia por COVID-19, as alterações do SRAA e o infiltrado inflamatório alveolar determinam a deposição difusa de fibrina bem como a formação de microangiopatia trombótica perivascular alveolar, caracterizando microtrombose *in situ* e contribuindo diretamente para SRAG na COVID-19 (ABOUI-SMAIL *et al.*, 2020; O'SULLIVAN *et al.*, 2020; CICERI *et al.*, 2020). A insuficiência respiratória progressiva é a principal causa de morte por COVID-19, e que pode ser, pelo menos parcialmente, atribuída à presença de trombozes (ACKERMANN *et al.*, 2020; PORFIDIA; POLA, 2020).

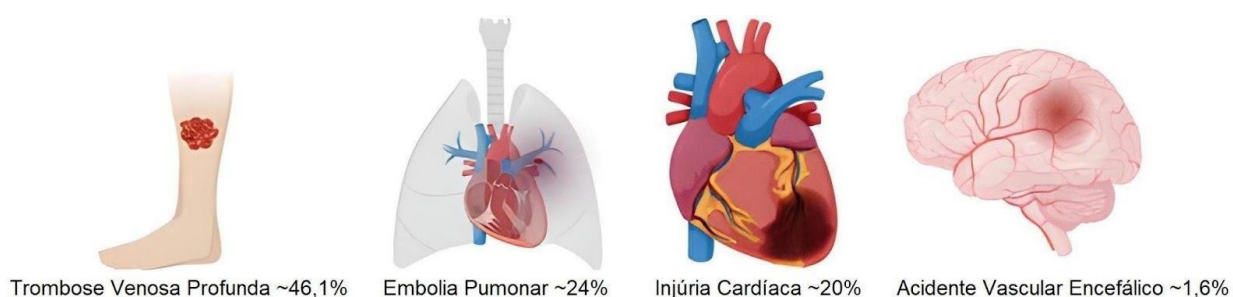
Complicações trombóticas têm sido comuns na COVID-19, sendo descritas em contextos diversos, tais como UTI, em pacientes hospitalizados nas enfermarias, e em autopsias (GARCÍA-LLEDÓ *et al.*, 2021). Ainda, os índices de complicações de

natureza trombogênica estão presumivelmente subestimados, considerando-se a elevada taxa destes eventos encontrados apenas no post-mortem. Não obstante, um estudo comparando o escore de Caprini padrão com escores modificados que acrescentavam pontuações específicas de COVID-19, mostrou previsibilidade igualmente alta de TEV, demonstrando assim, que o uso da pontuação original do escore é suficientemente eficaz em paciente com COVID-19 (TSAPLIN *et al.*, 2021).

Apesar de serem altamente incidentes, particularmente em casos críticos, ETs macrovasculares parecem não possuir relação independente com a mortalidade (GOMÉZ *et al.*, 2021; WICHMANN *et al.*, 2020). Imobilização, ventilação mecânica e dispositivos de acesso venoso central também favorecem um ambiente vascular protrombótico nesses pacientes (ABOU-ISMAIL *et al.*, 2020).

O TEP e a TVP são as manifestações trombóticas mais comuns na COVID-19, embora o acidente vascular encefálico isquêmico, o infarto agudo do miocárdio e algumas trombozes periféricas também ocorram (figura 8) (ORTEGA-PAZ *et al.*, 2021). O risco de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes com COVID-19 é maior que o arterial, no entanto a presença de trombozes arteriais está associada à maior letalidade. A sobrevida é superior em pacientes com TVP e TEP em comparação com pacientes que apresentaram acidente vascular cerebral isquêmico ou trombozes arteriais periféricas (GONZALEZ-FAJARDO *et al.*, 2021).

Figura 8 - Complicações tromboembólicas da COVID-19.



Fonte: Adaptado de ORTEGA-PAZ *et al.*, 2021.

O TEV descreve o diagnóstico de TVP ou TEP. A TVP consiste na formação de trombos nas veias profundas, mais comumente nas grandes veias dos membros inferiores (MMII) ou da pelve. O TEP, por sua vez, caracteriza-se pelo desprendimento dos trombos previamente constituintes de coágulos nas paredes das veias que viajam através do coração para as artérias pulmonares (PHILLIPPE, 2017). Ao ocluir o leito

arterial pulmonar, um tromboembolo pode levar a insuficiência ventricular direita aguda com risco de vida, e agravar a insuficiência respiratória em pacientes críticos (MABROUK *et al.*, 2014).

O TEP é um diagnóstico difícil que pode ser perdido devido à apresentação clínica inespecífica. Os sinais clínicos incluem hipóxia, taquipneia e taquicardia. Casos graves de TEP não tratado podem levar à instabilidade circulatória e em alguns casos a apresentação primária desta complicação é a morte súbita (MABROUK *et al.*, 2014; PHILLIPPE, 2017). A embolia pulmonar pode ocorrer na ausência de uma TVP reconhecível e pode ser devido à trombose da artéria pulmonar ao invés de embolia (MANOLIS *et al.*, 2021)

Apesar da administração de profilaxia anticoagulante (enoxaparina na dose de 40-60 mg/dia, por pelo menos 7 dias, por exemplo), as taxas relatadas de TEV estão entre - 25% a 69% em pacientes criticamente doentes na UTI com COVID-19 e 7% em pacientes no geral (ACKERMANN *et al.*, 2020; LODIGIANI *et al.*, 2020; LLITJOS *et al.*, 2020; CUI *et al.*, 2020; REN *et al.*, 2020; POISSY *et al.*, 2020). A incidência de TEP pode variar de 2,8% até 21% a 23% (LODIGIANI *et al.*, 2020; LLITJOS *et al.*, 2020; POISSY *et al.*, 2020). TVP bilateral pode ser observada em até 58% de casos e com simultânea presença de TEP maciço como a causa da morte em mais da metade dos mesmos casos em pacientes autopsiados (WICHMANN *et al.*, 2020).

Ainda, além da alta incidência de complicações trombóticas em pacientes hospitalizados, registros em larga escala sugerem altas taxas de eventos de trombóticos arteriais e venosos mesmo após a alta hospitalar por COVID-19 (GIANNIS *et al.*, 2021; ROBERTS *et al.*, 2020). O estudo brasileiro multicêntrico MICHELLE (Medically ill Hospitalized Patients for Covid – Thrombosis Extended Prophylaxis with Rivaroxaban Therapy) demonstrou que nestes casos a tromboprofilaxia com rivaroxabana 10 mg/dia por 35 dias se mostrou uma prevenção eficaz capaz de melhorar os resultados clínicos de pacientes que receberam alta após hospitalização por COVID-19, em comparação com o placebo (RAMACCIOTTI *et al.*, 2022).

Na co-infecção com COVID-19 os ETs são mais frequentemente observados na presença de comorbidades associadas ao dano endotelial vascular crônico tais quais DM, HAS e obesidade (GU *et al.*, 2021).

2.3 FATORES DE RISCO

Desde o início da pandemia observou-se preexistência de comorbidades em até metade dos pacientes internados, sendo a HAS a mais comum, seguida de

obesidade e DM (ZHOU *et al.*, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2020). A explicação de tal achado reside no fato de que as alterações inflamatórias e crônicas pré-existentes nestes pacientes atuam de forma sinérgica aos mecanismos de disfunção endotelial e de hiperinflamação associados à COVID-19 (AZEVEDO *et al.*, 2020). A partir disso, justifica-se também a propensão a prognósticos desfavoráveis associadas às complicações envolvendo o estado hipercoagulável (RICHARDSON *et al.*, 2020; MEHTA *et al.*, 2020). Além disso, essas comorbidades costumam estar correlacionadas umas com as outras. A hipertensão e a obesidade grave podem estar presentes em 68,4% e 15,5% dos indivíduos diagnosticados com DM, respectivamente (MUNIYAPPA *et al.*, 2020).

2.3.1 Diabetes Mellitus

O DM é uma condição inflamatória crônica e que compreende um grupo de desordens heterogêneas, mas que apresentam em comum o aumento da glicemia e que contribui como fator de risco para agravos na COVID-19 (FACHRI *et al.*, 2022; HARREITER; RODEN, 2019). O DM está entre as comorbidades de mais alta prevalência na COVID-19 (SHAH *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2020). Os pacientes diabéticos hospitalizados com COVID-19 estão associados à maior frequência de internação na UTI e formas graves de doença, sem distinção entre os tipos de diabetes. (ALTIN; YASAR, 2022; SMATI *et al.*, 2022; KUMAR *et al.*, 2020). Apesar disso, a relação entre a presença de DM e maiores taxas de mortalidade permanece controversa (ALTIN; YASAR, 2022; AL-SALAMEH *et al.*, 2021; AKBARIQOMI *et al.*, 2020; KUMAR *et al.*, 2020; YAN *et al.*, 2020).

Alguns mecanismos são propostos para explicar a correlação da DM e gravidade da COVID-19. Um dos mecanismos bem estabelecidos diz respeito à disfunção endotelial crônica do DM capaz de alterar o glicocálice nas células endoteliais, levando ao aumento da adesão leucocitária, de modo a promover o estado pró-coagulante e antifibrinolítico (KAZAKOU *et al.*, 2022; FACHRI *et al.*, 2022). Verificou-se também que os genes que expressam ECA2/TMPRSS2 são induzidos por condições pró-inflamatórias, como o DM, de modo a favorecer a internalização do SARS-CoV-2 (GKOGKOU *et al.*, 2020). Além destes, outros prováveis mecanismos associados à gravidade na COVID-19 em pacientes com DM incluem: aumento da afinidade de ligação e entrada eficiente do vírus, redução da depuração viral, papel enfraquecido das células T, aumento da suscetibilidade à tempestade de citocinas e a existência simultânea de doenças cardiovasculares (ABU-FARHA *et al.*, 2020).

O conhecimento precedente à pandemia pelo SARS-CoV-2 a respeito do papel do DM em relação ao desenvolvimento de TEV era dicotômico (SCHMITT *et al.*, 2022; BELL *et al.*, 2016; GARIANI *et al.*, 2016; CHUNG; LIN; KAO, 2015; BAI *et al.*, 2015). No cenário pandêmico, no entanto, maior incidência de complicações tromboembólicas vem sendo observada entre pacientes infectados por COVID-19 com diabetes em relação àqueles sem DM (MOHAMUD; MUKHTAR, 2022; GU *et al.*, 2021). Ademais, pacientes diabéticos, em geral, costumam apresentar múltiplas comorbidades associadas, de modo a se tornarem mais propensos a doença grave associada a complicações trombóticas, quando na infecção por COVID-19 (MOHAMUD; MUKHTAR, 2022; ALTIN; YASAR, 2022; ALSHUKRY *et al.*, 2021).

Os níveis de marcadores inflamatórios encontram-se aumentados no DM, porém a PCR e DD em diabéticos com COVID-19 são significativamente maiores do que em pacientes não diabéticos, indicando doença grave (FACHRI *et al.*, 2022; DEBI *et al.*, 2022; ALSHUKRY *et al.*, 2021). Frente ao exposto, pacientes admitidos com COVID-19 devem ser rotineiramente investigados para DM, visto que a mesma comorbidade se relaciona ao aumento da morbimortalidade na infecção por SARS-CoV-2, devendo ser monitorados e tratados adequadamente (SHAH *et al.*, 2022; MÜLLER-WIELAND *et al.*, 2022).

2.3.2 Obesidade

A obesidade é uma doença inflamatória crônica caracterizada pelo IMC igual ou superior a 30 Kg/m², segundo a OMS (PURNELL, 2018). Além de a segunda comorbidade mais comum em pacientes internados com COVID-19, a obesidade também está associada a maior risco de morbidades e mortalidade na mesma doença ainda que em pacientes jovens (SAHIN *et al.*, 2022; MÜLLER-WIELAND *et al.*, 2022; HENDREN *et al.*, 2021; RICHARDSON *et al.*, 2020). Apesar de associada a mau prognóstico precoce em pacientes com DM2 hospitalizados por COVID-19, o IMC elevado tem se mostrado um fator de risco para a gravidade da COVID-19 independentemente da presença de DM ou HAS, incluindo necessidade de internação em UTI (SIMONNET *et al.*, 2020; SMATI *et al.*, 2021).

Diversos mecanismos sinérgicos da obesidade e infecção pelo SARS-CoV-2 predispõe esses pacientes à ocorrência de TEV e tanto tromboes macrovasculares quanto as microvasculares podem contribuir para a elevada morbimortalidade em pacientes com obesidade e COVID-19 (SARFRAZ *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021). Além disso, a maioria dos estudos indicam que a obesidade implica em maior risco

independente para TEV (KELLER *et al.*, 2022; HENDREN *et al.*, 2021; TRÉPA; REIS; OLIVEIRA, 2021; LOBBES *et al.*, 2021). A obesidade é um fator de risco para TEP tanto em pacientes pediátricos, quanto na população adulta com COVID-19 (HODES *et al.*, 2022; POYIADJI *et al.*, 2020).

Déficit de massa magra, síndrome metabólica (obesidade visceral, resistência à insulina, dislipidemia e HAS), altos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6, principalmente) e a diminuta reserva de nutrientes essenciais são fatores que comprometem a homeostasia e hemostasia em obesos (BASTARD *et al.*, 2006). Tais fatores favorecem uma resposta imune inata e adaptativa pouco eficaz e associada ao agravo da tempestade de citocinas, aumentando o risco de lesão endotelial, e por conseguinte, cardiovascular e pulmonar, por micro e macroangiopatia (VASHEGHANI *et al.*, 2022; NOGUEIRA-DE-ALMEIDA *et al.*, 2020; GKOGKOU *et al.*, 2020).

Além da obesidade objetivamente avaliada pelo IMC, o aumento de tecido adiposo considerado leve a moderado também é capaz de contribuir para o estado hiperinflamatório. O fenótipo metabolicamente não saudável, caracterizado por alterações da distribuição de tecido adiposo em associação com síndrome metabólica, estão relacionados a inflamação sistêmica e tecidual de baixo grau, podendo colaborar para o aumento da produção de citocinas, hipercoagulabilidade e disfunção multissistêmica (SANOUDOU *et al.*, 2022).

2.3.3 Hipertensão Arterial Sistêmica

A HAS consiste em uma condição na qual a pressão arterial sistólica (≥ 140 mmHg) e/ou diastólica (≥ 90 mmHg) se mantém elevada de forma persistente (RAVICHANDRAN *et al.*, 2021). A HAS é a comorbidade mais comum em pacientes internados com COVID-19 (ZHOU *et al.*, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2020). Além da maior incidência de internação em UTI, a HAS também está associada a maior risco da coexistência de outras morbidades (DM, obesidade e alterações cardiovasculares) e mortalidade na presença de infecção por SARS-CoV-2 (MÜLLER-WIELAND *et al.*, 2022; PEPERA *et al.*, 2022).

Uma análise combinada demonstrou um risco 2,5 vezes maior de letalidade em pacientes com COVID-19 e PA elevada, predominantemente na população geriátrica (MALIK *et al.*, 2022). Nesse sentido, parece incerto se a HAS constitui fator de risco independente para gravidade/mortalidade. Não foi observada associação entre presença de HAS e risco de ETs macrovasculares (LOBBES *et al.*, 2021). Apesar disso, a HAS é a comorbidade mais recorrente em pacientes com COVID-19 que

desenvolvem SRAG [hipertensão (27%), diabetes (19%) e doença cardiovascular (6%)] (WU *et al.*, 2020). Além disso, a gravidade encontrada nesses pacientes está associada à presença de complicações cardíacas agudas incluindo insuficiência cardíaca de início agudo, infarto do miocárdio, miocardite e parada cardíaca (KULKARNI; JENNER; WILKINSON, 2020).

Considerando a frequente associação entre HAS e idade, os dados podem simplesmente ser confundidos pela idade. No entanto, uma explicação alternativa é a lesão prévia de órgãos-alvo (cardiovasculares principalmente) em pacientes hipertensos que considera a atividade aumentada do eixo ECA1/Ang-II/AT1 (KULKARNI; JENNER; WILKINSON, 2020). Além disso, a ligação do SARS-CoV-2 à ECA-2 sugere perdas na função protetora pulmonar e cardiovascular do eixo ECA2/Ang(1-7)/MAS (independentemente da comorbidade) (ALI; SPINLER, 2021; PATEL *et al.*, 2016). No entanto, não há evidências clínicas de que a ECA1 possa afetar diretamente as vias moleculares ligadas à atividade da ECA2. Nesse sentido, vale ressaltar que não há necessidade da descontinuação e/ou troca terapêutica [de inibidores da ECA (iECA) e/ou bloqueadores do receptor de Ang-II (BRA), por exemplo, durante a infecção por COVID-19 em pacientes hipertensos (SARDU *et al.*, 2020)].

De todo modo, quando presentes comorbidades associadas ao dano endotelial vascular crônico, como HAS, na co-infecção com a COVID-19, observa-se maior ocorrência de ETs, incluindo TEV (GU *et al.*, 2021). Assim, a SRAG associada microangiopatia vascular pulmonar provavelmente está mais ligada à presença de HAS, e a presença de idade aumentada pode favorecer que essa combinação resulte em endoteliopatia e trombocitopatia (GU *et al.*, 2021; SARDU *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020). Em vista da frequente relação entre HAS e outras condições médicas associadas à inflamação, é provável que todas possuam parcela própria de contribuição para as disfunções pulmonar e cardiovascular observadas na COVID-19, com variações nessa contribuição em cada indivíduo; porém, resultando, de modo geral, no maior risco de letalidade, associado ou não a TEV (GALLO; CALVEZ; SAVOIA, 2022; RICHARDSON *et al.*, 2020).

2.3.4 Idade

A idade é o principal fator de risco para morte relacionada à COVID-19, com 304,9 mortes por 1.000 casos em pacientes com idade ≥ 85 anos em comparação com 0,3 mortes por 1.000 casos entre pacientes de 5 a 17 anos (WIERSINGA *et al.* 2020).

Nesse sentido, tanto a idade aumentada quanto a presença de TEV estão associadas à doença grave/crítica e por COVID-19 (KOLLIAS *et al.*, 2021). Apesar disso, Gómez *et al.* (2021) demonstrou por meio de revisão sistemática e metanálise que existe uma fraca associação entre idade e o risco de TEP (GÓMES *et al.*, 2021). Além disso, uma análise de meta-regressão não revelou associações significativas entre idade e a prevalência de TEP nem TVP (KOLLIAS *et al.*, 2021).

Apesar da ausência de evidência de correlação estatística, o avanço da idade favorece condições que poderiam justificar maior risco a desenvolver TEV independentemente da COVID-19, e com risco ainda maior na presença da mesma doença. (WIERSINGA *et al.*, 2020). De modo geral, o envelhecimento é um dos mais fortes e fator de risco mais prevalente para trombose venosa (ENGBERS; VLIEG; ROSENDAAL, 2010). O avanço da idade está associado a uma endoteliopatia prevista que acompanha a velhice, e que podem ser as razões para as graves consequências da COVID-19 em pacientes muito idosos, incluindo a ocorrência de TEV (CSISZAR *et al.*, 2002).

O acúmulo de estresse oxidativo e nitrosativo, associado à diminuição da disponibilidade de óxido nítrico (provocando vasoconstrição e ativação plaquetária), inflamação crônica (caracterizada por elevação da PCR, citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão leucocitária) e o aumento da apoptose são componentes centrais na disfunção endotelial associada ao envelhecimento, e portanto, com potencial implicações sinérgicas na trombogênese observada na COVID-19. (CSISZAR *et al.*, 2002; UNGVARI *et al.*, 2018; LOO; SPITTLE; NEWNHAM, 2021).

Além das respostas hiperinflamatórias, imunossenescência e imunidade antiviral prejudicada, presença frequente de comorbidades (e seus efeitos sobre o funcionamento de órgãos/sistemas críticos), bem como a expressão alterada da ECA2 são importantes mecanismos associados ao aumento da gravidade na população geriátrica, mas que também podem indicar substancial relação com os mecanismos imunotrombóticos característicos da COVID-19 (MIRBEYK; SAGHAZADEH; REZAEI, 2021; RAMASAMY; SUBBIAN, 2021).

2.3.5 Sexo

O sexo masculino parece estar mais associado ao desfecho de morte na infecção por COVID-19 independentemente da presença de TEV. Neste caso, embora as taxas de mortalidade sejam mais baixas em mulheres em comparação com homens, não está claro se essa diferença se deve a fatores baseados em sexo

(biológicos) ou ainda comorbidades que diferem em homens e mulheres (NEWMAN, 2021).

Uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais mostrou que o TEV na COVID-19 está associado ao sexo masculino e doença grave simultâneos (AGARWAL *et al.*, 2022). Um grande estudo observacional recente de pacientes com COVID-19 concluiu que homens apresentaram status mais grave do COVID-19 do que as mulheres, de modo que o risco de desenvolvimento de TEV foi maior nestes do que em mulheres (YAMASHITA *et al.*, 2022). Além disso, os achados de Cohen *et al.* (2022) sugerem que a maior taxa de mortalidade por COVID-19 em homens pode ser significativamente explicada pelo elevado risco de trombose entre homens. Em contraste, uma meta-análise não encontrou associação entre o risco de TEV e o sexo masculino (LOBBES *et al.*, 2021).

Embora alguns estudos preliminares demonstrem relação entre TEV e o sexo masculino, estudos de revisão publicados não revelaram esse achado (ZHANG *et al.*, 2020; AL-ANI; CHEHADE; LAZO-LANGNER, 2020). Nesse sentido, o risco desproporcionalmente maior para os homens parece ser mais atribuível à doença cardiovascular preexistente, bem como à lesão cardiovascular associada ao COVID-19 (MEDZIKOVIC *et al.*, 2020).

2.4 EXAMES COMPLEMENTARES

2.4.1 Angiografia Pulmonar por Tomografia Computadorizada

A Tomografia Computadorizada (TC) consiste na utilização de raios X, onde rotaciona-se uma série de raios na circunferência de uma parte específica do corpo, produzindo-se imagens detalhadas de um corte transversal, fornecendo fatias para expor toda a região em 360 graus e eliminando a sobreposição de imagens. Quando o número desejado de cortes é obtido, uma varredura ocorre na imagem do computador e pode ser facilmente reproduzida e armazenada (PATEL; JESUS, 2022; MOURÃO, 2015).

Os avanços tecnológicos dos tomógrafos computadorizados possibilitaram mudanças na forma de aquisição de imagens, favorecendo, assim, o aumento da utilização das técnicas angiotomográficas, principalmente na Angiografia Pulmonar por Tomografia Computadorizada (APTC) (PATEL; JESUS, 2022; SANTOS; NACIF, 2009). A APTC foi introduzida no início da década de 1990, utilizando a TC combinada a técnica de angiografia, sendo esta última usada para obter imagens de detalhes anatômicos e funcionais do sistema vascular, em particular, a visualização direta das

artérias pulmonares. A injeção intravenosa de contraste iodado é utilizada neste exame para intensificar a densidade do sangue, aumentar a opacidade à radiação ionizante, e diferenciar o vaso das estruturas adjacentes, de modo a delinear a parede interna do vaso e expor a perviedade de seu fluxo (OMEH; SHLOFMITZ, 2021; RIGHINI; ROBERT-EBADI; GAL, 2017).

A APTC é considerada a técnica diagnóstica padrão-ouro em pacientes com a suspeita diagnóstica de TEP devido sua precisão e rapidez, com valores de sensibilidade e especificidade entre 96-100% e entre 89-98%, respectivamente (ZANTONELLI *et al.*, 2022; PALM *et al.*, 2020; ESTRADA-Y-MARTIN; OLDHAM, 2011). Apesar de amplamente utilizada, a APTC nem sempre se encontra disponível (MBATA; EKE; OKOLI, 2022). Ademais, o uso de mínima quantidade (20 mL) de meio de contraste é suficiente para excluir ou diagnosticar TEP, sendo também capaz de quantificar sua gravidade com alta precisão (ZANTONELLI *et al.*, 2022; COZZI *et al.*, 2021).

Exames de imagem como a APTC, estão associados a uma dose de radiação não desprezível e podem ser onerosos aos serviços de saúde (MBATA; EKE; OKOLI, 2022). Portanto, são necessárias estratégias diagnósticas que visem identificar grupos de baixo risco para TEP, nos quais não há necessidade da realização de exames de imagem. Portanto, a probabilidade clínica e o DD são usados na maioria das estratégias diagnósticas como filtro inicial para evitar imagens torácicas. O nível normal de DD, < 500 µg/L, torna improvável o TEV agudo (RIGHINI; ROBERT-EBADI; GAL, 2017).

A COVID-19 está associada a maior incidência de TEP agudo, e na decisão de realizar uma APTC nesses pacientes infectados, deve-se considerar os achados clínicos e laboratoriais, bem como as características de TC de tórax sem contraste, usualmente realizada por ser primeira linha para avaliação da pneumonia por COVID-19 (MOREIRA *et al.*, 2020). Alguns achados auxiliares na TC sem contraste, como opacidades pulmonares periféricas com características sugestivas de infarto pulmonar, dilatação do tronco pulmonar e aumento do volume cardíaco devem indicar risco da TEP (TORRES *et al.*, 2020). Os estudos de Grillet *et al.* (2020) observaram a associação de TEP em pacientes com características clínicas graves de COVID-19, o que justificaria o uso de APTC em vez de TC sem contraste de rotina nesses pacientes.

Além disso, parâmetros clínicos, incluindo níveis elevados de DD, hemoptise e piora súbita da função respiratória ou dor torácica também devem ser considerados,

podendo auxiliar na decisão de realizar APTC para confirmar ou excluir TEP (ROTZINGER *et al.*, 2020; CASEY *et al.*, 2020). A avaliação do DD pode ajudar a selecionar pacientes com COVID-19 para APTC, usando níveis de corte do DD de pelo menos 1000 µg/L (KWEE; ADAMS; KWEE, 2021). Além disso, sinais de sobrecarga do coração direito no eletrocardiograma ou ecocardiograma podem ajudar na identificação de pacientes com COVID-19 em risco de TEP (CASEY *et al.*, 2020). Já as contraindicações associadas ao uso de meio de contraste iodado endovenoso, incluindo alergia e disfunção renal, devem ser ponderadas na decisão de realizar a APTC (OMEH; SHLOFMITZ, 2021; OBI *et al.*, 2020).

2.4.2 USG Doppler de MMII

Completam-se 67 anos desde as primeiras aplicações médicas da Ultrassonografia Doppler (USGD) e inovações tecnológicas continuam possibilitando o aperfeiçoamento dessa técnica (COMAN; POPESCU, 2015). A USGD refere-se à utilização e aplicação do efeito Doppler às ondas sonoras para fornecer informações sobre o fluxo dentro dos tecidos, configurando-se como a única técnica não invasiva que não expõe o paciente ao uso de contraste nefrotóxico ou radiação ionizante. A técnica é segura e pode ser realizada até mesmo à beira do leito, não possuindo contraindicações específicas para a sua realização, embora a tolerância do paciente possa ser limitada em áreas de inflamação ou infecção (CHEUNG; SINGH; FIRSTENBERG, 2022).

A USGD de MMII é o método mais adequado para rastreamento e diagnóstico de TVP (SEBUHYAN *et al.*, 2020). O seu uso enfrentou limitações na pandemia da COVID-19, incluindo o grande número de pacientes, além de hospitais de campanha com limitação da disponibilidade desta técnica. A indicação adequada da USGD de MMII minimiza o risco de expor a equipe médica ao SARS-CoV-2, bem como diminui a demanda equivocada por este recurso (OBI *et al.*, 2020).

Alguns serviços recomendam que a USGD de MMII seja realizada em todos os casos de COVID-19 com presença de edema de MMII, especialmente aqueles com fatores de risco para TVP devido à sensibilidade limitada da avaliação clínica para o seu diagnóstico (IBRAHIM *et al.*, 2020). Ainda, a TVP deve ser investigada em pacientes hospitalizados com suspeita de infecção por COVID-19 na presença de pelo menos um dos seguintes commemorativos: sintomas clínicos, forte probabilidade clínica de TVP, ou ainda níveis elevados de DD (na admissão ou no aumento acentuado do seu nível basal) com APTC sem TEP, ou história positiva para trombofilia (ÖZHAN;

BASTOPCU, 2022; SEBUHYAN *et al.*, 2020).

A alta incidência de TVP assintomática em pacientes críticos com a COVID-19, sua correlação com parâmetros respiratórios e alguns achados laboratoriais significativos sugerem que a USGD pode ser uma ferramenta útil para a identificação precoce da TVP; porém em pacientes sem gravidade, o USGD como triagem é desnecessário (VANDENBRIELE; GOROG, 2021; IERARDI *et al.*, 2021; ALFAGEME *et al.*, 2020). Todavia, segundo os resultados de Hamadé *et al.* (2021) os pacientes hospitalizados com a COVID-19 em enfermaria apresentam alta frequência de TEV, justificando, desse modo, a triagem ultrassonográfica. Não obstante, o estudo de Tung-Chen *et al.* (2022) apresenta incidência de TVP de valor próximo a zero em pacientes com COVID-19 estáveis e sem sintomas de TVP, sugerindo que a realização de um protocolo de triagem de USGD de MMII não é fundamentada (TUNG-CHEN *et al.*, 2022).

A USGD de MMII apresenta especificidade de aproximadamente 95%, no entanto demonstrou sensibilidade moderada (58%), a avaliação da perna inteira e a técnica de doppler devem ser a abordagem preferencial em pacientes sem sintomas de TVP (ZHANG *et al.*, 2019). A USGD é altamente dependente do operador, o que pode levar a erros de interpretação ou atraso no diagnóstico (CHEUNG; SINGH; FIRSTENBERG, 2022). Por fim, com sensibilidade muito superior à USGD de MMII, porém, de difícil acesso, a triagem de TVP por venografia por TC pode resultar em aumento da incidência de trombose em pacientes com COVID-19 leve/moderada, demonstrando ser um método de imagem confiável em pacientes com COVID-19 (CHEN *et al.*, 2021).

2.4.3 Dímero-D

Os polímeros de fibrina que formam um trombo são degradados pela ação da plasmina, que origina os produtos de degradação, sendo o DD o menor e melhor caracterizado dentre os produtos (KELLY *et al.*, 2002). O DD é utilizado como biomarcador de coagulação e fibrinólise, tendo os seus níveis aumentados em pacientes com um coágulo formado agudamente (RIGHINI; ROBERT-EBADI; GAL, 2017).

A maior ativação da coagulação sanguínea secundária a desregulação do SRAA, resposta imune exacerbada e inflamação sistêmica causada pelo SARS-CoV-2 podem levar ao aumento dos valores de DD nestes pacientes (LÉONARD-LORANT *et al.*, 2020). No cenário da COVID-19, o DD foi amplamente investigado e seus níveis

foram relatados como elevados na maioria dos pacientes hospitalizados, estando ainda associado a doenças mais graves e mortalidade quando moderada ou acentuadamente elevado, ou ainda quando há rápido aumento de seus níveis (ALI *et al.*, 2022; CHO *et al.*, 2021; TANG *et al.*, 2020; RIBES *et al.*, 2020; COLLING; KANTHI, 2020; ZHOU *et al.*, 2020; SHAH *et al.*, 2020; LODIGIANI *et al.*, 2020; BERGER *et al.*, 2020).

Níveis de DD superiores a 1 µg/mL demonstraram associação com um prognóstico desfavorável; e pode ainda ser considerado o principal fator de risco para TEV na admissão, considerando níveis de DD de 1,1405 µg/mL como valor de corte ideal (BRANDÃO *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2020). Cho *et al.* (2021) admitem um DD inferior a 6,494 µg/mL para a exclusão de TVP. Riyahi *et al.* (2021) propuseram que um DD > 5 µg/mL prediz TVP com alta precisão e sugerem o monitoramento regular dos níveis de DD nos estágios iniciais da infecção (RIYAH I *et al.*, 2021). Além disso, pacientes com infecção por COVID-19 e TEP também apresentam níveis de DD mais altos do que aqueles sem TEP, e são mais propensos a estar na UTI. O DD maior que 2,66 µg/mL apresenta uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 67% para EP na APTC nesses pacientes (LÉONARD-LORANT *et al.*, 2020).

Recomendações de consenso sobre ensaios de coagulação e biomarcadores de trombose associados a COVID-19 orientam o uso rotineiro de DD para prever o prognóstico e avaliação da gravidade da doença e risco de TEV, uma vez que os níveis de DD são maiores em pacientes com TEV do que naqueles sem TEV (GOROG *et al.*, 2022; KOLLIAS *et al.*, 2021). Não obstante, alguns resultados expuseram ausência de correlação significativa entre níveis de DD e presença TEV (MELAZZINI *et al.*, 2021). Além disso, muitos dos pacientes com COVID-19 podem apresentar níveis elevados de DD devido outras causas, como a Coagulação Associada à COVID-19 (CAC), idade avançada ou infecção, e não necessariamente evoluir com TEV, tornando questionáveis alguns dos novos usos dados à medição dos níveis de DD (ASAKURA; OGAWA, 2021; THACHILL *et al.*, 2020).

Nesse contexto, destaca-se a constatação de diversos problemas na literatura médica acerca de relatos envolvendo a medição do DD, originando certa confusão devido uma interpretação de dados potencialmente equivocada (THACHILL *et al.*, 2020). Um relatório da International Society on Thrombosis and Haemostasis (2020) elencou diversas inconsistências metodológicas em grande parte dos estudos envolvendo os níveis de DD, entre os quais destaca-se a possibilidade de variabilidade

na resposta dos anticorpos monoclonais para fragmentos de fibrina de diferentes fabricantes (muitas vezes não discriminados nos estudos) (DEMPFLE *et al.*, 2001). Além disso, clareza insuficiente nos métodos de quantificação, inconsistências na magnitude das unidades, entre outros, são potenciais mecanismos de falha metodológica observada nos mesmos estudos.

De todo modo, são esperados níveis aumentados de DD na doença crítica por COVID-19 (por TEV ou qualquer outra condição inflamatória associada à produção de fibrina), os quais não são determinantes na decisão de obter estudos de imagem. Porém, parece razoável considerar, no mínimo, que o DD em níveis normais combinado a um baixo escore de risco clínico é eficaz na exclusão de TEV (OBI *et al.*, 2020; SCHAFER *et al.*, 2022).

2.4.4 Proteína C-reativa

Bem estabelecida como um marcador de inflamação/infecção aguda, a PCR é produzida no fígado em resposta a citocinas inflamatórias (especialmente IL-6). A PCR atua no reconhecimento e depuração fagocitária de patógenos e células danificadas (LEISMAN *et al.*, 2020). Os níveis dessa proteína se alteram rapidamente frente a apresentação e a remoção do estímulo inflamatório, mas podem manter um platô levemente aumentado em doenças sistêmicas ou inflamatórias crônicas, como obesidade e DM. Além disso, pacientes do sexo feminino e idosos também apresentam níveis mais elevados de PCR (NEHRING; GOYAL; PATEL, 2022).

Os níveis de PCR apresentam-se aumentados em pacientes com COVID-19, visto que a infecção pelo SARS-CoV-2 inicia uma descontrolada resposta autoimune pela PCR com ativação de macrófagos e sistema complemento (TORZEWSKI, 2022). Estudos mostram que a concentração sérica de PCR aumentada correlaciona-se com a gravidade e mortalidade da COVID-19, com risco quatro vezes maior de desfecho negativo nesses pacientes (AK; DOĞANAY; YILMAZ, 2022; ALI *et al.*, 2022; MALIK *et al.*, 2021; LEISMAN *et al.*, 2020). A doença grave também se encontrou relacionada ao significativo aumento da PCR em pacientes diabéticos ou hipertensos com COVID-19, em comparação com pacientes previamente hígidos (DEBI *et al.*, 2022; FACHRI *et al.*, 2022).

Ainda, o nível de PCR pode indicar lesões pulmonares da doença nos estágios iniciais do COVID-19 (FACHRI *et al.*, 2022). Estudos post mortem em pacientes com COVID-19 confirmam essa hipótese, demonstrando expressão pulmonar abundante de PCR por meio de imuno-histoquímica (TORZEWSKI, 2022). A PCR em pacientes

graves com COVID-19 aumentou significativamente no estágio inicial, antes mesmo dos achados na TC, mostrando-se um marcador a se pensar na previsão de exacerbação em pacientes não graves (WANG *et al.*, 2021; TAN *et al.*, 2020). Apesar disso, há relatórios demonstrando que mesmo resultados de altos níveis basais de PCR em mais de 97% dos pacientes com COVID-19 na admissão, pode estar relacionado apenas à progressão para doença crítica (SMILOWITZ *et al.*, 2021).

Os níveis de PCR mostraram-se preditivos do risco de TEP e trombose hospitalar, quando a PCR é maior que 100 mg/L (SMILOWITZ *et al.*, 2021; MANOLIS *et al.*; 2021; POYIADJI *et al.*, 2020). Todavia, há estudos que não correlacionam o aumento da PCR ao TEV (NURMOHAMED *et al.*, 2022). Porém, a declaração de consenso do Colóquio Internacional de Biomarcadores de Trombose na COVID-19 orienta além do uso rotineiro para avaliar o prognóstico e gravidade, também para avaliar o risco de TEV (GOROG *et al.*, 2022). Apesar disso, a literatura sobre o tema ainda apresenta discordâncias e mais estudos precisam ser realizados.

3 CASUÍSTICA / MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE PESQUISA

Estudo observacional, longitudinal e retrospectivo de natureza analítica.

3.2 AMOSTRA

Os locais de pesquisa foram os hospitais de assistência terciária da capital do estado do Pará, compreendendo as instituições: FSCMP, HUIBB e HNSG. A população da pesquisa incluiu pacientes internados com COVID-19 com diagnóstico de imagem de TVP e/ou TEP, compreendendo pacientes internados no período de desde o primeiro caso (em cada serviço) a 30/07/2021. Na pesquisa se buscará os laudos positivos para os eventos tromboembólicos pesquisados. Os pacientes sem diagnóstico de COVID-19 na mesma internação que desenvolveram TVP e/ou TEP foram excluídos da pesquisa, assim como, os pacientes que não possuíam em seu prontuário pelo menos uma das duas variáveis laboratoriais (DD ou PCR).

3.3 COLETA DE DADOS

Os autores e o orientador do projeto são vinculados à Faculdade de Medicina do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal do Pará (UFPA). A pesquisa possui como instituição proponente o ICS da UFPA, e como instituições participantes a FSCMPa, o HUIBB e o HNSG, sendo aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) das mesmas (ANEXO A, B e C). O HNSG não possui CEP, sendo permitida a coleta de dados após a aprovação pelo CEP da instituição proponente,

não sendo necessário o encaminhamento a outro CEP. Foram assinados os Termos de Consentimento de Uso de banco de Dados (TCUD) da FSCMP (APÊNDICE A), do HUJBB (APÊNDICE B) e HNSG (APÊNDICE C).

Foram analisados os pacientes com diagnóstico de COVID-19, CID 10 de infecção por coronavírus de localização não especificada (B34.2) e coronavírus, como causa de doenças classificadas em outros capítulos (B97.2). O instrumento de coleta de dados foi uma planilha Excel de elaboração própria, onde se coletou as variáveis elencadas para estudo, sendo elas: Hospital, idade, sexo, data do início da internação, data de encerramento da internação, data de entrada na UTI, data de saída da UTI, IMC, TVP (Sim/Não), TEP (Sim/Não), óbito (Sim/Não), data do óbito, DM (Sim/Não), HAS (Sim/Não), níveis de DD, data de verificação dos níveis de DD, unidade de medida do DD, níveis da PCR, data de verificação dos Níveis da PCR, unidade de medida da PCR.

A coleta das variáveis foi realizada nos prontuários eletrônicos e físicos na Gerência de Arquivo Médico (GAME) da FSCMP e no Setor de regulação assistencial (SRAS) do HUJBB, sendo utilizado apenas prontuários eletrônicos no serviço do HNSG. Os níveis de DD e PCR foram recolhidos do site Ruth Brazão dos pacientes da FSCMP e HNSG, sendo utilizado o programa Lab no HUJBB.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada com o uso do software R, versão 4.1.2 para Windows. Para a caracterização da amostra, foi calculada a média, mediana, mínimo, máximo, amplitude e o desvio-padrão para as variáveis Idade, DD, PCR, IMC, Dias de Internação Total e Dias de Internação em UTI, sendo que para a variável Idade foram calculadas as referidas medidas separadamente por sexo dos pacientes e pelo total, enquanto que para as demais variáveis foram calculados separadamente por tipo de TEV (TVP e TEP) e pelo total. Tais resultados estão expostos em tabelas e também graficamente em *box-plot*. Para as variáveis qualitativas Hospital de Internação, Tipo de Tromboembolismo, Sexo dos Pacientes, presença de DM e HAS foram calculadas as frequências absolutas e relativas, e apresentadas graficamente por meio de gráficos de colunas (barras verticais).

Para verificar a presença de associação entre as variáveis quantitativas foi utilizado o teste de significância sobre Coeficiente de Correlação Posto-Ordem *Spearman*, implementada no software R, o qual utiliza o Algoritmo AS 89, desenvolvido por Best e Roberts (1975), para determinação do P-valor.

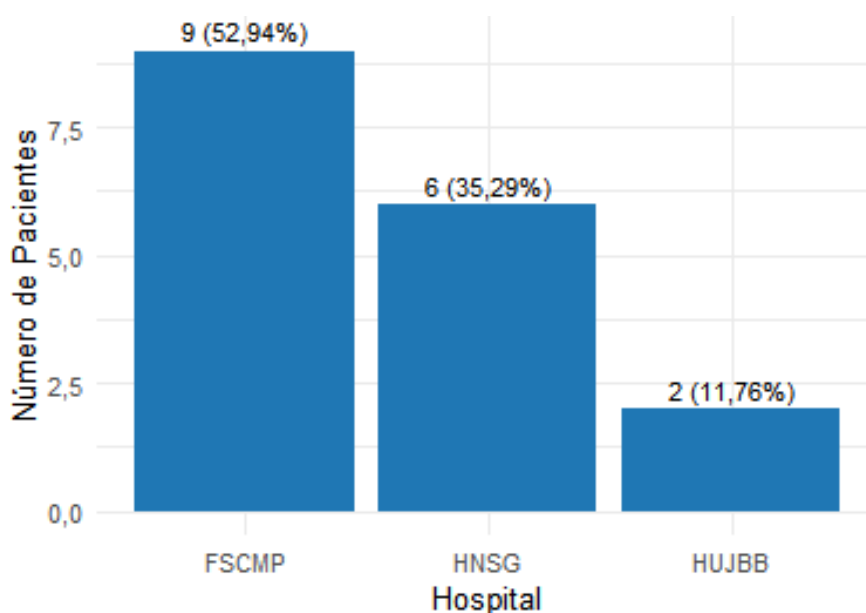
Para verificar presença de associação entre uma variável qualitativa e uma variável quantitativa, foi utilizado o Teste de *Wilcoxon-Mann-Whitney*, também implementada no software R, o qual utiliza o procedimento apresentado por Bauer (1972) para determinação do P-valor e solução dos problemas de parâmetro de localização de duas amostras.

Em todos os teste os limites de rejeição da hipótese nula (H_0) adotados foi de 5% ($\alpha = 0,05$), ou seja, só se rejeitava a hipótese H_0 se o P-valor fosse inferior a 0,05. Em todos os testes também se optou em utilizar testes não-paramétricos em virtude de não requererem pré-suposições, principalmente quanto à normalidade das variáveis analisadas. Destaca-se que embora os testes não-paramétricos sejam menos poderosos que os teste paramétricos, para amostras pequenas e para variáveis que não seguem uma distribuição normal, esses testes são mais eficazes.

4 RESULTADOS

1307 prontuários foram revisados, 17 (1,3%) foram incluídos no estudo por apresentarem TEV confirmado por exame de imagem (15 em UTI, 2 em enfermaria). Foi encontrado variabilidade significativa da prevalência de TEV entre cada hospital: HUIBB de 0,6% (2 TVP de 321), FSCMPa de 1,25% (9 TVP de 720) e HNSG de 2,25% (5 TEP e 1 TVP de 266). A distribuição destes pacientes que apresentaram eventos tromboembólicos por hospital de internação é apresentada no Gráfico 1.

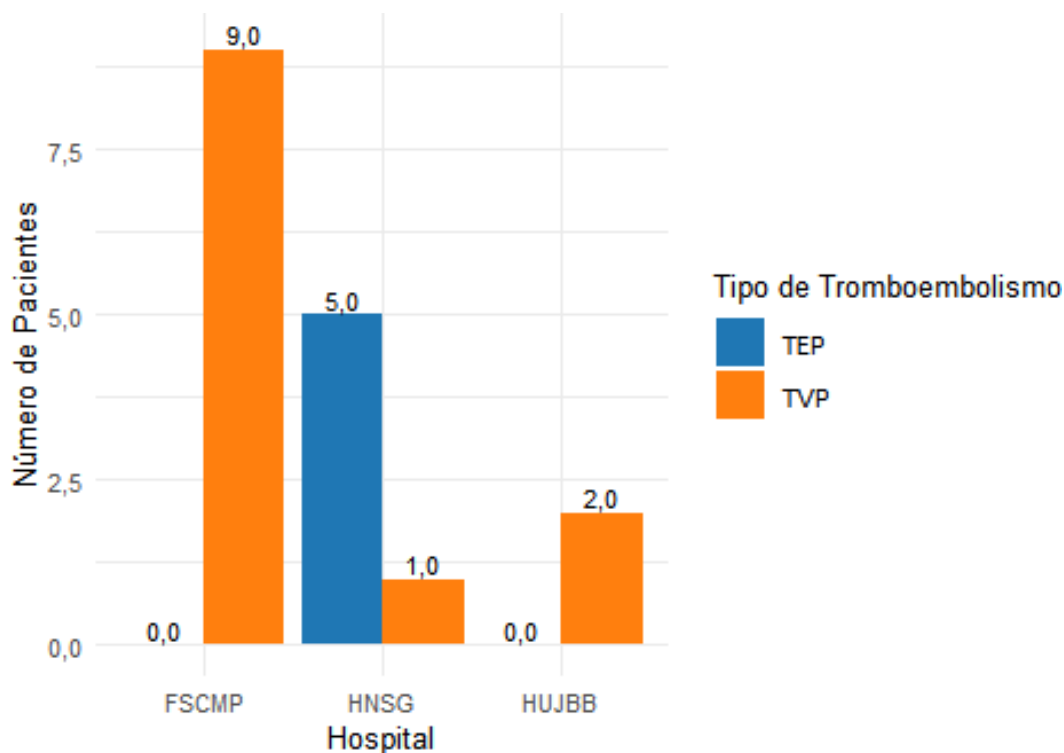
Gráfico 1 - Quantidade de Pacientes por Hospital.



Fonte: Autoria própria, 2022.

O Gráfico 2 apresenta a distribuição do quantitativo de Pacientes por Hospital e Tipo de Tromboembolismo, onde destaca-se o fato de o único hospital a registrar pacientes com Covid-19 que apresentaram TEP foi o Hospital Nossa Senhora de Guadalupe (HNSG) e o número desses pacientes se 5 (cinco) vezes maior que o número de pacientes que tiveram TVP.

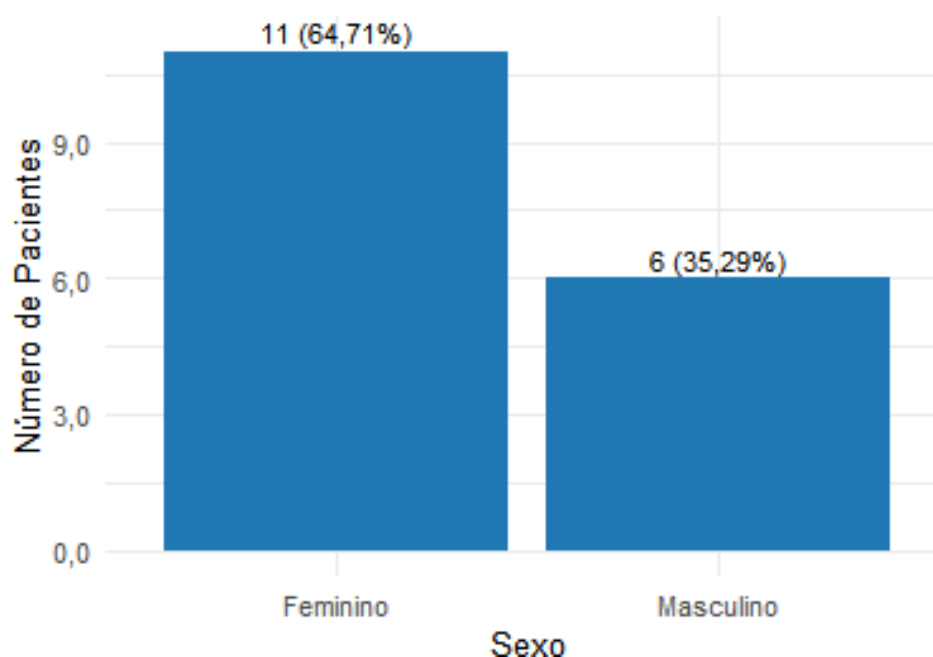
Gráfico 2 - Quantidade de Pacientes por Hospital e Tipo de Tromboembolismo.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Em relação ao sexo dos pacientes, como pode ser observado no Gráfico 3, a maioria dos pacientes que apresentaram eventos tromboembólicos são do sexo feminino.

Gráfico 3 - Quantidade de Pacientes por Sexo.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Em relação à idade dos pacientes, pode-se observar uma variabilidade bem alta, com pacientes a partir de 2 anos e chegando até a 85 anos. A Tabela 1 apresenta as principais medidas estatísticas sobre a idade dos pacientes, distribuídos por sexo.

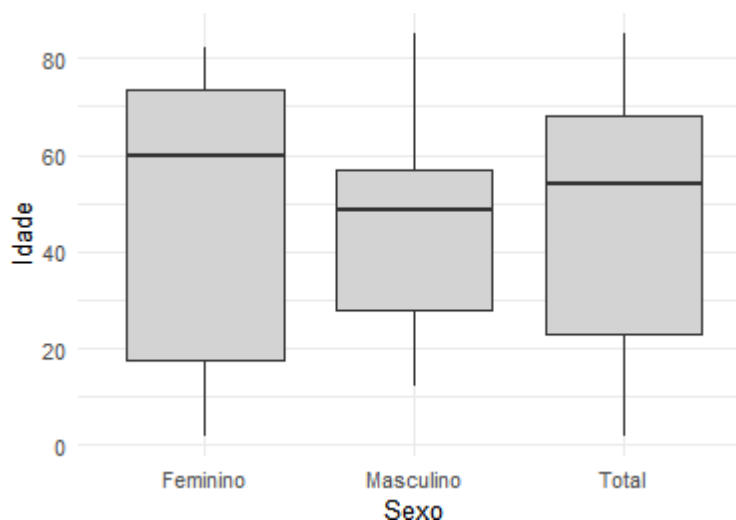
Tabela 1 - Medidas estatísticas da Idade dos pacientes por sexo.

| Sexo | Mínimo | Máximo | Média | Mediana | Amplitude | Desvio-padrão |
|-----------|--------|--------|-------|---------|-----------|---------------|
| Feminino | 2 | 82 | 46 | 60,00 | 80 | 31,50 |
| Masculino | 12 | 85 | 45 | 48,50 | 73 | 26,16 |
| Total | 2 | 85 | 46 | 54,00 | 83 | 28,89 |

Fonte: Autoria própria, 2022.

O Gráfico 4 apresenta o *boxplot* da idade dos pacientes por sexo, onde observa-se que a maioria dos pacientes do sexo masculino se concentram na faixa etária de 28 a 58 anos, enquanto que a maioria das pacientes do sexo feminino se concentram na faixa etária de 18 a 73 anos.

Gráfico 4 - boxplot da Idade dos Pacientes por Sexo.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Em relação aos níveis de DD dos pacientes, observa-se que, tanto os pacientes que tiveram TVP quanto os pacientes que tiveram TEP, apresentam médias e medianas relativamente próximas, porém, a variabilidade nos níveis de D-dímero dos pacientes que tiveram TVP é bem maior que os pacientes que tiveram TEP, com amplitude entre 0,36 a 14,45 microgramas por mililitro ($\mu\text{g/ml}$). A Tabela 2 apresenta as principais medidas estatísticas do nível de DD dos pacientes por tipo de tromboembolismo.

Considerando que para alguns pacientes foi verificado o nível de DD várias vezes durante o período de internação, foram utilizados no cálculo das medidas abaixo apenas o maior nível de DD observado para cada paciente.

Tabela 2 - Medidas estatísticas do Nível de Dímero-D dos pacientes por Tipo de Tromboembolismo.

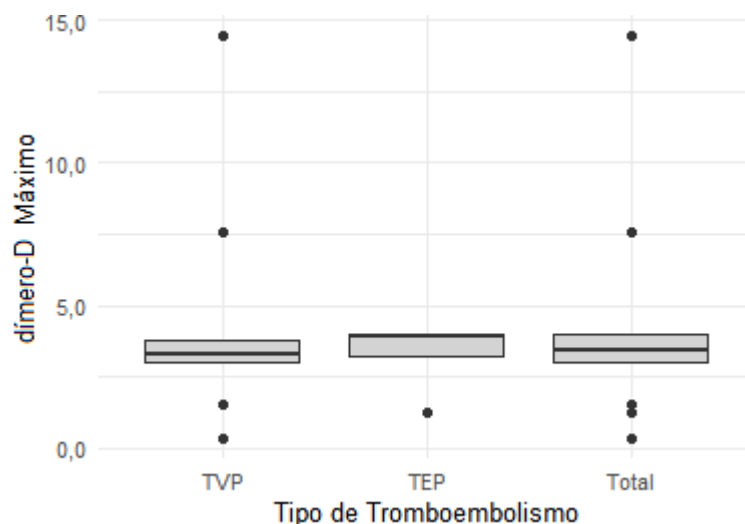
| Tipo de Tromboembolismo | Mínimo | Máximo | Média | Mediana | Amplitude | Desvio-padrão |
|-------------------------|--------|--------|-------|---------|-----------|---------------|
| TVP | 0,36 | 14,45 | 4,50 | 3,28 | 14,09 | 4,21 |
| TEP | 1,22 | 4,00 | 3,27 | 3,93 | 2,78 | 1,37 |
| Total | 0,36 | 14,45 | 4,12 | 3,45 | 14,09 | 3,56 |

Fonte: Autoria própria, 2022.

Por meio do Gráfico 5, que apresenta o *boxplot* do nível de DD máximo dos pacientes por tipo de tromboembolismo, é possível identificar que a maioria dos níveis

de DD dos pacientes concentram-se entre 3 e 4,5 $\mu\text{g/ml}$. Contudo, é possível observar a presença de valores discrepantes (*outliers*), principalmente entre os pacientes que tiveram TVP.

Gráfico 5 - Boxplot do Nível de Dímero-D Máximo dos Pacientes por Tipo de Tromboembolismo.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Em relação aos níveis de PCR dos pacientes, observa-se uma alta variabilidade, com amplitude entre 5,90 e 621,5 miligramas por litro (mg/l). Observa-se também uma alta divergência nas medidas dos pacientes que tiveram TVP em relação aos pacientes que tiveram TEP, apresentam médias, medianas e desvio-padrão bem distantes. A Tabela 3 apresenta as principais medidas estatísticas do nível de PCR dos pacientes por tipo de tromboembolismo.

Considerando que para alguns pacientes também foi verificado o nível de PCR várias vezes durante o período de internação, foram utilizados no cálculo das medidas abaixo apenas o maior nível de PCR observado para cada paciente.

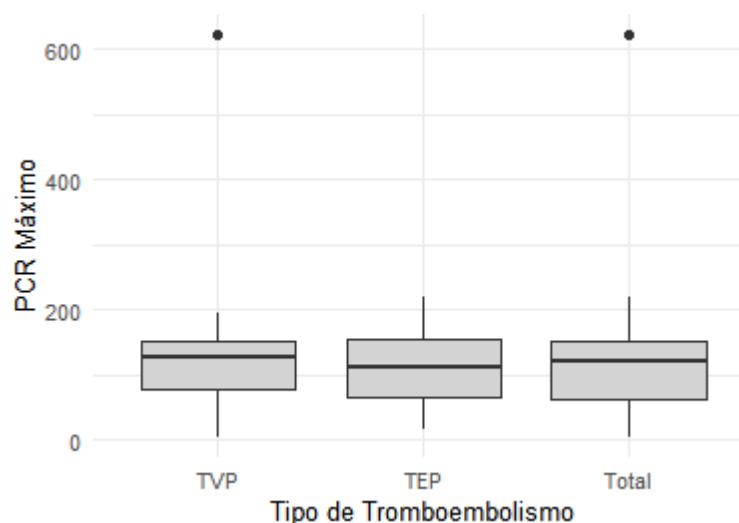
Tabela 3 - Medidas estatísticas do Nível de PCR dos pacientes por Tipo de Tromboembolismo.

| Tipo de Tromboembolismo | Mínimo | Máximo | Média | Mediana | Amplitude | Desvio-padrão |
|-------------------------|--------|--------|-------|---------|-----------|---------------|
| TVP | 5,90 | 621,50 | 156,7 | 128,30 | 615,60 | 163,34 |
| TEP | 16,50 | 218,20 | 113,5 | 113,00 | 201,70 | 78,09 |
| Total | 5,90 | 621,50 | 143,2 | 122,10 | 615,60 | 140,86 |

Fonte: Autoria própria, 2022.

Por meio do Gráfico 6, que apresenta o *boxplot* do nível PCR máximo dos pacientes por tipo de tromboembolismo, é possível se obter mais detalhes sobre a distribuição dos níveis de PCR dos pacientes, identificando a presença de valores bastante discrepantes (*outliers*) nos níveis de PCR.

Gráfico 6 - Boxplot do Nível de PCR dos Pacientes por Tipo de Tromboembolismo.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Em relação ao IMC dos pacientes, observa-se que, tanto os pacientes que tiveram TVP quanto os pacientes que tiveram TEP, apresentam médias e medianas relativamente próximas, porém, a variabilidade no IMC dos pacientes é bastante alta, com pacientes abaixo do nível de baixo peso (<18,5) e pacientes com alto grau de obesidade (>40). A Tabela 4 apresenta as principais medidas estatísticas do IMC dos pacientes por tipo de tromboembolismo.

Tabela 4 - Medidas estatísticas do Índice de Massa Corporal dos pacientes por Tipo de Tromboembolismo.

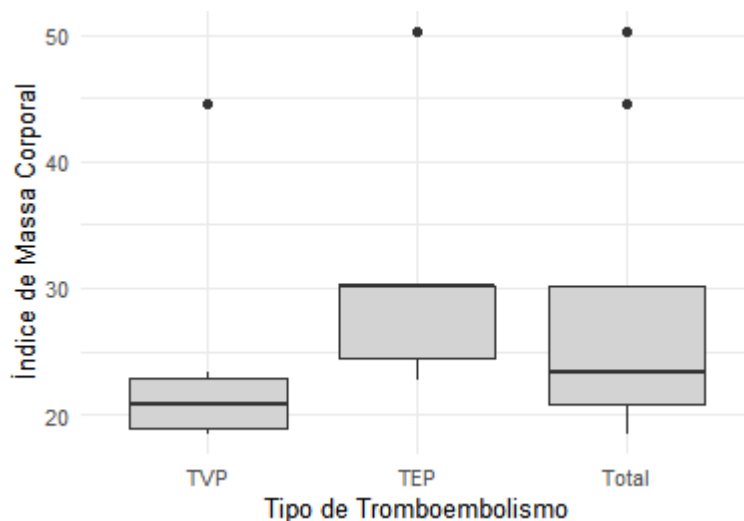
| Tipo de Tromboembolismo | Mínimo | Máximo | Média | Mediana | Amplitude | Desvio-padrão |
|-------------------------|--------|--------|-------|---------|-----------|---------------|
| TVP | 18,50 | 44,59 | 24,44 | 20,87 | 26,09 | 10,04 |
| TEP | 22,70 | 50,25 | 31,51 | 30,08 | 27,55 | 10,99 |
| Total | 18,50 | 50,25 | 27,65 | 23,28 | 31,75 | 10,60 |

Fonte: Autoria própria, 2022.

Por meio do Gráfico 7, que apresenta o *boxplot* do IMC dos pacientes por tipo

de tromboembolismo, é possível identificar que o TVP é mais comum entre pacientes baixos níveis de IMC, enquanto que o TEP é mais comum em pacientes com altos níveis de IMC. Além disso, é possível observar a presença de valores discrepantes (*outliers*), tanto para os pacientes que tiveram TVP quanto para os que tiveram TEP.

Gráfico 7 - Boxplot do Índice de Massa Corporal dos Pacientes por Tipo de Tromboembolismo.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Em relação aos dias de internação dos pacientes, observa-se uma alta variabilidade, com intervalo de 9 a 124 dias de internação, e que a média de internação dos pacientes que tiveram TVP é aproximadamente 20 dias a mais que a média dos pacientes que tiveram TEP. A Tabela 5 apresenta as principais medidas estatísticas dos dias de internação dos pacientes por tipo de tromboembolismo.

Tabela 5 - Medidas estatísticas dos Dias de Internação dos pacientes por Tipo de Tromboembolismo.

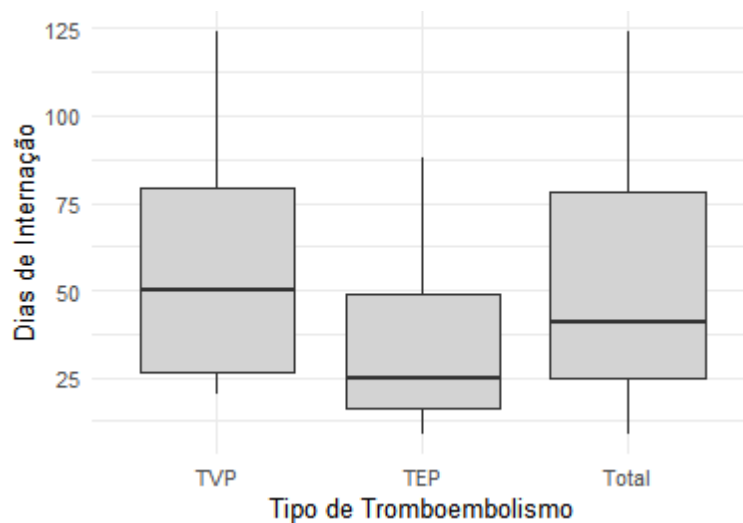
| Tipo de Tromboembolismo | Mínimo | Máximo | Média | Mediana | Amplitude | Desvio-padrão |
|-------------------------|--------|--------|-------|---------|-----------|---------------|
| TVP | 20,00 | 124,00 | 55,50 | 50,00 | 104,00 | 33,05 |
| TEP | 9,00 | 88,00 | 37,40 | 25,00 | 79,00 | 32,07 |
| Total | 9,00 | 124,00 | 50,18 | 41,00 | 115,00 | 32,87 |

Fonte: Autoria própria, 2022.

Por meio do Gráfico 8, que apresenta o *boxplot* dos dias de internação dos pacientes por tipo de tromboembolismo, é possível identificar que a amplitude maior dos dias de internação dos pacientes que tiveram TVP, sendo que a maioria ficou internado até aproximadamente 80 dias, enquanto que a maioria dos pacientes que

tiveram TEP ficaram internados até aproximadamente 50 dias.

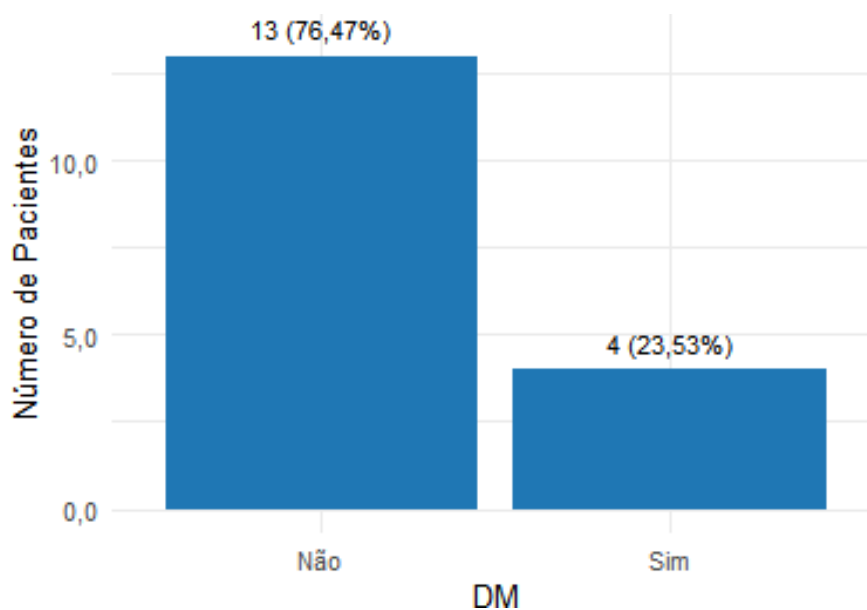
Gráfico 8 - Boxplot dos dias de internação dos Pacientes por Tipo de Tromboembolismo.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Em relação à presença de diabetes *mellitus* (DM) entre os pacientes, conforme apresentado no Gráfico 9, observa-se que a maioria (76,47%) dos pacientes não são acometidos de diabetes *mellitus*.

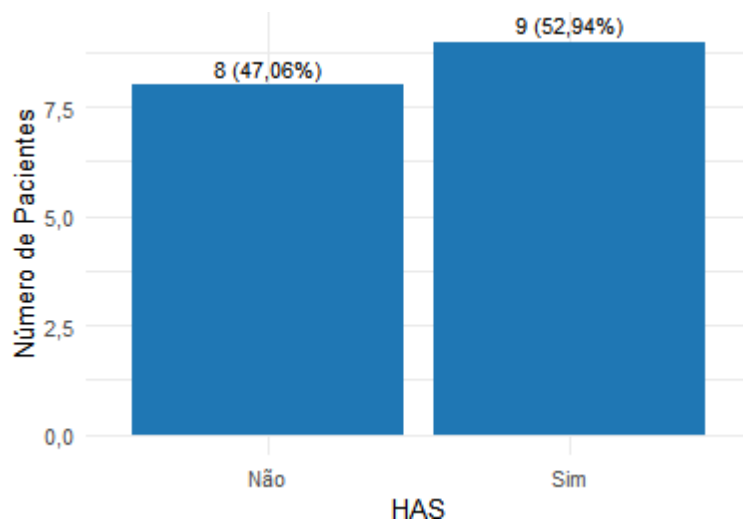
Gráfico 9 - Quantidade de Pacientes pela presença de diabetes mellitus.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Em relação à presença de HAS entre os pacientes, conforme apresentado no Gráfico 10, observa-se um equilíbrio entre os pacientes que são acometidos de hipertensão arterial sistêmica e os que não são, sendo que a ligeira maioria (52,94%) são hipertensos.

Gráfico 10 - Quantidade de Pacientes pela presença de hipertensão arterial sistêmica.

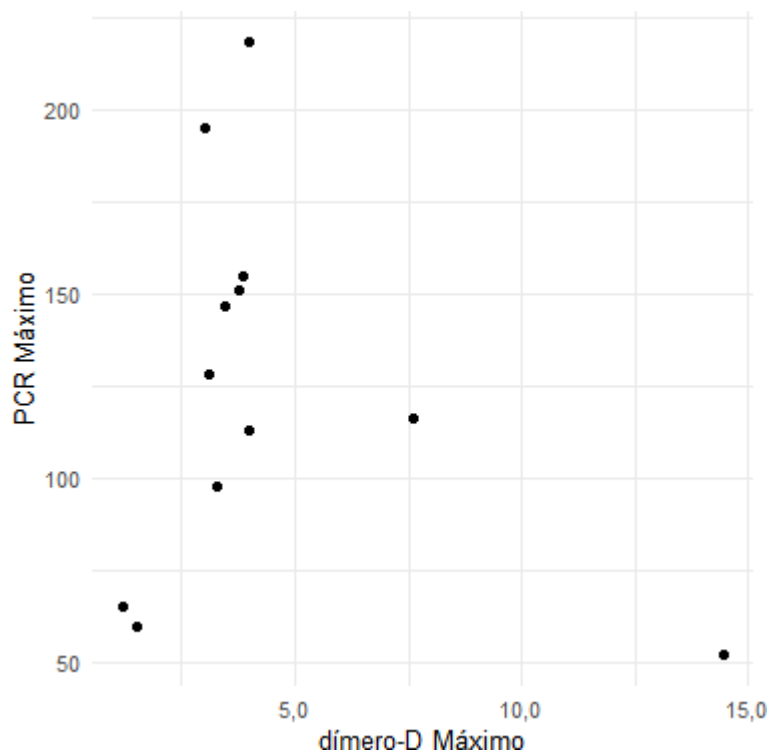


Fonte: Autoria própria, 2022.

O Coeficiente de Correlação de *Spearman* para os níveis de DD Máximo e os níveis da PCR Máximo dos pacientes é de 0,081. A estatística teste, onde a hipótese H_0 é que o coeficiente de correlação é igual a 0 (zero) foi de 262,960 (P-valor igual a 0,803). Com esses resultados, conclui-se, com nível de significância de 5%, de que a hipótese H_0 não pode ser rejeitada, ou seja, que não há indício estatísticos de que haja correlação entre os níveis de DD Máximo e os níveis da PCR Máximo dos pacientes.

O Gráfico 11 apresenta a dispersão entre os níveis de DD Máximo e os níveis da PCR Máximo dos pacientes, onde observa-se a inexistência de correlação linear entre os níveis de DD Máximo e os níveis da PCR Máximo dos pacientes. Destaca-se também a existência de apenas 12 registros, visto que dos 17 pacientes 4 não possuem medidas de DD e 1 não possui medida de PCR.

Gráfico 11 - Gráfico de dispersão entre os níveis de Dímero-D e os níveis da PCR.

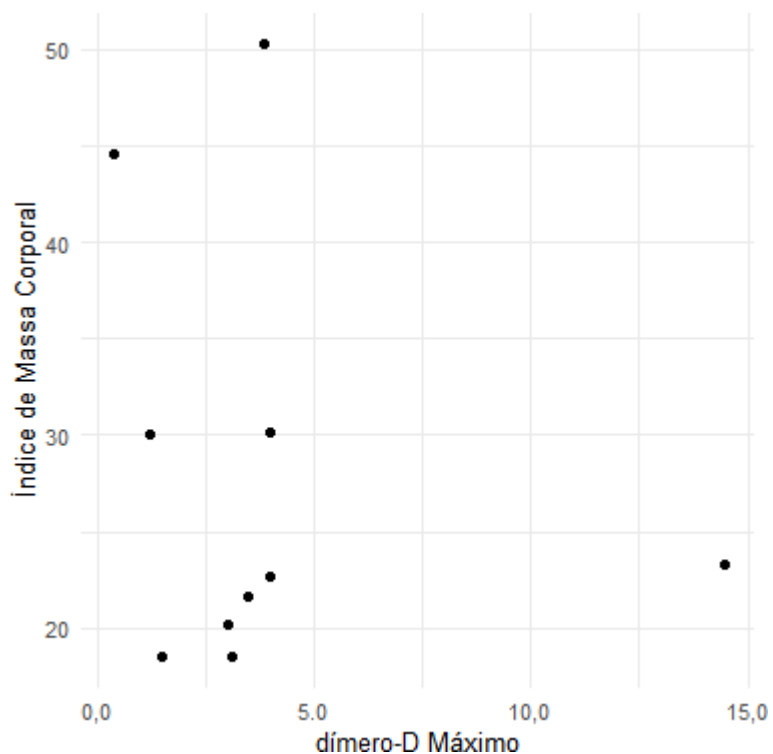


Fonte: Autoria própria, 2022.

O Coeficiente de Correlação de *Spearman* para os níveis de DD Máximo e o IMC dos pacientes é de 0,110. A estatística teste, onde a hipótese H_0 é que o coeficiente de correlação é igual a 0 (zero) foi de 146,890 (P-valor igual a 0,763). Com esses resultados, conclui-se, com nível de significância de 5%, de que a hipótese H_0 não pode ser rejeitada, ou seja, que não há indício estatísticos de que haja correlação entre os níveis de DD Máximo e o IMC dos pacientes.

O Gráfico 12 apresenta a dispersão entre os níveis de DD Máximo e o IMC dos pacientes, onde observa-se a inexistência de correlação linear entre os níveis de DD Máximo e o IMC dos pacientes. Destaca-se também a existência de apenas 10 registos, visto que dos 17 pacientes 1 não possui medida de DD, 3 não possuem medida de IMC e outros 3 não possuem medidas de DD e IMC.

Gráfico 12 - Gráfico de dispersão entre os níveis de Dímero-D e o IMC dos pacientes.

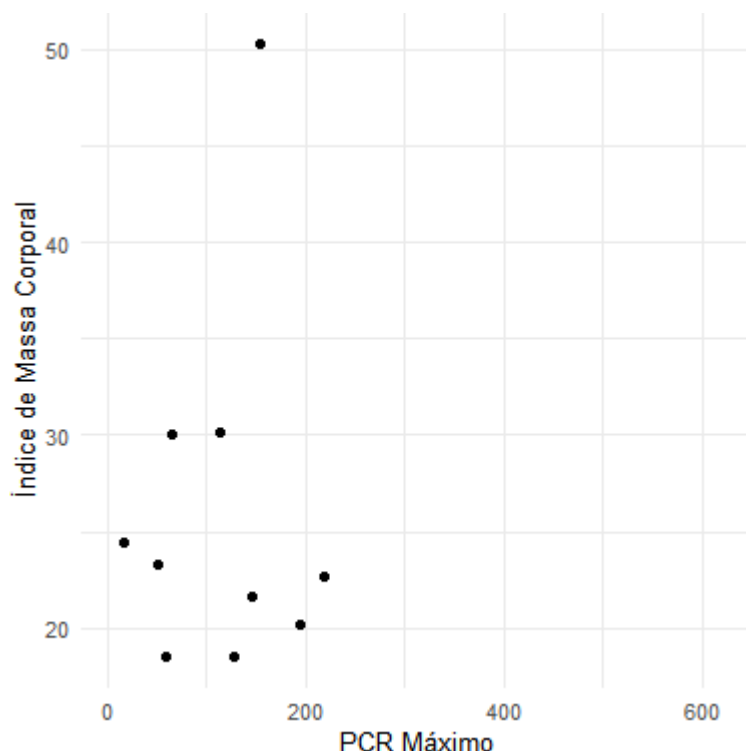


Fonte: Autoria própria, 2022.

O Coeficiente de Correlação de *Spearman* para os níveis de PCR Máximo e o IMC dos pacientes é de -0,097. A estatística teste, onde a hipótese H_0 é que o coeficiente de correlação é igual a 0 (zero) foi de 181,049 (P-valor igual a 0,789). Com esses resultados, conclui-se, com nível de significância de 5%, de que a hipótese H_0 não pode ser rejeitada, ou seja, que não há indício estatísticos de que haja correlação entre os níveis de PCR Máximo e o IMC dos pacientes.

O Gráfico 13 apresenta a dispersão entre os níveis de PCR Máximo e o IMC dos pacientes, onde observa-se a inexistência de correlação linear entre os níveis de PCR Máximo e o IMC dos pacientes. Destaca-se também a existência de apenas 10 registos, visto que dos 17 pacientes 1 não possui medida de PCR e 6 não possuem medida de IMC.

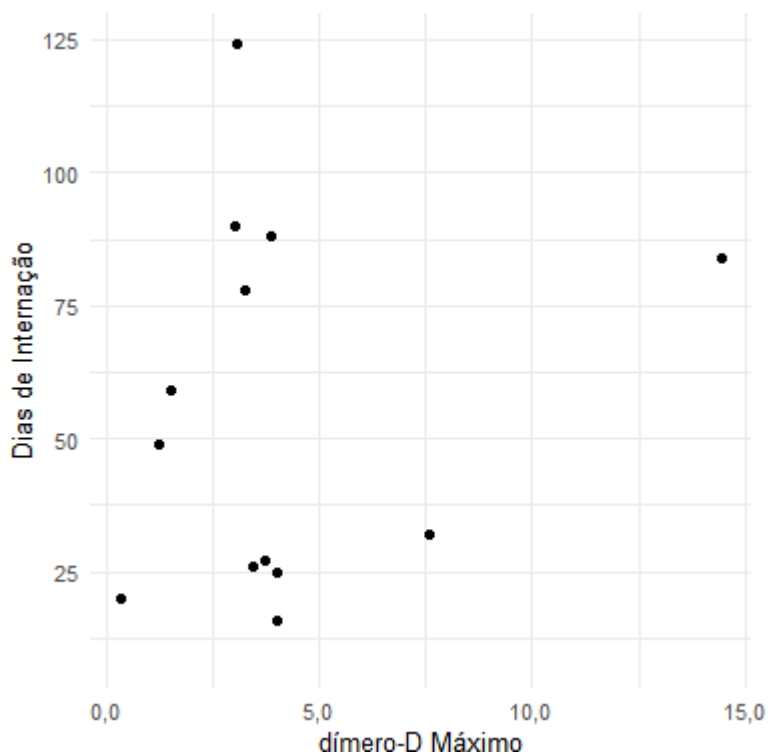
Gráfico 13 - Gráfico de dispersão entre os níveis da PCR e o IMC dos pacientes.



Fonte: Autoria própria, 2022.

O Coeficiente de Correlação de *Spearman* para os níveis de DD Máximo e os dias de internação dos pacientes é de -0,100. A estatística teste, onde a hipótese H_0 é que o coeficiente de correlação é igual a 0 (zero) foi de 402,052 (P-valor igual a 0,734). Com esses resultados, conclui-se, com nível de significância de 5%, de que a hipótese H_0 não pode ser rejeitada, ou seja, que não há indício estatísticos de que haja correlação entre os níveis de DD Máximo e os dias de internação dos pacientes. O Gráfico 14 apresenta a dispersão entre os níveis de DD Máximo e os dias de internação dos pacientes, onde observa-se a inexistência de correlação linear entre os níveis de DD Máximo e os dias de internação dos pacientes. Destaca-se também a existência de apenas 13 registos, visto que dos 17 pacientes 4 não possuem medidas de DD.

Gráfico 14 - Gráfico de dispersão entre os níveis de Dímero-D e os dias de internação.

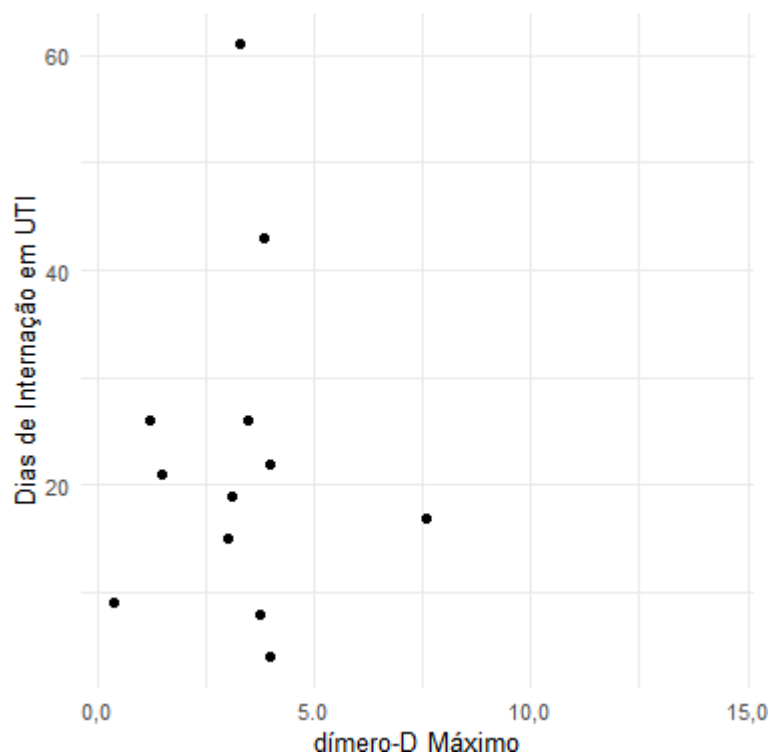


Fonte: Autoria própria, 2022.

O Coeficiente de Correlação de *Spearman* para os níveis de DD Máximo e os dias de internação em UTI dos pacientes é de $-0,070$. A estatística teste, onde a hipótese H_0 é que o coeficiente de correlação é igual a 0 (zero) foi de 306,070 (P-valor igual a 0,828). Com esses resultados, conclui-se, com nível de significância de 5%, de que a hipótese H_0 não pode ser rejeitada, ou seja, que não há indícios estatísticos de que haja correlação entre os níveis de DD Máximo e os dias de internação em UTI dos pacientes.

O Gráfico 15 apresenta a dispersão entre os níveis de DD Máximo e os dias de internação em UTI dos pacientes, onde observa-se a inexistência de correlação linear entre os níveis de DD Máximo e os dias de internação em UTI dos pacientes. Destaca-se também a existência de apenas 12 registros, visto que dos 17 pacientes 3 não possuem medidas de DD, 1 não ficou internado em UTI e outro não possui medida de DD e não ficou internado em UTI.

Gráfico 15 - Gráfico de dispersão entre os níveis de Dímero-D e os dias de internação em UTI.

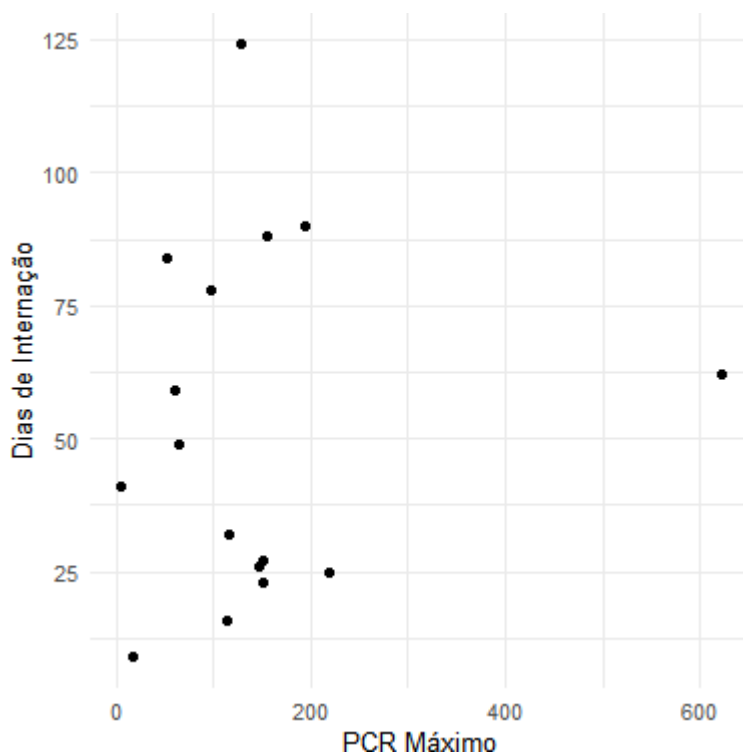


Fonte: Autoria própria, 2022.

O Coeficiente de Correlação de *Spearman* para os níveis de PCR e os dias de internação dos pacientes é de 0,130. A estatística teste, onde a hipótese H_0 é que o coeficiente de correlação é igual a 0 (zero) foi de 592,000 (P-valor igual a 0,633). Com esses resultados, conclui-se, com nível de significância de 5%, de que a hipótese H_0 não pode ser rejeitada, ou seja, que não há indício estatísticos de que haja correlação entre os níveis de PCR Máximo e os dias de internação dos pacientes.

O Gráfico 16 apresenta a dispersão entre os níveis de PCR Máximo e os dias de internação dos pacientes, onde observa-se a inexistência de correlação linear entre os níveis de DD Máximo e os dias de internação dos pacientes. Destaca-se também a existência de apenas 16 registos, visto que dos 17 pacientes 1 não possui medida de PCR.

Gráfico 16 - Gráfico de dispersão entre os níveis de PCR e os dias de internação.

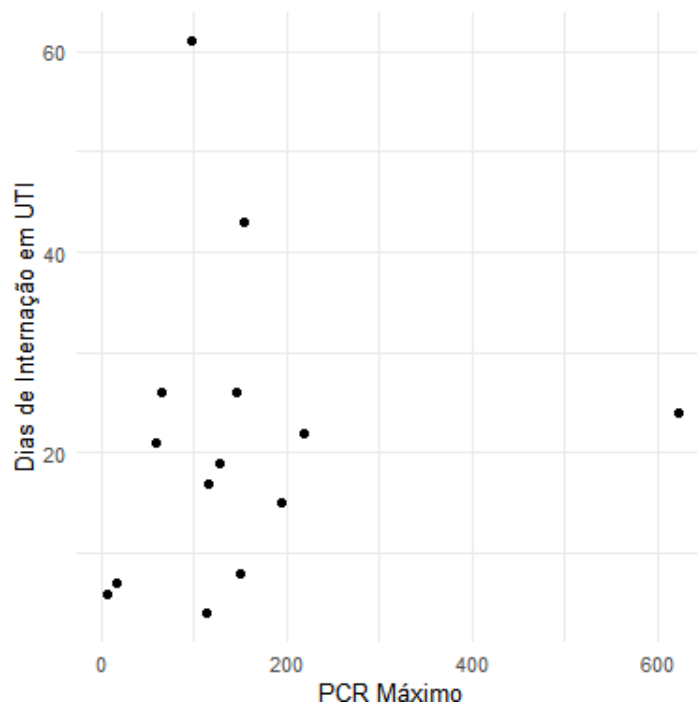


Fonte: Autoria própria, 2022.

O Coeficiente de Correlação de *Spearman* para os níveis de PCR Máximo e os dias de internação em UTI dos pacientes é de 0,300. A estatística teste, onde a hipótese H_0 é que o coeficiente de correlação é igual a 0 (zero) foi de 318,850 (P-valor igual a 0,299). Com esses resultados, conclui-se, com nível de significância de 5%, que a hipótese H_0 não pode ser rejeitada, ou seja, que não há indício estatísticos de que haja correlação entre os níveis de PCR Máximo e os dias de internação em UTI dos pacientes.

O Gráfico 17 apresenta a dispersão entre os níveis de PCR Máximo e os dias de internação em UTI dos pacientes, onde observa-se a inexistência de correlação linear entre os níveis de PCR e os dias de internação em UTI dos pacientes. Destaca-se também a existência de apenas 14 registos, visto que dos 17 pacientes 1 não possui medida de PCR e 2 não ficaram internados em UTI.

Gráfico 17 - Gráfico de dispersão entre os níveis de PCR e os dias de internação em UTI.



Fonte: Autoria própria, 2022.

O Gráfico 18 apresenta o número de óbitos por TEV, onde pode ser observado que apenas pacientes que tiveram TVP vieram a falecer.

Gráfico 18 - Óbito dos pacientes em relação ao TEV.

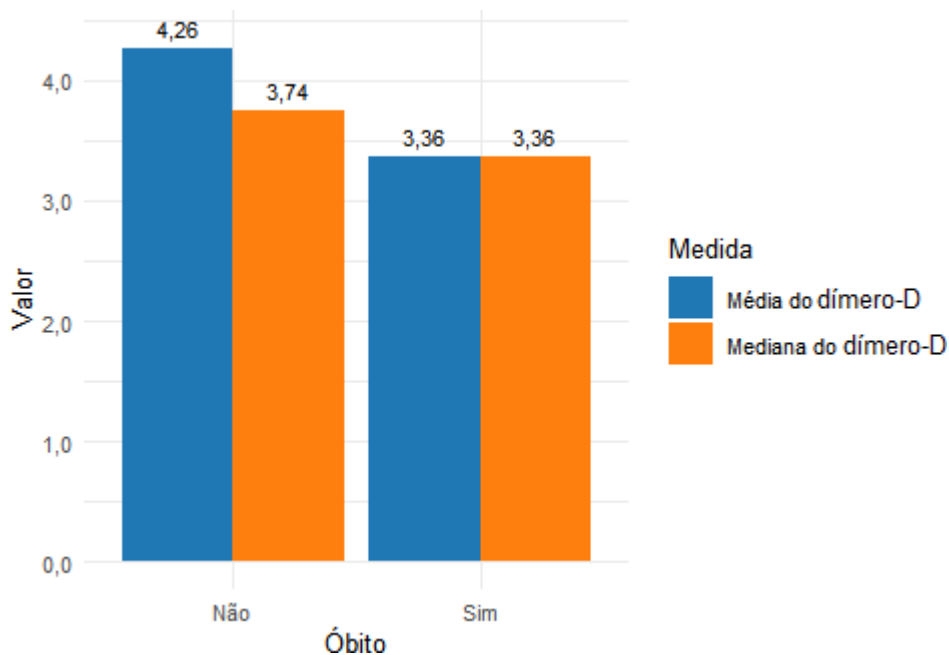


Fonte: Autoria própria, 2022.

Para verificar a associação entre os níveis de DD e o desfecho de alta ou óbito, foi utilizado o teste de *Wilcoxon-Mann-Whitney*. A estatística teste, onde a hipótese H_0 é que os níveis de DD dos pacientes que tiveram alta segue a mesma distribuição dos níveis de DD dos pacientes que evoluíram à óbito, foi de 12,00 (P-valor igual a 0,921). Com esses resultados, conclui-se, com nível de significância de 5%, que a hipótese H_0 não pode ser rejeitada, ou seja, que não há indício estatísticos de que os níveis de DD dos pacientes influenciam no desfecho de alta ou óbito, visto que ambos seguem a mesma distribuição.

O Gráfico 19 apresenta a média e mediana dos níveis de DD Máximo dos pacientes que vieram à óbito e a média e mediana dos níveis de DD Máximo dos pacientes que não vieram à óbito, onde se evidencia que tanto as médias quanto as mediana são bem próximas, reforçando a conclusão de que os níveis de DD dos pacientes não influenciam no desfecho de alta ou óbito.

Gráfico 19 - Média e mediana dos níveis de Dímero-D por desfecho de alta ou óbito.



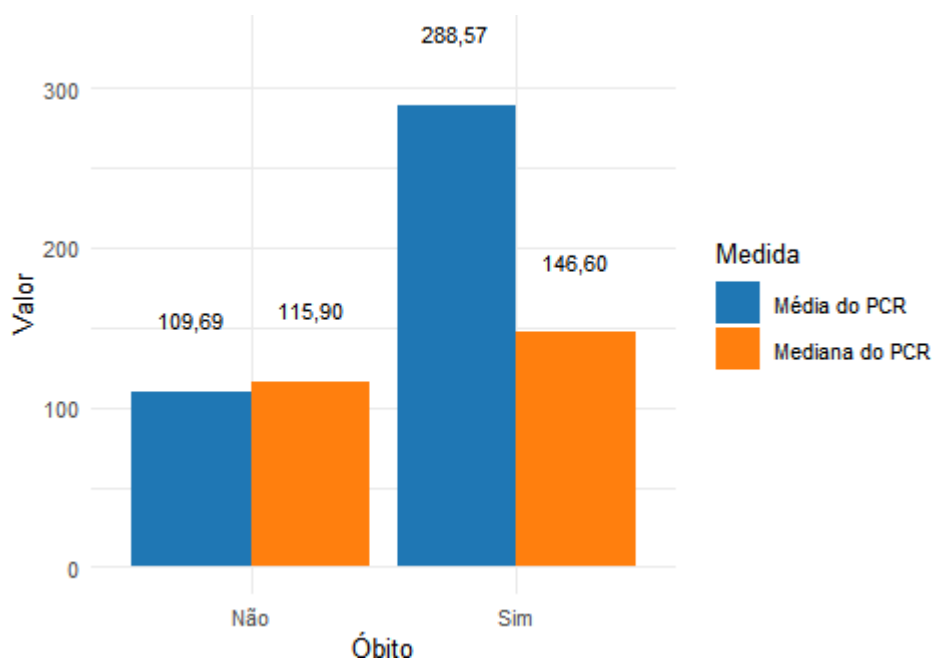
Fonte: Autoria própria, 2022.

Para verificar a associação entre os níveis de PCR e o desfecho de alta ou óbito, também foi utilizado o teste de *Wilcoxon-Mann-Whitney*. A estatística teste, onde a hipótese H_0 é que os níveis de PCR dos pacientes que tiveram alta seguem a mesma distribuição dos níveis de PCR dos pacientes que evoluíram à óbito, foi de 13,00 (P-

valor igual a 0,439). Com esses resultados, conclui-se, com nível de significância de 5%, que a hipótese H_0 não pode ser rejeitada, ou seja, que não há indício estatísticos de que os níveis de PCR dos pacientes influenciam no desfecho de alta ou óbito, visto que ambos seguem a mesma distribuição.

O Gráfico 20 apresenta a média e mediana dos níveis de PCR Máximo dos pacientes que vieram à óbito e a média e mediana dos níveis de PCR Máximo dos pacientes que não vieram à óbito, onde se evidencia que a média dos níveis de PCR Máximo dos pacientes que vieram à óbito é bem maior que a média dos que não vieram à óbito e receberam alta. Contudo, destaca-se que a alta diferença entre as médias é influenciada pela presença de valores discrepantes (*outliers*). Já em relação à mediana, verifica-se que para ambos os grupos são bem próximas, visto que é uma medida menos sensível a (*outliers*), reforçando a conclusão de que os níveis de PCR dos pacientes não influenciam no desfecho de alta ou óbito.

Gráfico 20 - Média e mediana dos níveis de PCR por desfecho de alta ou óbito.



Fonte: Autoria própria, 2022.

5 DISCUSSÃO

A incidência relatada de TEV na COVID-19 é altamente variável, sugerindo que fatores de risco individuais influenciam significativamente no risco trombótico e tromboembólico. Os dados obtidos em nosso estudo enquadram-se centralmente

neste cenário. Em nossa série de 17 casos, houvera perfis muito singulares, incluindo idade de 2 a 85 anos, bem como comorbidades específicas, tais com neoplasia maligna, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), IMC < 18,5 em um caso, e 50 em outro caso, entre outras; fatores que podem tendenciar as análises na vigência de uma amostra pequena.

A prevalência encontrada de TEV de 1,3% pode ser considerada baixa em comparação com muitos outros relatórios. A maioria dos estudos demonstram incidências mais elevadas e consideravelmente variadas. Entre os pacientes estudados por Martinot *et al.* (2021) e Al-samkari *et al.* (2020), 4% e 4,8% apresentaram TEV confirmada com exame de imagem, respectivamente. No entanto, dados como o de Thondapu *et al.* (2021) e Liang *et al.* (2021) constata valores respectivos de 24,6% e 20,0% de pacientes com TEV no contexto da hospitalização. Em contrapartida, um estudo Japonês encontrou uma diminuta taxa de TEV (0,8%) (YAMASHITA *et al.*, 2021).

As diferenças em nossos resultados, bem como a disparidade de prevalência nos diferentes centros deste estudo podem ser explicadas por características intrínsecas desses mesmos serviços. Embora sendo um estudo multicêntrico com 1307 prontuários de pacientes com COVID-19 confirmado, há importante risco de viés considerando-se que a ausência de casos de TEP no HUUJBB e FSCMPa está associada a indisponibilidade da APTC, a ferramenta diagnóstica de confirmação para este tipo de TEV nos mesmos hospitais, implicando no importante viés de subdiagnóstico. Tal limitação se manifesta nos dois serviços públicos dentre os três centros deste estudo, mas não no serviço privado. O único centro privado, HNSG dispendo de superior infraestrutura, possui disponibilidade da APTC, sendo um centro de referência também em cuidados intensivos.

Além disso, durante o período considerado para a presente análise, não foram encontradas evidências de estratégia de triagem de TEV entre os pacientes positivos para COVID-19 nos dois centros públicos, assim como no estudo que encontrou a taxa de TEV de 0,8%. Sem um protocolo definido para obter exames de imagens de pacientes com suspeita de TEV, diversos eventos tromboticos provavelmente foram perdidos.

O HUUJBB possui dados interessantes, apenas dois pacientes possuíam TVP diagnosticada pela USGD, representando taxa de 0,6%. Cinco pacientes com TEP (quatro com o diagnóstico na declaração de óbito e um com o diagnóstico de

probabilidade por ecocardiograma) e um com suspeita clínica de TVP (apesar da solicitação de USGD de MMII, foi optado pelo tratamento paliativo, e o exame solicitado fora revogado) foram encontrados. Assim, incluindo-se as suspeições de TEV que não puderam ser investigadas por imagem a prevalência alcança 2,49%. Ainda, muitos TEV podem ser oligosintomáticos ou mesmo assintomáticos, e sua manifestação primeira, ser o óbito.

Apesar da ausência de correlação estatística significativa, encontramos uma prevalência de TEV superior em mulheres (64,71%, 11) na amostra pesquisada, não obstante, uma meta-análise apresentou resultado diferente, com pacientes do sexo masculino com COVID-19 sendo mais propensos a sofrer TEV (69%) (WU et al., 2021). Uma análise univariável também concluiu que o sexo masculino foi associado com TEV (THONDAPU et al., 2021). Em contraste, a meta-análise de Lobbes et al. (2021) não encontrou associação entre o risco de TEV e o sexo masculino. A não exclusão de pacientes com condições associadas ao estado pró-coagulante capazes de gerar TEV atribuível a outras causas, bem como o pequeno número de nossa amostra podem ajudar a explicar essa diferença.

Encontramos uma idade média de 46,35 anos. A idade média de pacientes com COVID-19 e TEV relatada na literatura é de 64,5 anos, demonstrando que o TEV é mais comum entre indivíduos com COVID-19 na presença de idade avançada (WU et al., 2021). Outro relatório encontrou 100% dos pacientes que desenvolveram TEV com mais de 40 anos, sendo 57,14% deles entre 40 a 80, semelhante aos nossos achados, com 41,17% dos pacientes dentro da mesma faixa etária (LIANG *et al.*, 2021). Deve-se ressaltar que nosso estudo possui 4 pacientes com menos de 18 anos (2, 9, 11 e 12 anos), todos da FSCMPa, que é referência de tratamento pediátrico na capital. Assim, a inclusão dos dados de um centro referência em pediatria em uma amostra reduzida podem estar deslocando falsamente a média e mediana das idades. Apesar disso, em consonância com os achados desta pesquisa, a literatura demonstra não haver relação entre presença de TEV e a idade (LOBBES *et al.*, 2021).

O nível de DD observado teve média de 4,12 µg/ml, com a maioria dos níveis de DD dos pacientes concentrando-se entre 3 e 4,5 µg/ml. Esses dados estão de acordo com a literatura, onde é demonstrado que níveis de DD elevado, mesmo na apresentação inicial, são preditivos de complicações associadas à coagulação durante a hospitalização, incluído TEV (DD > 2,5 µg/ml) (Al-SAMKARI *et al.*, 2020).

Em nossa amostra é possível observar a presença de valores consideravelmente discrepantes, principalmente entre os pacientes que apresentaram TVP. Nestes casos, os pacientes encontravam-se em sua maioria hospitalizados nos serviços que não dispunham de APTC.

O nível de PCR teve média de 143,23 mg/l e mediana de 122,10 mg/l. Entre 2.601 pacientes hospitalizados com COVID-19, foi obtida mediana de PCR de 108 mg/L; sendo concentrações de PCR acima do valor mediano associadas a TEV e mortalidade, em comparação com PCR abaixo da mediana (SMILOWITZ *et al.*, 2021). De semelhante modo, a amostra deste estudo encontrou mediana acima da estudada por Smilowitz *et al.* (2021), visto que o estudo caracteriza apenas a subpopulação de pacientes com TEV. Marcadores adicionais na apresentação inicial preditiva de trombose durante a hospitalização incluíram PCR > 100 mg/L (AL-SAMKARI *et al.*, 2020). A PCR é um reagente inespecífico de fase aguda. Níveis elevados de PCR estão diretamente correlacionados com o nível de inflamação e gravidade da doença. Os resultados dessa meta-análise são consistentes com outros pequenos estudos de coorte que associam positivamente níveis elevados de PCR com gravidade da doença (YU *et al.*, 2020).

Os achados em nosso estudo demonstram não haver relação entre IMC e risco de TEV. O valor de IMC mínimo de 18,50 kg/m², máximo de 50,25 kg/m², média de 27,65 kg/m² e mediana de 23,28 kg/m² com os valores específicos de cada centro incluídos neste estudo permitem identificar que a TVP é mais comum entre pacientes baixo níveis de IMC, enquanto que o TEP é mais comum em pacientes com altos níveis de IMC. Neste caso, o fato de apenas um serviço ser capaz de realizar o diagnóstico de TEP consiste numa justificativa razoável.

Além disso, a significativa discrepância nos valores de IMC entre os pacientes com TEV pode ser explicada pelas características pelas áreas de referência de atuação do serviço na qual os pacientes se encontravam (o serviço HJBB, é um centro de referência em doenças infectocontagiosas). Para exemplificar, um paciente pediátrico da FSCMPa apresentava desnutrição e ICC; outro paciente do HJBB apresentava desnutrição grave, HIV e neurotoxoplasmose. Ainda, apenas o HNSG apresentava registro de IMC em todos os prontuários coletados, contrastando com o observado nos prontuários da FSCMPa e do HJBB, que não apresentavam esse registro, em sua maioria.

A meta-análise de Wu *et al.* (2021) encontrou que o IMC médio em pacientes com COVID-19 que apresentaram TEV na internação foi de 27,22 kg/m², em uma população com IMC variando de 25,70 a 28,75 kg/m². Em outro estudo, pacientes com TEV apresentaram IMC médio de 26,9 kg/m² (YAMASHITA¹ *et al.*, 2021). Uma série de casos japonesa também indica que valores semelhantes aos encontrados em nosso estudo, com IMC médio de 27,7 kg/m². O aumento do tecido adiposo é um fator de risco bem conhecido para o desenvolvimento de TEV devido suas características próinflamatórias, e pode ser considerado um fator de risco especialmente importante para o desenvolvimento de TEV em pacientes com COVID-19 (YAMASHITA *et al.*, 2021). Apesar disso, alguns estudos concluíram não haver relação entre o risco de TEV, IMC e obesidade (LOBBES *et al.*, 2021).

Em relação aos dias de internação dos pacientes, observa-se uma alta variabilidade, com intervalo de 9 a 124 dias, com média de 50,18 e mediana de 41,00 dias. Em consonância com esses achados, a literatura evidencia certeza moderada para uma associação entre o risco de TEV e o tempo de permanência na hospitalização (LOBBES *et al.*, 2021).

Observamos em nosso estudo um equilíbrio entre os pacientes que são hipertensos e os que não são, com tendência a possuírem HAS (52,94%). Com relação a DM, a maioria (76,47%) dos pacientes não são diabéticos. A literatura apresenta resultados semelhantes: Liang *et al.* (2021) não encontraram correlação estatística: de seus 7 casos diagnosticados com TEV, 3 apresentavam hipertensão (LIANG *et al.*, 2021). Semelhante a estes achados, Lobbes *et al.* (2021) não encontrou associação entre várias condições médicas e o risco de TEV, incluindo DM e HAS (LOBBES *et al.*, 2021).

Não houve correlação entre os níveis de DD Máximo e os níveis da PCR Máximo dos pacientes em nossa amostra, porém um estudo apresentou que o DD elevado estava relacionado com marcadores de inflamação, especialmente com a PCR (YU *et al.*, 2020). Em contrapartida, a literatura relata um pico de DD com moderada correlação positiva com o pico de PCR (Al-SAMKARI *et al.*, 2020). Com relação aos níveis de PCR e DD Máximos e o IMC dos pacientes não há indícios de correlação estatística e não existe estudo que relacione esse exame laboratorial com o IMC de pacientes internados com COVID-19 que desenvolveram TEV. Desse modo, embora a literatura forneça indícios de que a PCR aumente na inflamação intensa, e a inflamação intensa se relaciona à trombogênese, o que gera DD, na prática parece

não haver correlação significativa entre picos de PCR e DD.

Além disso, não há indício de correlação entre os níveis de DD e PCR Máximo com os dias de internação e permanência em UTI dos pacientes. Um dos pacientes apresentou uma PCR muito elevada (621,5 mg/dl), este apresentava neoplasia maligna pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonia e tabagismo, o que justificava tal nível, porém em relação à análise estatística, mesmo ao retirar o valor discrepante de PCR, manteve-se ausência de correlação estatística desta com os dias de internação totais e em UTI.

Um estudo brasileiro evidenciou associação dos níveis de DD e PCR a maior mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19 (GOROG *et al.*, 2022; GONÇALVES *et al.*, 2021). Um estudo com 2.601 pacientes hospitalizados com COVID-19, que tiveram uma PCR com mediana de 108 mg/L, concluiu que concentrações de PCR acima do valor mediano foram associadas a mortalidade (32,2% vs. 17,8%) (SMILOWITZ *et al.*, 2021). Porém, na população com TEV do nosso estudo os níveis de DD e PCR não influenciam no desfecho de óbito, visto que apenas 1 dos 3 óbitos estudados apresentava valor acima da mediana da amostra, que é 122 mg/L.

Uma meta-análise recente sugeriu que o valor de corte tradicional do DD ($< 0,5$ $\mu\text{g/mL}$) usado para excluir TEV na população em geral parece aplicável também a pacientes com COVID-19 (Suh *et al.*, 2021). No entanto, como um preditor de risco de TEV, ainda há incertezas sobre quais níveis, de fato, predizem um TEV. Além disso, Silveira *et al.* (2022) pontua os desafios da interpretação dos resultados do DD, como à grande diversidade de métodos, valores de corte e unidades de medida. Um estudo chinês indicou que a associação mais significativa com TEV ocorreu quando o DD aumenta 1,5 vezes acima do valor de referência (LI *et al.*, 2021). Um estudo brasileiro e outro norte-americano encontraram associação para valores de DD quatro ou mais vezes acima do valor de referência (SILVEIRA *et al.*, 2022; COHEN *et al.*, 2021). Enquanto na presente análise os pacientes com TEV têm média de níveis de DD mais de oito vezes acima do referencial, e mediana de aproximadamente sete vezes.

Dos 17 pacientes estudados, apenas 2 não foram internados em UTI. Em consonância com esses dados, outros relatórios relataram o risco especialmente alto de TEV em pacientes com COVID-19 internados em UTI, em comparação com àqueles internados em enfermaria (YAMASHITA *et al.*, 2021; LODIGIANI *et al.*, 2020).

6 CONCLUSÃO

Este trabalho apresentou como proposta conhecer e caracterizar certos aspectos médicos clínicos e de laboratório no que tange pacientes hospitalizados com a doença COVID-19 e uma de suas complicações, os eventos tromboembólicos, no contexto de uma capital brasileira da Amazônia legal. Nesse sentido, fora realizado um estudo observacional, longitudinal, de natureza descritiva, a partir da coleta de prontuários de três centros médicos de referência.

Ao final deste estudo não foram encontradas relação entre sexo, idade, IMC/obesidade, DM ou HAS, mortalidade e a presença de TEV. No caso da HAS, pode haver uma tendência ao risco de TEV. Os níveis de PCR e DD e tempo de hospitalização foram aumentados em todos os pacientes. Nesse sentido, fatores de risco individuais parecem influenciar mais significativamente no risco trombótico e tromboembólico em comparação com condições médicas prevalentes na população associadas à inflamação crônica.

Embora realizado em três centros médicos, este estudo encontrou baixa prevalência de TEV, e houve grande limitação na disponibilidade de dados. Nesse sentido, destacam-se os importantes desafios e sobrecargas enfrentadas pelos serviços de saúde pública de nosso cenário, seja pela indisponibilidade de métodos diagnósticos, seja por registros deficitários das equipes de saúde. Além disso, a pequena amostra de pesquisa impossibilita a realização de análises estatísticas mais fidedignas da população. Assim, além da necessidade de investimentos crescentes nos serviços terciários públicos de referência, maiores e mais assertivos estudos devem ser realizados, a fim de chamar a atenção para a necessidade de revisões estruturais com o objetivo final de aperfeiçoar a qualidade dos serviços de saúde para a população.

REFERÊNCIAS

ABDULJALI, J. M.; ABDULJALI, B. M. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: a recent view. **New Microbes New Infect**, v. 35, p. 100672, mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322400/>. Acesso em: 08 abr. 2022.

ABOU-ISMAIL, M. Y.; DIAMOND, A.; KAPOOR, S.; ARAFAH, Y.; NAYAK, L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. **Thrombosis research**, v. 194, p. 101–115, out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788101/>. Acesso em: 21 mai. 2022.

ABU-FARHA, M.; AL-MULLA, F.; THANARAJ, T. A.; KAVALAKATT, S.; ALI, H.; GHANI, M. A.; ABUBAKER, J. Impact of Diabetes in Patients Diagnosed With COVID-19. **Front Immunol**, v. 11, p. 576818, dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33335527/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

ACKERMANN, M.; VERLEDEN, S. E.; KUEHNEL, M.; HAVERICH, A.; WELTE, T.; LAENGER, F.; VANSTAPEL, A.; WERLEIN, C.; STARK, H.; TZANKOV, A.; LI, W. W.; LI, V. W.; MENTZER, S. J.; JONIGK, D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. **N Engl J Med**, v. 383, n. 2, p. 120-128, jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437596/>. Acesso em: 22 mai. 2022.

AGARWAL, G.; HAJRA, A.; CHAKRABORTY, S.; PATEL, N.; BISWAS, S.; ADLER, M. K.; LAVIE, C. J. Predictors and mortality risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of observational studies. **The Adv Cardiovasc Dis**, v. 16, p. 17539447221105013., jan-dez. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35762736/>. Acesso em: 29 jun. 2022.

AK, R.; DOĞANAY, F.; YILMAZ, E. Comparison of C-reactive protein and C-reactive protein-to-albumin ratio in predicting mortality among geriatric coronavirus disease 2019 patients. **Rev Assoc Med Bras**, v. 68, n. 1, p. 82-86, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34909968/>. Acesso em: 20 jan. 2022.

AKBARIQOMI, M.; HOSSEINI, M. S.; RASHIDIANI, J.; SEDIGHIAN, H.; BIGANEH, H.; HEIDARI, R.; MOGHADDAM, M. M.; FARNOOSH, G.; KOOSHKI, H. Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 169, p. 108467, nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979419/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

AL-ANI, F.; CHEHADE, S.; LAZO-LANGNER, A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. **Thromb res**, v. 192, p. 152–160, ago. 2020.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485418/>. Acesso em: 29 jun. 2022.

AL-AWWALA, N.; DWEIK, F.; MAHDI, S.; EL-DWEIK, M.; ANDERSON, S. H. A Review of SARS-CoV-2 Disease (COVID-19): Pandemic in Our Time. **Pathogens**, v. 11, n. 3, p. 368, 17 Mar 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35335691/>. Acesso em: 24 dez. 2021.

ALFAGEME, M.; PLAZA, J. G.; MÉNDEZ, S.; PATIÑO, J. A. G.; COLLADO, M. L.; ABADAL, J. M.; COSTERO, R. G.; FONTANILLA, T.; SUÁREZ, A. G. Venous Doppler ultrasound in critically ill COVID-19 patients: game changer in anticoagulation therapy. **Ultrasound J**, v. 12, n. 1, p. 54, dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369713/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

ALI, A. M.; ROSTAM, H. M.; FATAH, M. H.; NOORI, C. M.; ALI, K. M.; TAWFEEQ, H. M. Serum troponin, D-dimer, and CRP level in severe coronavirus (COVID-19) patients. **Immun Inflamm Dis**, v. 10, n. 3, p. e582, mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34939346/>. Acesso em: 17 mar. 2022.

ALI, M. A. M.; SPINLER, S. A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. **Trends Cardiovasc Med**, v. 31, n. 3, p. 143-160, abr 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33338635/>. Acesso em: 27 dez. 2021.

ALNEFAIE, A.; ALBOGAMI, S. Current approaches used in treating COVID-19 from a molecular mechanisms and immune response perspective. **Saudi Pharm J**, v. 28, n. 11, p. 1333-1352, nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905015/>. Acesso em: 23 mai. 2022.

AL-SALAMEH, A.; LANOIX, J. P.; BENNIS, Y.; ANDREJAK, C.; BROCHOT, E.; DESCHASSE, G.; DUPONT, H.; GOEB, V.; JAUREGUY, M.; LION, S.; MAIZEL, J.; MOYET, J.; VAYSSE, B.; DESAILLOUD, R.; GANRY, O.; SCHMIT, J. L.; LALAU, J. D. Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 37, n. 3, p. e3388, mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32683744/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

AL-SAMKARI, H.; LEAF, R. S. K.; DZIK, W. H.; CARLSON, J. C. T.; FOGERTY, A. E.; WAHEED, A.; GOODARZI, K.; BENDAPUDI, P. K.; BORNIKOVA, L.; GUPTA, S.; LEAF, D. E.; KUTER, D. J.; ROSOVSKY, R. P. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Blood**, v. 136, n. 4, p. 489-500, jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492712/>. Acesso em: 22 jul. 2022.

ALSHUKRY, A.; ABBAS, M. B.; ALI, Y.; ALAHMAD, B.; AL-SHAMMARI, A. A.; ALHAMAR, G.; ABU-FARHA, M.; ABUBAKER, J.; DEVARAJAN, S.; DASHTI, A. A.; AL-MULLA, F.; ALI, H. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with

diabetes mellitus in Kuwait. **Heliyon**, v. 7, n. 4, p. e06706, abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842709/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

ALTIN, Z.; YASAR, H. Y. The effect of diabetes mellitus on disease prognosis in COVID-19 patients. **Ir J Med Sci**, v. 11, p. 1–6, abr. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411486/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

ASAKURA, H.; OGAWA, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. **Int J Hematol**, v. 113, n. 1, p. 45-57, nov. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161508/>. Acesso em: 10 set. 2021.

AZEVEDO, R. B.; BOTELHO, B. G.; HOLLANDA, J. V. G.; FERREIRA, L. V. L.; JUNQUEIRA DE ANDRADE, L. Z.; OEI, S. S. M. L.; MELLO, T. S.; MUXFELDT, E. S. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. **J Hum Hypertens**, v. 27, p. 1–8, jun 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719447/> . Acesso em: 27 dez. 2021.

BAI, J.; DING, X.; DU, X.; ZHAO, X.; WANG, Z.; MA, Z. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. **Thromb Res**, v. 135, n. 1, p. 90-95, jan. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434631/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

BASTARD, J. P.; MAACHI, M.; LAGATHU, C.; KIM, M. J.; CARON, M.; VIDAL, H.; CAPEAU, J.; FEVE, B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **Eur Cytokine Netw**, v. 17, n. 1, p. 4-12, mar. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16613757/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

BAUER, D. F. **Constructing confidence sets using rank statistics**. Journal of the American Statistical Association, 1972, v. 67, n. 339, p. 687–690.

BELL, E. J.; FOLSOM, A. R.; LUTSEY, P. L.; SELVIN, E.; ZAKAI, N. A.; CUSHMAN, M.; ALONSO, A. Diabetes mellitus and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 111, p. 10-18, jan. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26612139/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

BERGER, J. S.; KUNICHOFF, D.; ADHIKARI, S.; AHUJA, T.; AMOROSO, N.; APHINYANAPHONGS, Y.; CAO, M.; GOLDENBERG, R.; HINDENBURG, A.; HOROWITZ, J.; PARNIA, S.; PETRILLI, C.; REYNOLDS, H.; SIMON, E.; SLATER, J.; YAGHI, S.; YURIDITSKY, E.; HOCHMAN, J.; HORWITZ, LI. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 40, n. 10, p. 2539-2547, out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840379/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

BEST, D. J.; ROBERTS, D. E. **Algorithm AS 89: The Upper Tail Probabilities of**

Spearman's rho. Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics), 1975, v. 24, n. 3, p. 377-379.

BHALERAO, A.; RAUT, S.; NOORANI, B.; MANCUSO, S.; CUCULLO, L. Molecular Mechanisms of Multi-Organ Failure in COVID-19 and Potential of Stem Cell Therapy. **Cells**, v. 10, n. 11, p. 2878, out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34831101/>. Acesso em: 21 mai. 2022.

BRASIL¹. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018.** Brasília, 1^a ed., p. 40-45, 2019. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/vigitel_brasil_2018_vigilancia_fatores_risco.pdf. Acesso em: 2 jan. 2022.

BRASIL². Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Saúde Brasil Estados 2018. Uma análise da situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas - Desigualdades na prática insuficiente de atividade física no tempo livre, segundo 11 renda.** Brasília, 2019. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/saude_brasil_2018_analise_situacao_saude_doencas_agravos_cronicos_desafios_perspectivas.pdf. Acesso em: 2 jan. 2022.

BUSSAB, W. O.; MORETTIN, P. A. **Estatística Básica.** 6^a ed. São Paulo: Editora Saraiva, 2010.

CASEY, K.; ITEEN, A.; NICOLINI, R.; AUTEN, J. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: Acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection. **Am J Emerg Med**, v. 38, n. 7, p. 1544.e1-1544.e3, Jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312574/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

CEVIK, M.; KUPPALLI, K.; KINDRACHUK, J.; PEIRIS, M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. **BMJ**, v. 371, p. 3862, out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33097561/>. Acesso em: 31 mar. 2022.

CHANNAPPANAVAR, R.; FEHR, A. R.; VIJAY, R.; MACK, M.; ZHAO, J.; MEYERHOLZ, D. K.; PERLMAN, S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. **Cell Host Microbe**, v. 19, p. 181–193, fev. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867177/>. Acesso em: 24 mai. 2022.

CHEN, B.; JIANG, C.; HAN, B.; GUAN, C.; FANG, G.; YAN, S.; WANG, K.; LIU, L.; CONLON, C. P.; XIE, R.; SONG, R. High prevalence of occult thrombosis in cases of

mild/moderate COVID-19. **Int J Infect Dis**, v. 104, p. 77-82, mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352324/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

CHEUNG, M. E.; SINGH, V.; FIRSTENBERG, M. S. Duplex Ultrasound. In **StatPearls**. StatPearls Publishing, jan 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083769/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

CHO, E. S.; MCCLELLAND, P. H.; CHENG, O.; KIM, Y.; HU, J.; ZENILMAN, M. E.; D'AYALA, M. Utility of d-dimer for diagnosis of deep vein thrombosis in coronavirus disease-19 infection. **J Vasc Surg Venous Lymphat Disord**, v. 9, n. 1, p. 47-53, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738407/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

CHUNG, W. S.; LIN, C. L.; KAO, C. H. Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study. **Thromb Haemost**, v. 114, n. 4, p. 812-818, out. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26271946/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

CICERI, F.; BERETTA, L.; SCANDROGLIO, A. M.; COLOMBO, S.; LANDONI, G.; RUGGERI, A.; PECCATORI, J.; D'ANGELO, A.; DE COBELLI, F.; ROVERE-QUERINI, P.; TRESOLDI, M.; DAGNA, L.; ZANGRILLO, A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. **Crit Care Resusc**, v. 22, n. 2, p. 95-97, abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294809/>. Acesso em: 01 mar. 2022.

COHEN, K. R.; ANDERSON, D.; REN, S.; COOK, D. J. Contribution of the elevated thrombosis risk of males to the excess male mortality observed in COVID-19: an observational study. **BMJ Open**, v. 12, n. 2, p. e051624, fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35217534/>. Acesso em: 29 jun. 2022.

COHEN, S. L.; GIANOS, E.; BARISH, M. A.; CHATTERJEE, S.; KOHN, N.; LESSER, M.; GIANNIS, D.; COPPA, K.; HIRSCH, J. S.; MCGINN, T. G.; GOLDIN, M. E.; SPYROPOULOS, A. C.; NORTHWELL HEALTH COVID-19 RESEARCH CONSORTIUM. Prevalence and Predictors of Venous Thromboembolism or Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients. **Thromb haemost**, v. 121, n. 8. p. 1043–1053, ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33472255/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

COLLING, M. E.; KANTHI, Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. **Vasc Med**, v. 25, n. 5, p. 471-478, out 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558620/>. Acesso em: 27 dez. 2021.

COMAN, I. M.; POPESCUP, B. A. Shigeo Satomura: 60 years of Doppler ultrasound

in medicine. **Cardiovasc Ultrasound**, v. 23; n. 13, p. 48, dez. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699126/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

COOPER, S. L.; BOYLE, E.; JEFFERSON, S. R.; HESLOP, C.; MOHAN, P.; MOHANRAJ, G.; SIDOW, H. A.; TAN, R.; HILL, S. J.; WOOLARD, J. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone and Kinin-Kallikrein Systems in the Cardiovascular Complications of COVID-19 and Long COVID. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 15, p. 8255, jul. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34361021/>. Acesso em: 20 mai. 2022.

COZZI, D.; MORONI, C.; CAVIGLI, E.; BINDI, A.; CAVIGLIOLI, C.; NAZERIAN, P.; VANNI, S.; MIELE, V.; BARTOLUCCI, M. Prognostic value of CT pulmonary angiography parameters in acute pulmonary embolism. **Radiol Med**, v. 126, n. 8, p. 1030-1036, ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961187/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

CUI, S.; CHEN, S.; LI, X.; LIU, S.; WANG, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 6, p. 1421-1424, jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271988/>. Acesso em: 22 mai. 2022.

DEBI, H.; ITU, Z. T.; AMIN, M. T.; HUSSAIN, F.; HOSSAIN, M. S. Association of serum C-reactive protein (CRP) and D-dimer concentration on the severity of COVID-19 cases with or without diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Expert Rev Endocrinol Metab**, v. 17, n. 1, p. 83-93, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34781810/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

DEMPFLE, C. E.; ZIPS, S.; ERGÜL, H.; HEENE, D. L.; FIBRIN ASSAY COMPARATIVE TRIAL STUDY GROUP. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group. **Thromb Haemost**, v. 85, n. 4, p. 671-678, abr. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11341504/>. Acesso em: 05 out. 2022.

ENGBERS, M. J.; VLIEG, A. V. H.; ROSENDAAL, F. R. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. **J Thromb Haemost**, v. 8, n. 10, p. 2105-2112, out. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20629943/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

ESTRADA-Y-MARTIN, R. M.; OLDHAM, S. A. CTPA as the gold standard for the diagnosis of pulmonary embolism. **Int J Comput Assist Radiol Surg**, v. 6, n. 4, p. 557-563, Jul. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20689999/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

EVERETT, L.; CLEUREN, A.; KHORIATY, R.; GINSBURG, D. Murine coagulation

factor VIII is synthesized in endothelial cells. **Blood**, v. 123, n. 24, p. 3697-705, jun. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24719406/>. Acesso em: 09 mai. 2022.

FACHRI, M.; HATTA, M.; WIDOWATI, E.; AKAPUTRA, R.; DWIYANTI, R.; SYUKRI, A.; JUNITA, A. R.; FEBRIANTI, A.; PRIMAGUNA, M. R. Correlations between comorbidities, chest x-ray findings, and C-Reactive protein level in patients with COVID-19. **Ann Med Surg**, v. 77, p. 103553, mai. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35382457/>. Acesso em: 03 abr. 2022.

FAJGENBAUM, D.; JUNE, D. Cytokine Storm. **N Engl J Med**, v. 383, n. 23, p. 2255-2273, dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264547/>. Acesso em: 08 abr. 2022.

FANG, F. C.; BENSON, C. A.; DEL RIO, C.; EDWARDS, K. M.; FOWLER, V. G.; FREDRICKS, D. N.; LIMAYE, A. P.; MURRAY, B. E.; NAGGIE, S.; PAPPAS, P. G.; PATEL, R.; PATERSON, D. L.; PEGUES, D. A.; PETRI, W. A.; SCHOOLEY, R. T. COVID-19-Lessons Learned and Questions Remaining. **Clin Infect Dis**, v. 72, n. 12, p. 2225–2240, jun. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33104186/>. Acesso em: 31 mar. 2022.

FOUNTAIN, J. H.; LAPPIN, S. L. Physiology, Renin Angiotensin System. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jul. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261862/#:~:text=The%20renin%E2%80%93angiotensin%E2%80%93aldosterone%20system,responsible%20for%20more%20chronic%20alterations>. Acesso em: 02 mar. 2022.

GALLO, G.; CALVEZ, V.; SAVOIA, C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. **High Blood Press Cardiovasc Prev**, v. 29, n. 2, p. 115-123, mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35184271/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

GAO, X.; YANG, D.; YUAN, Z.; ZHANG, Y.; LI, H.; GAO, P.; LIU, X.; ZHAO, W.; XIAO, T.; GUAN, Y.; GAO, G.; DUAN, X. Improving the early diagnosis of suspected patients with COVID-19: a retrospective study of 106 patients. **J Infect Dev Ctries**, v. 14, n. 6, p. 547–553, jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32683343/>. Acesso em: 31 mar. 2022.

GARCÍA-LLEDÓ, A.; PALACIO-SALGADO, M. DEL.; ÁLVAREZ-SANZ, C.; PÉREZ-GIL, M. M.; CRUZ-DÍAZ, Á. Pulmonary embolism during SARS-CoV-2 pandemic: clinical and radiological features. **Rev Clin Esp**, 16 jan 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33495655/>. Acesso em: 27 dez. 2021.

GARIANI, K.; MAVRAKANAS, T.; COMBESCURE, C.; PERRIER, A.; MARTI, C. Is

diabetes mellitus a risk factor for venous thromboembolism? A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. **Eur J Intern Med**, v. 28, p. 52-58, mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507303/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

GAŞECKA, A.; BOROVIAC, J. A.; GUERREIRO, R. A.; GIUSTOZZI, M.; PARKER, W.; CALDEIRA, D.; CHIVA-BLANCH, G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. **Cardiovasc Drugs Ther**, v. 35, n. 2, p. 215-229, abr 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33074525/>. Acesso em: 27 dez. 2021.

GIANNIS, D.; ALLEN, S. L.; TSANG, J.; FLINT, S.; PINHASOV, T.; WILLIAMS, S.; TAN, G.; THAKUR, R.; LEUNG, C.; SNYDER, M.; BHATIA, C.; GARRETT, D.; COTTE, C.; ISAACS, S.; GUGERTY, E.; DAVIDSON, A.; MARDER, G. S.; SCHNITZER, A.; GOLDBERG, B.; MCGINN, T.; DAVIDSON, K. W.; BARISH, M. A.; QIU, M.; ZHANG, M.; GOLDIN, M.; MATSAGKAS, M.; ARNAOUTOGLU, E.; SPYROPOULOS, A. C. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. **Blood**, v. 137, n. 20, p. 2838-2847, mai. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33824972/>. Acesso em: 05 out. 2022.

GKOGKOU, E.; BARNASAS, G.; VOUGAS, K.; TROUGAKOS, IP. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, the putative anti-inflammatory receptor and priming protease of SARS-CoV-2 in human cells, and identification of putative modulators. **Redox Biol**, v. 36, p. 101615, set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32863223/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

GÓMEZ, C. A.; SUN, C. K.; TSAI, I. T.; CHANG, Y. P.; LIN, M. C.; HUNG, I. Y.; CHANG, Y. J.; WANG, L. K.; LIN, Y. T.; HUNG, K. C. Mortality and risk factors associated with pulmonary embolism in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. **Sci Rep**, v. 11, n. 1, p. 16025, ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34362946/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

GONÇALVES, F. A. R.; BESEN, B. A. M. P.; LIMA, C. A.; CORÁ, A. P.; PEREIRA, A. J. R.; PERAZZIO, S. F.; GOUVEA, C. P.; FONSECA, L. A. M.; TRINDADE, E. M.; SUMITA, N. M.; DUARTE, A. J. D. S.; LICHTENSTEIN, A.; HCFMUSP COVID-19 STUDY GROUP; BONFA, E.; UTIYAMA, E. M.; SEGURADO, A. C.; PERONDI, B.; MIETHKE-MORAIS, A.; MONTAL, A. C.; HARIMA, L.; FUSCO, S. R. G.; SILVA, M. F.; ROCHA, M. C.; MARCILIO, I.; RIOS, I. C.; KAWANO, F. Y. O.; JESUS, M. A.; KALLAS, É. G.; CARMO, C.; TANAKA, C.; SOUZA, H. P.; MARCHINI, J. F. M.; CARVALHO, C.; FERREIRA, J. C.; LEVIN, A. S. S.; OLIVEIRA, M. S.; GUIMARÃES, T.; LÁZARI, C. D. S.; SABINO, E.; MAGRI, M. M. C.; BARROS-FILHO, T. E. P.; FRANCISCO, M. C. P. B.; COSTA, S. F. Use and misuse of biomarkers and the role of D-dimer and C-reactive protein in the management of COVID-19: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. **Clinics**, v. 76, e3547, dez. 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34909913/>. Acesso em: 22 jul. 2022.

GONZALEZ-FAJARDO, J. A.; ANSUATEGUI, M.; ROMERO, C.; COMANGES, A.; GÓMEZ-ARBELÁEZ, D.; IBARRA, G.; GARCIA-GUTIERREZ, A. Mortality of covid-19 patients with vascular thrombotic complications. **Med Clin (Barc)**, v. 156; n. 3, p. 112-117, fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33342556/>. Acesso em: 02 mai. 2022.

GOROG, D. A.; STOREY, R. F.; GURBEL, P. A.; TANTRY, U. S.; BERGER, J. S.; CHAN, M. Y.; DUERSCHMIED, D.; SMYTH, S. S.; PARKER, W. A. E.; AJJAN, R. A.; VILAHUR, G.; BADIMON, L.; BERG, J. M. T.; CATE, H. T.; PEYVANDI, F.; WANG, T. T.; BECKER, R. C. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. **Nat Rev Cardiol**, v. 19, n. 7, p. 475-495, jul. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35027697/>. Acesso em: 17 jun. 2022.

GRILLET, F.; BEHR, J.; CALAME, P.; AUBRY, S.; DELABROUSSE, E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. **Radiology**, v. 296, n. 3, p. E186-E188, set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324103/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

GU, S. X.; TYAGI, T.; JAIN, K.; GU, V. W.; LEE, S. H.; HWA, J. M.; KWAN, J. M.; KRAUSE, D. S.; LEE, A. I.; HALENE, S.; MARTIN, K. A.; CHUN, H. J.; HWA, J. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. **Nat Rev Cardiol**, v. 18, n. 3, p. 194-209, mar 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214651/>. Acesso em: 22 dez. 2021.

GUADIANA-ROMUALDO, L. G. *et al.* Harmonized D-dimer levels upon admission for prognosis of COVID-19 severity: Results from a Spanish multicenter registry (BIOCOVID-Spain study). **J Thromb Thrombolysis**, v. 53, n. 1, p. 103-112, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34272635/>. Acesso em: 17 mar. 2022.

HARREITER, J.; RODEN, M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). **Wien Klin Wochenschr**, v. 131, n. 1, p. 6-15, mai. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980151/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

HEMMER, C. J.; GEERDES-FENGE, H. F.; REISINGER, E. C. COVID-19: epidemiology and clinical facts. **Radiologe**, v. 60, n. 10, p. 893-898, out 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865603/>. Acesso em: 22 dez. 2021.

HENDREN, N. S.; LEMOS, J. A.; AYERS, C.; DAS, S. R.; RAO, A.; CARTER, S.; ROSENBLATT, A.; WALCHOK, J.; OMAR, W.; KHERA, R.; HEGDE, A. A.; DRAZNER, M. H.; NEELAND, I. J.; GRODIN, J. L. Association of Body Mass Index and Age With

Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. **Circulation**, v. 143, n. 2, p. 135-144, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200947/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

HODES, A. D.; VILLASANA-GOMEZ, G.; TRAUBE, L.; KURIAN, J.; LISZEWSKI, M. C.; LAZARUS, M. S.; LEVIN, T. L.; BLUMFIELD, E. A comparison of pulmonary embolism in pediatric and adult patients with acute COVID-19. **Clin Imaging**, v. 85, p. 10-13, mai. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35220003/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nat Rev Microbiol**, v. 19, n. 3, p. 141–154, mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024307/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

HUANG, L., YAO, Q., GU, X., WANG, Q., REN, L., WANG, Y., HU, P., GUO, L., LIU, M., XU, J., ZHANG, X., QU, Y., FAN, Y., LI, X., LI, C., YU, T., XIA, J., WEI, M., CHEN, L., LI, Y., XIAO, F.; LIU, D.; WANG, J.; WANG, X.; CAO, B. (2021). 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. **Lancet**, v. 398, n. 10302, p. 747–758, ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454673/>. Acesso em 29/03/2022.

IBA, T.; CONNORS, J. M.; LEVY, J. H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. **Inflamm Res**, v. 12, p. 1–9, set 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918567/>. Acesso em: 22 dez. 2021.

IBRAHIM, M. Z.; IGASHI, J. B.; LAWAL, S.; USMAN, B.; MUBARAK, A. Z.; SULEIMAN, H. M. Doppler ultrasonographic evaluation of lower limbs deep-vein thrombosis in a teaching hospital, Northwestern Nigeria. **Ann Afr Med**, v. 19, n. 1, p. 8-14, jan-mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32174609/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

IERARDI, A. M.; COPPOLA, A.; FUSCO, S.; STELLATO, E.; ALIBERTI, S.; ANDRISANI, M. C.; VESPRO, V.; ARRICHIELLO, A.; PANIGADA, M.; MONZANI, V.; GRASSELLI, G.; VENTURINI, M.; REHANI, B.; PEYVANDI, F.; PESENTI, A.; BLASI, F.; CARRAFIELLO, G. Early detection of deep vein thrombosis in patients with coronavirus disease 2019: who to screen and who not to with Doppler ultrasound? **J Ultrasound**, v. 24, n. 2, p. 165-173, jun 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809207/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

IWASAKI, M.; SAITO, J.; ZHAO, H.; SAKAMOTO, A.; HIROTA, K.; MA, D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. **Inflammation**, v. 44, n. 1, p. 13–34, 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33029758/>. Acesso em: 25 mai. 2022.

JAMILLOUX, Y.; HENRY, T.; BELOT, A.; VIEL, S.; FAUTER, M.; EL JAMMAL, T.; WALZER, T.; FRANÇOIS, B.; SÈVE, P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. **Autoimmun Rev**, v. 19, n. 7, p. 102567, jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376392/>. Acesso em: 24 mai. 2022.

KARIA, R.; GUPTA, I.; KHANDEIT, H.; YADAV, A.; YADAV, A. COVID-19 and its Modes of Transmission. **SN Compr Clin Med**, v. 1, p. 1-4, set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32904860/>. Acesso em: 18 mai. 2020.

KAZAKOU, P.; LAMBADIARI, V.; IKONOMIDIS, I.; KOUNTOURI, A.; PANAGOPOULOS, G.; ATHANASOPOULOS, S.; KOROMPOKI, E.; KALOMENIDIS, I.; DIMOPOULOS, M. A.; MITRAKOU, A. Diabetes and COVID-19; A Bidirectional Interplay. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 17, n. 13, p. 780663, fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35250853/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

KELLER, K.; SAGOSCHEN, I.; SCHMITT, V. H.; SIVANATHAN, V.; ESPINOLA-KLEIN, C.; LAVIE, C. J.; MÜNDEL, T.; HOBOHM, L. Obesity and Its Impact on Adverse In-Hospital Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 13, p. 876028, mai. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35586628/>. Acesso em: 05 mai. 2022.

KELLY, J.; RUDD, A.; LEWIS, R. R.; HUNT, B. J. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. **Arch Intern Med**, v. 162, n. 7, p. 747-756, abr. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11926847/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

KOLLIAS, A.; KYRIAKOULIS, K. G.; LAGOU, S.; KONTOPANTELIS, E.; STERGIIOU, G. S.; SYRIGOS, K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Vasc Med**, v. 26, n. 4, p. 415-425, ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33818197/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

KULKARNI, S.; JENNER, B. L.; WILKINSON, I. COVID-19 and hypertension. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, v. 21, n. 2, p. 1470320320927851, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7249576/>. Acesso em: 01 mai. 2022.

KUMAR, A.; ARORA, A.; SHARMA, P.; ANIKHINDI, S. A.; BANSAL, N.; SINGLA, V.; KHARE, S.; SRIVASTAVA, A. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. **Diabetes Metab Syndr**, v. 14, n. 4, p. 535-545, jul-ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32408118/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

KWEE, R. M.; ADAMS, H. J. A.; KWEE, T, C. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis. **Eur Radiol**, v. 31, n. 11, p. 8168-8186, nov. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33966132/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

LAX, S. F.; SKOK, K.; ZECHNER, P.; KESSLER, H. H.; KAUFMANN, N.; KOELBLINGER, C.; VANDER, K.; BARGFRIEDER, U.; TRAUNER, M. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. **Ann Intern Med**, p. 173, n. 5, p. 350-361, 1 set 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422076/>. Acesso em: 23 dez. 2021.

LEEBEEK, F. W. G.; EIKENBOOM, J. C. J. Von willebrand's disease. **N Engl J Med**, v. 375, n. 21, p. 2067–2080, nov. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959741/>. Acesso em: 09 mai. 2022.

LEISMAN, D. E.; RONNER, L.; PINOTTI, R.; TAYLOR, M. D.; SINHA, P.; CALFEE, C. S.; HIRAYAMA, A. V.; MASTROIANI, F.; TURTLE, C. J.; HARHAY, M. O.; LEGRAND, M.; DEUTSCHMAN, C. S. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. **Lancet Respir Med**, v. 8, n. 12, p. 1233-1244, dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075298/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

LÉONARD-LORANT, I.; DELABRANCHE, X.; SÉVERAC, F.; HELMS, J.; PAUZET, C.; COLLANGE, O.; SCHNEIDER, F.; LABANI, A.; BILBAULT, P.; MOLIÈRE, S.; LEYENDECKER, P.; ROY, C.; OHANA, M. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. **Radiology**, v. 296, n. 3, p. E189-E191, set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324102/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

LI, G.; FAN, Y.; LAI, Y.; HAN, T.; LI, Z.; ZHOU, P.; PAN, P.; WANG, W.; HU, D.; LIU, X.; ZHANG, Q.; WU, J. Coronavirus infections and immune responses. **J Med Virol**, v. 92, n. 4, p. 424–432, abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981224/>. Acesso em: 08 abr. 2022.

LI, J. Y. *et al.* Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. **J Thromb Haemost**, v. 19, n. 4, p. 1038-1048, abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33534149/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

LI, X., ZHANG, J., ZHUO, J. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. **Pharmacol Res**, v. 125, p. 21-38, nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28619367/>. Acesso em: 04 mar. 2022.

LIANG, K.; FU, Y.; KANG, Y.; SHAO, H.; YANG, J.; CUI, M.; ZHAI, S. Clinical Features of COVID-19 Patients With Venous Thromboembolism. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 27, p. 10760296211013104, jan-dez 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34169772/>. Acesso em: 22 jul. 2022.

LIPPI, G.; FAVALORO, E. J. What We Know (and Do not Know) Regarding the Pathogenesis of Pulmonary Thrombosis in COVID-19. **Semin Thromb Hemost**, jan. 2022). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35021250/>. Acesso em: 29 jun. 2022.

LLITJOS, J.; LECLERC, M.; CHOCHOIS, C.; MONSALLIER, J. M.; RAMAKERS, M.; AUVRAY, M.; MEROUANI, K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 7, p. 1743-1746, jul 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320517/>. Acesso em: 27 dez. 2021.

LOBBES, H.; MAINBOURG, S.; MAI, V.; DOUPLAT, M.; PROVENCHER, S.; LEGA, J. C. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Severe COVID-19: A Study-Level Meta-Analysis of 21 Studies. **Int J Environ Res Public Health**, v. 18, n. 24, p. 12944, dez. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34948552/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

LODIGIANI, C.; IAPICHINO, G.; CARENZO, L.; CECCONI, M.; FERRAZZI, P.; SEBASTIAN, T.; KUCHER, N.; STUDDT, J. D.; SACCO, C.; BERTUZZI, A.; SANDRI, M. T.; BARCO, S; HUMANITAS COVID-19 TASK FORCE. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. **Thromb Res**, v. 191, p. 9-14, jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353746/>. Acesso em: 03 dez. 2021.

LOO, J.; SPITTLE, D. A.; NEWNHAM, M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. **Thorax**, v. 76, n. 4, p. 412-420, abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33408195/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

MABROUK, B.; ANIS, C.; HASSEN, D.; LEILA, A.; DAOUD, S.; HICHEM, K.; MOHAMED, S.; HATEM, K.; MOUNIR, B. L'embolie pulmonaire fibrino-cruorique fréquence, physiopathologie, tableau Clinique et traitement. **Tunis Med**, v. 92, n. 7, p. 435-47, jul. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25775281/>. Acesso em: 22 mai. 2022.

MAHMUDPOUR, M.; ROOZBEH, J.; KESHAVARZ, M.; FARROKHI, S.; NABIPOUR, I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. **Cytokine**, v. 133, p. 155151, set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544563/>. Acesso em: 23 mai. 2022.

MALIK, J. A.; AHMED, S.; SHINDE, M.; ALMERMESH, M. H. S.; ALGHAMDI, S.; HUSSAIN, A.; ANWAR, S. The Impact of COVID-19 On Comorbidities: A Review Of Recent Updates For Combating It. **Saudi J Biol Sci**, v. 29, n. 5, p. 3586-3599, mai. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35165505/>. Acesso em: 03 mai. 2022.

MALIK, P.; PATEL, U.; MEHTA, D.; PATEL, N.; KELKAR, R.; AKRMAH, M.; GABRILOVE, J. L.; SACKS, H. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. **BMJ Evid Based Med**, v. 26, n. 3, p. 107-108, jun. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32934000/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

MANOLIS, A. S.; MANOLIS, T. A.; MANOLIS, A. A.; PAPANICOLAOU, D.; MELITA, H. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. **J Cardiovasc Pharmacol Ther**, v. 26, n. 1, p.12-24, jan 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32924567/>. Acesso em: 27 dez. 2021.

MARSHALL, J. S.; WARRINGTON, R.; WATSON, W.; KIM, H. L. An introduction to immunology and immunopathology. **Allergy, Asthma. Clin. Immunol**, v. 14, p. 49, set. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30263032/>. Acesso em: 09 mai. 2022.

MARTINOT, M.; EYRIEY, M.; GRAVIER, S.; BONIJOLY, T.; KAYSER, D.; ION, C.; MOHSENI-ZADEH, M.; CAMARA, S.; DUBOIS, J.; HAERREL, E.; DROUAINÉ, J.; KAISER, J.; ONGAGNA, J. C.; SCHIEBER-PACHART, A.; KEMPF, C.; CENTRE ALSACE COVID-19 STUDY GROUP. Predictors of mortality, ICU hospitalization, and extrapulmonary complications in COVID-19 patients. **Infect Dis Now**, v. 51, n. 6, p. 518-525, *et al.*, set. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242842/>. Acesso em: 22 jul. 2022.

MBATA, G. C.; EKE, C. O. U.; OKOLI, L. E. Pulmonary Embolism: The Battle to Save Life in a Resource Poor Setting. **West Afr J Med**, v. 39, n. 2, p. 208-211, fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279045/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

MEDZIKOVIC, L.; CUNNINGHAM, C. M.; LI, M.; AMJEDI, M.; HONG, J.; RUFFENACH, G.; EGHBALI, M. Sex differences underlying preexisting cardiovascular disease and cardiovascular injury in COVID-19. **J mol cell cardiol**, v. 148, p. 25–33, nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835666/>. Acesso em: 29 jun. 2022.

MEHTA, J. L.; CALCATERRA, G.; BASSAREO, P. P. COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: Lesson from the past. **Clin Cardiol.**, v. 43, n.12, p. 1362–1367, dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176009/>. Acesso em: 27 dez. 2021.

MEHTA, P. K.; GRIENGLING, K. K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 292, n. 1, p. C82–C97, jan. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16870827/>. Acesso em: 23 mai. 2022.

MELAZZINI, F. et al. Venous thromboembolism and COVID-19: a single center experience from an academic tertiary referral hospital of Northern Italy. **Intern Emerg Med**, v. 16, n. 5, p. 1141-1152, ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161478/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

MESTRE-GÓMEZ, B; LORENTE-RAMOS, R. M.; ROGADO, J.; FRANCO-MORENO, A.; OBISPO, B.; SALAZAR-CHIRIBOGA, D.; SAEZ-VAQUERO, T.; TORRES-MACHO, J.; ABAD-MOTOS, A.; CORTINA-CAMARERO, C.; SUCH-DIAZ, A.; RUIZ-VELASCO, E.; CHURRUCA-SARASQUETA, J.; MUÑOZ-RIVAS, N.; INFANTA LEONOR THROMBOSIS RESEARCH GROUP. Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis. **J Thromb Thrombolysis**, v. 51, n. 1, p. 40-46, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32613385/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

MIAO, Y.; FAN, L.; LI, J. Y. Potential Treatments for COVID-19 Related Cytokine Storm - Beyond Corticosteroids. **Front Immunol**, v. 11, p. 1445, jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32612616/>. Acesso em: 25 mai. 2022.

MIRBEYK, M.; SAGHAZADEH, A.; REZAEI, N. Geriatrics and COVID-19. **Adv Exp Med Biol**, v. 1318, p. 209-222, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33973181/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

MOHAMUD, M. F. Y.; MUKHTAR, M. S. Epidemiological characteristics, clinical relevance, and risk factors of thromboembolic complications among patients with COVID-19 pneumonia at A teaching hospital: Retrospective observational study. **Ann Med Surg (Lond)**, v. 77, p. 103660, mai. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35493413/>. Acesso em: 03 mai. 2022.

MOREIRA, B. L.; SANTANA, P.; ZANETTI, G.; MARCHIORI, E. COVID-19 and acute pulmonary embolism: what should be considered to indicate a computed tomography pulmonary angiography scan?. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 53, p. e20200267, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491103/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

MOURÃO, A. P. Tomografia computadorizada: tecnologias e aplicações. São Caetano do Sul, SP: Difusão, 2015. 295 p.

MÜLLER-WIELAND, D.; MARX, N.; DREHER, M.; FRITZEN, K.; SCHNELL, O. COVID-19 and Cardiovascular Comorbidities. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 130,

n. 3, p. 178-189, mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33157558/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

MUNIYAPPA, R.; GUBBI, S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 318, n. 5, p. E736-E741, mai. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228322/>. Acesso em: 22 mai. 2022.

NÄGELE, M. P.; HAUBNER, B.; TANNER, F. C.; RUSCHITZKA, F.; FLAMMER, A. J. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. **Atherosclerosis**, v. 314, p. 58-62, dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161318/>. Acesso em: 24 dez. 2021.

NASIF, W. A.; ALI, A. S. E.; MUKHTAR, M. H.; ALHUZALI, A. M. H.; ALNASHRI, Y. A. Y.; GADAH, Z. I. A.; EDREES, E. A. A.; ALBARAKATI, H. A. M.; ALOUFI, H. S. M. Elucidating the Correlation of D-Dimer Levels with COVID-19 Severity: A Scoping Review. **Anemia**, v. 2022, p. 9104209, mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35310133/>. Acesso em: 17 mar. 2022.

NEHRING, S. M.; GOYAL, A.; PATEL, B. C. C Reactive Protein. In StatPearls. StatPearls Publishing, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722873/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

NEWMAN, C. B. Mortality in COVID-19: Further Evidence for a Sex-Based Difference in the OpenSAFELY Study. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 30, n. 1, p. 61-63, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33297829/>. Acesso em: 29 jun. 2022.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. A.; CIAMPO, L. A. D.; FERRAZ, I. S.; CIAMPO, I. R. L. D.; CONTINI, A. A.; UED, F. D. V. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. **J Pediatr (Rio J)**, v. 96, n. 5, p. 546-558, set-out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768388/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

NURMOHAMED, N. S.; COLLARD, D.; REESKAMP, L. F.; KAISER, Y.; KROON, J.; TROMP, T. R.; AMSTERDAM UMC COVID-19 BIOBANK, VAN DEN BORN, B. H.; COPPENS, M.; VLAAR, A. P. J.; BEUDEL, M.; VAN DE BEEK, D.; VAN, ES. N.; MORIARTY, P. M.; TSIMIKAS, S.; STROES, E. S. G. Lipoprotein(a), venous thromboembolism and COVID-19: A pilot study. **Atherosclerosis**, v. 341, p. 43-49, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34995986/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

OBI, A. T.; BARNES, G. D.; WAKEFIELD, T. W.; BROWN, S.; ELIASON, J. L.; ARNDT, E.; HENKE, P. K. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. **J Vasc Surg Venous Lymphat Disord**, v. 8, n. 4, p. 526-534, jul. 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305585/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

OMEH, D. J.; SHLOFMITZ, E. Angiography. In **StatPearls**. StatPearls Publishing, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491409/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

ORTEGA-PAZ, L.; CAPODANNO, D.; MONTALESCOT, G.; ANGIOLILLO, D. J. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. **J Am Heart Assoc**, v. 10, n. 3, p. e019650, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228447/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

O'SULLIVAN, J. M.; GONAGLE, D. M.; WARD, S. E.; PRESTON, R. J. S.; O'DONNELL, J. S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. **Lancet hematology**, v. 7, n. 8, p. e553-e555, ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32619412/>. Acesso em: 21 mai 2022.

ÖZHAN, A.; BASTOPCU, M. Factors associated with positive thrombus findings at ultrasonography in COVID-19 ward patients who underwent imaging for suspected deep vein thrombosis under prophylactic anticoagulation. **J Vasc Surg Venous Lymphat Disord**, v. 10, n. 4, p. 811-817, jul. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35218956/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

PALM, V.; RENGIER, F.; RAJIAH, P.; HEUSSEL, C. P.; PARTOVI, S. Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. **Rofo**, v. 192, n. 1, p. 38-49, jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31137046/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

PATEL, P. R.; JESUS, O. CT Scan. In **StatPearls**. StatPearls Publishing, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620865/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

PATEL, V. B.; ZHONG, J. C.; GRANT, M. B.; OUDIT, G. Y. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. **Circ Res**, v. 118, n. 8, p. 1313-1326, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27081112/>. Acesso em: 01/07/2022.

PEELING, R. W.; HEYMANN, D. L.; TEO, Y. Y.; GARCIA, P. J. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. **Lancet**, v. 399, n. 10326, p. 757-768, fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34942102/>. Acesso em: 19 mai. 2022.

PEPERA, G.; TRIBALI, M. S.; BATALIK, L.; PETROV, I.; PAPATHANASIOU, J. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the Coronavirus

Disease 2019 (COVID-19) pandemic era: a systematic review. **Rev Cardiovasc Med**, v. 23, n. 1, p. 28, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35092220/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

PHILLIPPE, H. M. Overview of venous thromboembolism. **Am J Manag Care**, v. 23, n. 20, p. S376-S382, dez. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29297660/>. Acesso em: 22 mai. 2022.

POISSY, J.; GOUTAY, J.; CAPLAN, M.; PARMENTIER, E.; DUBURCQ, T.; LASSALLE, F.; JEANPIERRE, E.; RAUCH, A.; LABREUCHE, J.; SUSEN, S.; LILLE ICU HAEMOSTASIS COVID-19 GROUP. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. **Circulation**, v. 142, n. 2, p. 184-186, jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330083/>. Acesso em: 22 mai. 2022.

PORFIDIA, A.; POLA, R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 6, p. 1516-1517, jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294289/>. Acesso em: 22 mai. 2022.

POVLSEN, A. L.; GRIMM, D.; WEHLAND, M.; INFANGER, M.; KRÜGER, M. The Vasoactive Mas Receptor in Essential Hypertension. **J Clin Med**, v. 9, n. 1, p. 267, jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31963731/>. Acesso em: 04 mar. 2022.

POYIADJI, N.; CORMIER, P.; PATEL, P. Y.; HADIED, M. O.; BHARGAVA, P.; KHANNA, K.; NADIG, J.; KEIMIG, T.; SPIZARNY, D.; REESER, N.; KLOCHKO, C.; PETERSON, E. L.; SONG, T. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. **Radiology**, v. 297, n. 3, p. E335-E338, dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407256/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

PURNELL, J. Q. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., **Endotext**, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905390/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

RABAAN, A. A.; AL-AHMED, S. H.; HAQUE, S.; SAH, R.; TIWARI, R.; MALIK, Y. S.; DHAMA, K.; YATOO, M. I.; BONILLA-ALDANA, D. K.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. **Infez Med**, v. 28, n. 2, p. 174-184, jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275259/>. Acesso em: 18 mai. 2020.

RAGAB, D.; SALAH, H.; TAEIMAH, M.; KHATTAB, R.; SALEM, R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. **Front Immunol**, v. 11, p. 1446, jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32612617/>. Acesso em: 25 mai. 2022.

RAMACCIOTTI, E.; AGATI, L. B.; CALDERARO, D.; VOLPIANI, G. G.; DE OLIVEIRA, C.; AGUIAR, V.; RODRIGUES, E.; SOBREIRA, M. L.; JOVILIANO, E. E.; DUSILEK, C.; ITINOSE, K.; DEDIVITIS, R. A.; CORTINA, A. S.; SANCHES, S.; DE MORAES, N. F.; TIerno, P.; DE OLIVEIRA, A.; TACHIBANA, A.; CHATE, R. C.; SANTOS, M.; CAVALCANTE, B. B. M.; MOREIRA, R. C. R.; CHIANN, C.; TAFUR, A.; SPYROPOULOS, A. C.; LOPES, R. D.; MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalization for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomized, controlled trial. **Lancet**, p. 399, n. 10319, p. 50-59, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921756/>. Acesso em: 05 out. 2022.

RAMASAMY, S.; SUBBIAN, S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. **Clin Microbiol Rev**, v. 34, n. 3, e00299-20, mai. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33980688/>. Acesso em: 24 mai. 2022.

RAVICHANDRAN, B.; GRIMM, D.; KRÜGER, M.; KOPP, S.; INFANGER, M.; WEHLAND, M. SARS-CoV-2 and hypertension. **Physiol Rep**, v. 9, n. 11, p. e14800, jun. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34121359/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

REN, B.; YAN, F.; DENG, Z.; ZHANG, S.; XIAO, L.; WU, M.; CAI, L. Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients With Severe COVID-19 in Wuhan. **Circulation**, v. 142, n. 2, p. 181-183, jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412320/>. Acesso em: 22 mai. 2022.

RIBES, A.; VARDON-BOUNES, F.; MÉMIER, V.; POETTE, M.; AU-DUONG, J.; GARCIA, C.; MINVILLE, V.; SIÉ, P.; BURA-RIVIÈRE, A.; VOISIN, S.; PAYRASTRE, B. Thromboembolic events and Covid-19. **Adv Biol Regul**, v. 77, p. 100735, ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773098/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

RICHARDSON, S.; RICHARDSON, S.; HIRSCH, J. S.; NARASIMHAN, M.; CRAWFORD, J. M.; MCGINN, T.; DAVIDSON, K. W.; THE NORTHWELL COVID-19 RESEARCH CONSORTIUM; BARNABY, D. P.; BECKER, L. B.; CHELICO, J. D.; COHEN, S. L.; COOKINGHAM, J.; COPPA, K.; DIEFENBACH, M. A.; DOMINELLO, A. J.; DUER-HEFELE, J.; FALZON, L.; GITLIN, J.; HAJIZADEH, N.; HARVIN, T. G.; HIRSCHWERK, D. A.; KIM, E. J.; KOZEL, Z. M.; MARRAST, L. M.; MOGAVERO, J. N.; OSORIO, G. A.; QIU, M.; ZANOS, T. P. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, v. 323, n. 20, p. 2052-2059, mai. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320003/>. Acesso em: 27 dez. 2021.

RIGHINI, M.; ROBERT-EBADI, H.; GAL, G. L. Diagnosis of acute pulmonary embolism. **J Thromb Haemost**, v. 15, n. 7, p. 1251-1261, jul. 2017. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671347/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

RIYAH, S.; HECTORS, S. J.; PRINCE, M. R.; SWEENEY, E. M.; LANE, E. G.; HONYA, R.; MARGOLIS, D. J. Predictors of acute deep venous thrombosis in patients hospitalized for COVID-19. **Medicine** (Baltimore), v. 100, n. 38, p. e27216, set. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559112/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

RIZZI, M.; COSTANZO, M.; TONELLO, S.; MATINO, E.; CASCIARO, F. G.; CROCE, A.; RIZZI, E.; ZECCA, E.; PEDRINELLI, A.; VASSIA, V.; LANDI, R.; BELLAN, M.; CASTELLO, L. M.; MINISINI, R.; MALLELA, V. R.; AVANZI, G. C.; PIRISI, M.; LILLERI, D.; SAINAGHI, P. P. Prognostic Markers in Hospitalized COVID-19 Patients: The Role of IP-10 and C-Reactive Protein. **Dis Markers**, v. 2022, p. 3528312, fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35242241/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

ROBERTS, L. N.; WHYTE, M. B.; GEORGIU, L.; GIRON, G.; CZUPRYNSKA, J.; REA, C.; VADHER, B.; PATEL, R. K.; GEE, E.; ARYA, R. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. **Blood**, v. 136, n. 11, p. 1347-1350, set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32746455/>. Acesso em: 05 out. 2022.

ROTZINGER, D. C.; BEIGELMAN-AUBRY, C.; GARNIER, C. V.; QANADLI, S. D. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. **Thromb Res**, v. 190, p. 58-59, Jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302782/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

ROUSE, B. T.; MUELLER, S. N. Some vexations that challenge viral immunology. **F1000Res**, v. 5, mai. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27303640/>. Acesso em: 23 mai. 2022.

SAHIN, I.; HAYMANA, C.; DEMIR, T.; DEMIRCI, I.; TASCI, I.; ATMACA, A.; CAKAL, E.; ATA, N.; EMRAL, R.; UNLUTURK, U.; ERTUGRUL, D.; SALMAN, S.; SAHIN, M.; DAGDELEN, S.; CELIK, O.; CAGLAYAN, M.; SATMAN, I.; SONMEZ, A. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients with Overweight and Obesity: Turkish Nationwide Cohort Study (TurCObesity). **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 130, n. 2, p. 115-124, fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34384122/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

SALIAN, V. S.; WRIGHT, J. A.; VEDELL, P. T.; NAIR, S.; LI, C.; KANDIMALLA, M.; TANG, X.; PORQUERA, E. M. C.; KALARI, K. R.; KANDIMALLA, K. K. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. **Mol Pharm**, v. 18, n. 3, p. 754-771, mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33464914/>. Acesso em: 08 abr. 2022.

SAMPAIO, W. O.; HENRIQUE DE CASTRO, C.; SANTOS, R. A.; SCHIFFRIN, E. L.;

TOUYZ, R. M. Angiotensin-(1-7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells. **Hypertension**, v. 50, n. 6, p. 1093-1098, dez. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17984366/>. Acesso em: 04 mar. 2022.

SANOUDOU, D.; HILL, M. A.; BELANGER, M. J.; ARAO, K.; MANTZOROS, C. S. Editorial: Obesity, metabolic phenotypes and COVID-19. **Metabolism**, v. 128, p. 155121, mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026232/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

SANTOS, E. S.; NACIF, M. S. Manual de técnicas em tomografia computadorizada. Rio de Janeiro: Rubio, 2009. p. 259.

SARDU, C.; GAMBARDELLA, J.; MORELLI, M. B.; WANG, X.; MARFELLA, R.; SANTULLI, G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. **J Clin Med**, v. 9, n. 5, p. 1417, mai. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32403217/>. Acesso em: 01 mar. 2022.

SARFRAZ, A.; SARFRAZ, Z.; SIDDIQUI, A.; TOTONCHIAN, A.; BOKHARI, S. H. A. A.; HUSSAIN, H.; SARFRAZ, M.; PATEL, G.; AMJAD, M. H.; TEBHA, S. S.; CHERREZ-OJEDA, I.; DREYER, P.; AMIN, H.; MICHEL, J. Hypercoagulopathy in Overweight and Obese COVID-19 Patients: a Single-Center Case Series. **J Crit Care Med**, v. 8, n. 1, p. 41-48, nov. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35274054/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

SCHAFFER, K.; GOLDSCHMIDT, E.; OOSTRA, D.; FISH, J.; RUSSELL, T.; LURIE, F. The clinical significance of ultra-high D-dimer levels. **J Vasc Surg Venous Lymphat Disord**, v. 10, n. 1, p. 8-13, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171532/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

SCHMITT, V. H.; HOBOHM, L.; SIVANATHAN, V.; BROCHHAUSEN, C.; GORI, T.; MÜNZEL, T.; KONSTANTINIDES, S. V.; KELLER, K. Diabetes mellitus and its impact on mortality rate and outcome in pulmonary embolism. **J Diabetes Investig**, v. 13, n. 4, p. 725-737, abr. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34779148/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

SEBUHYAN, M.; MIRAILLES, R.; CRICHI, B.; FRERE, C.; BONNIN, P.; BERGERON-LAFAURIE, A.; DENIS, B.; LIEGEON, G.; PEYRONY, O.; FARGE, D.; Saint-Louis CORE (COVID-19 RESEARCH) group. How to screen and diagnose deep venous thrombosis (DVT) in patients hospitalized for or suspected of COVID-19 infection, outside the intensive care units. **J Med Vasc**, v. 45, n. 6, p. 334-343, dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33248536/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

SHAH, R.; SHAH, J.; KUNYIHA, N.; ALI, S. K.; SAYED, S.; SURANI, S.; SALEH, M.

Demographic, Clinical, and Co-Morbidity Characteristics of COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort from a Tertiary Hospital in Kenya. **Int J Gen Med**, v. 15, p. 4237-4246, abr. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35480998/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

SHAH, S.; SHAH, K.; PATEL, S. B.; PATEL, F. S.; OSMAN, M.; VELAGAPUDI, P.; TURAGAM, M. K.; LAKKIREDDY, D.; GARG, J. Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cardiol Rev**, v. 28, n. 6, p. 295-302, nov-dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017364/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. **J Heart Lung Transplant**, v. 39, n. 5, p. 405-407, mai. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118652/>. Acesso em: 31 mar. 2022.

SIEGEL, S; CASTELLAN, J., N. John. **Estatística Não-Paramétrica para Ciências do Comportamento**. Tradução por Sara Ianda Correa Carmona, 2ª ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2006.

SILVEIRA, W. C. *et al.* Predictors of venous thromboembolism in COVID-19 patients: results of the COVID-19 Brazilian Registry. **Intern emerg med**, v. 1, p. 16, jun. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35648280/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

SIMONNET, A.; CHETBOUN, M.; POISSY, J.; RAVERDY, V.; NOULETTE, J.; DUHAMEL, A.; LABREUCHE, J.; MATHIEU, D.; PATTOU, F.; JOURDAIN, M.; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. **Obesity (Silver Spring)**, v. 28, n. 7, p. 1195-1199, jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271993/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

SMATI, S. *et al.* Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. **Diabetes Obes Metab**, v. 23, n. 2, p. 391-403, fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33051976/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

SMATI, S.; TRAMUNT, B.; WARGNY, M.; GOURDY, P.; HADJADJ, S.; CARIOU, B. COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study. **Curr Diab Rep**, v. 22, n. 2, p. 53-63, fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35171448/>. Acesso em: 03 fev. 2022.

SMILOWITZ, N. R.; KUNICHOFF, D.; GARSHICK, M.; SHAH, B.; PILLINGER, M.;

HOCHMAN, J. S.; BERGER, J. S. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. **Eur Heart J**, v. 42, n. 23, p. 2270-2279, jun. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33448289/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

STONE, K.; PRUSSIN, C.; METCALFE, D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. **J. Allergy Clin. Immunol**, v. 125, p. S73–S80, fev. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20176269/>. Acesso em: 23 mai. 2022.

SUH, Y. J. *et al.* Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Radiology**, v. 298, n. 2, p. E70-E80, fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33320063/>.

TAN, C.; HUANG, Y.; SHI, F.; TAN, K.; MA, Q.; CHEN, Y.; JIANG, X.; LI, X. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. **J Med Virol**, v. 92, n. 7, p. 856-862, jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281668/>. Acesso em: 15 mar. 2022.

TANG, N.; LI, D.; WANG, X.; SUN, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 4, p. 844-847, abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073213/>. Acesso em: 03 dez. 2021.

THACHIL, J.; LONGSTAFF, C.; FAVALORO, E. J.; LIPPI, G.; URANO, T.; KIM, P. Y.; SSC SUBCOMMITTEE ON FIBRINOLYSIS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS. The need for accurate D-dimer reporting in COVID-19: Communication from the ISTH SSC on fibrinolysis. **J Thromb Hemost**, v. 18, n. 9, p. 2408–2411, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881272/>. Acesso em: 05 out. 2022.

THONDAPU, V.; MONTES, D.; ROSOVSKY, R.; DUA, A.; MCDERMOTT, S.; LU, M. T.; GHOSHHAJRA, B.; HOFFMANN, U.; GERHARD-HERMAN, M. D.; HEDGIRE, S. Venous thrombosis, thromboembolism, biomarkers of inflammation, and coagulation in coronavirus disease 2019. **J Vasc Surg Venous Lymphat Disord**, v. 9, n. 4, p. 835-844.e4, jul. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188961/>. Acesso em: 22 jul. 2022.

TORRES, P. P. T. E. S.; MANÇANO, A. D.; ZANETTI, G.; HOCHHEGGER, B.; AURIONE, A. C. V.; RABAHI, M. F.; MARCHIORI, E. Multimodal indirect imaging signs of pulmonary embolism. **Br J Radiol**, v. 93, n. 1108, p. 20190635, abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31944831/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

TORZEWSKI, M. C-Reactive Protein: Friend or Foe? Phylogeny From Heavy Metals to Modified Lipoproteins and SARS-CoV-2. **Front Cardiovasc Med**, v. 24, n. 9, p. 797116, mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35402541/>.

Acesso em: 17 jan. 2022.

TRÊPA, M. A.; REIS, A. H.; OLIVEIRA, M. Cardiovascular Complications of COVID-19 Infection. **Acta Med Port**, v. 34, n. 9, p. 608-614, ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863324/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

TROUGAKOS, I. P.; STAMATELOPOULOS, K.; TERPOS, E.; TSITSILONIS, O. E.; AIVALIOTI, E.; PARASKEVIS, D.; KASTRITIS, E.; PAVLAKIS, G. N.; DIMOPOULOS, M. A. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. **J Biomed Sci**, v. 28, n. 1, p. 9, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435929/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

TSAPLIN, S.; SCHASTLIVTSEV, I.; ZHURAVLEV, S.; BARINOV, V.; LOBASTOV, K.; CAPRINI, J. A. The original and modified Caprini score equally predicts venous thromboembolism in COVID-19 patients. **J Vasc Surg Venous Lymphat Disord**, v. 9, n. 6, p. 1371–1381.e4, nov. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33744497/>. Acesso em: 05 out. 2022.

TUNG-CHEN, Y.; CALDERÓN, R.; MARCELO, C.; DEODATI, F.; MATEOS, M.; CASTELLANO, A.; ÁLVAREZ, B.; MARCO, J.; ORDIERES, L. Duplex Ultrasound Screening for Deep and Superficial Vein Thrombosis in COVID-19 Patients. **J Ultrasound Med**, v. 41, n. 5, p. 1095-1100, mai. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34342886/>. Acesso em: 03 mai. 2022.

UNGVARI, Z.; TARANTINI, S.; KISS, T.; WREN, J. D.; GILES, C. B.; GRIFFIN, C. T.; MURFEE, W. L.; PACHER, P.; CSISZAR, A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. **Nat Rev Cardiol**, v. 15, n. 9, p. 555-565, set. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29795441/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

VADUGANATHAN, M.; VARDENY, O.; MICHEL, T.; MCMURRAY, J. J. V.; PFEFFER, M. A.; SOLOMON, S. D. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. **N Engl J Med**, v. 382, n. 17, p. 1653-1659, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227760/>. Acesso em: 31 mar. 2022.

VANDENBRIELE, C.; GOROG, D. A. Screening for venous thromboembolism in patients with COVID-19. **J Thromb Thrombolysis**, v. 52, n. 4, p. 985-991, nov. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34019231/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

VANHOUTTE, P.; SHIMOKAWA, H.; FELETOU, M.; TANG, E. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 219, n. 1, p. 22–96, jan. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706498/>. Acesso

em: 09 mai. 2022.

VASHEGHANI, M.; HESSAMI, Z.; REKABI, M.; ABEDINI, A.; QANAVATI, A. Evaluating Possible Mechanisms Linking Obesity to COVID-19: a Narrative Review. **Obes Surg**, v. 32, n. 5, p. 1689-1700, mai. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113309/>. Acesso em: 03 mai. 2022.

WANG, C.; XIE, J.; ZHAO, L.; FEI, X.; ZHANG, H.; TAN, Y.; NIE, X.; ZHOU, L.; LIU, Z.; REN, Y.; YUAN, L.; ZHANG, Y.; ZHANG, J.; LIANG, L.; CHEN, X.; LIU, X.; WANG, P.; HAN, X.; WENG, X.; CHEN, Y.; YU, T.; ZHANG, X.; CAI, J.; CHEN, R.; SHI, Z.; BIAN, X. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. **EBioMedicine**, v. 57, p. 102833, jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574956/>. Acesso em: 25 mai. 2022.

WANG, S. Y.; SINGH, A.; EDER, M. D.; VADLAMANI, L.; LEE, A. I.; CHUN, H. J.; DESAI, N. R. Association of obesity with venous thromboembolism and myocardial injury in COVID-19. **Obes Res Clin Pract**, v. 15, n. 5, p. 512-514, set-out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34281793/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

WATANABE, T.; BARKER, T. A.; BERK, B. C. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. **Hypertension**, v. 45, n. 2, p. 163-169, fev. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630047/>. Acesso em: 09 mai. 2022.

WICHMANN, D.; WICHMANN, D.; SPERHAKE, J. P.; LÜTGEHETMANN, M.; STEURER, S.; EDLER, C.; HEINEMANN, A.; HEINRICH, F.; MUSHUMBA, H.; KNIEP, I.; SCHRÖDER, A. S.; BURDELSKI, C.; DE HEER, G.; NIERHAUS, A.; FRINGS, D.; PFEFFERLE, S.; BECKER, H.; BREDEREKE-WIEDLING, H.; DE WEERTH, A.; PASCHEN, H. R. ; SHEIKHZADEH-EGGERS, S.; STANG, A.; SCHMIEDEL, S.; BOKEMEYER, C.; ADDO, M. M.; AEPFELBACHER, M.; PÜSCHEL, K.; KLUGE, S. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. **Ann Intern Med**, v. 173, n. 4, p. 268-277, ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374815/>. Acesso em: 27 dez. 2021.

WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782-793, ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648899/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

WONG, R. S. Y. Inflammation in COVID-19: from pathogenesis to treatment. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 14, n. 7, p. 831-844, jul. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34367415/>. Acesso em: 24 mai. 2022.

WRIGHT, J. W.; MIZUTANI, S.; HARDING, J. W. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure. Treatment strategies. **Heart Fail Rev**,

v. 13, n. 3, p. 367-75, set. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17987382/>. Acesso em: 04 mar. 2022.

WU, T.; ZUO, Z.; YANG, D.; LUO, X.; JIANG, L.; XIA, Z.; XIAO, X.; LIU, J.; YE, M.; DENG, M. Venous thromboembolic events in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Age Ageing**, v. 50, n. 2, p. 284-293, fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33201226/>. Acesso em: 22 jul. 2022.

WU, Z.; MCGOOGAN, J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

WU, C.; CHEN, X.; CAI, Y.; XIA, J.; ZHOU, X.; XU, S.; HUANG, H.; ZHANG, L.; ZHOU, X.; DU, C.; ZHANG, Y.; SONG, J.; WANG, S.; CHAO, Y.; YANG, Z.; XU, J.; ZHOU, X.; CHEN, D.; XIONG, W.; XU, L.; ZHOU, F.; JIANG, J.; BAI, C.; ZHENG, J.; SONG, Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA internal medicine**, p. 180, n. 7, p. 934-943, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

YAMASHITA, Y.; HARA, N.; OBANA, M.; IKEDA, S.; FURUICHI, M.; ISHIGURO, S.; IWAI, T.; KOBAYASHI, T.; MO, M.; YAMADA, N. Clinical Features of Venous Thromboembolism in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan - A Case Series Study. **Circ J**, v. 85, n. 3, p. 309-313, fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33473096/>. Acesso em: 22 jul. 2022.

YAMASHITA, Y.; YACHI, S.; TAKEYAMA, M.; NISHIMOTO, Y.; TSUJINO, I.; NAKAMURA, J.; YAMAMOTO, N.; NAKATA, H.; IKEDA, S.; UMETSU, M.; AIKAWA, S.; HAYASHI, H.; SATOKAWA, H.; OKUNO, Y.; IWATA, E.; OGIHARA, Y.; IKEDA, N.; KONDO, A.; IWAI, T.; YAMADA, N.; OGAWA, T.; KOBAYASHI, T.; MO, M.; CLOT-COVID STUDY INVESTIGATORS. Influence of sex on development of thrombosis in patients with COVID-19: From the CLOT-COVID study. **Thromb Res**, v. 213, p. 173-178, mai. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35390553/>. Acesso em: 29 jun. 2022.

YAMASHITA¹, Y.; MARUYAMA, Y.; SATOKAWA, H.; NISHIMOTO, Y.; TSUJINO, I.; SAKASHITA, H.; NAKATA, H.; OKUNO, Y.; OGIHARA, Y.; YACHI, S.; TOYA, N.; SHINGAKI, M.; IKEDA, S.; YAMAMOTO, N.; AIKAWA, S.; IKEDA, N.; HAYASHI, H.; ISHIGURO, S.; IWATA, E.; UMETSU, M.; KONDO, A.; IWAI, T.; KOBAYASHI, T.; MO, M.; YAMADA, N.; TASKFORCE OF VTE AND COVID-19 IN JAPAN STUDY. Incidence and Clinical Features of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan. **Circ J**, v. 85, n. 12, p. 2208-2214,

nov. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34011824/>. Acesso em: 22 jul. 2022.

YAN, Y.; YANG, Y.; WANG, F.; REN, H.; ZHANG, S.; SHI, X.; YU, X.; DONG, K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. **BMJ Open Diabetes Res Care**, v. 8, n. 1, p. e001343, abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345579/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

YAU, J. W.; TEOH, H.; VERMA, S. Endothelial cell control of thrombosis. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 15, p. 130, out. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481314/>. Acesso em: 09 mai. 2022.

YU, B.; LI, X.; CHEN, J.; OUYANG, M.; ZHANG, H.; ZHAO, X.; TANG, L.; LUO, Q.; XU, M.; YANG, L.; HUANG, G.; LIU, X.; TANG, J. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. **J Thromb Thrombolysis**, v. 50, n. 3, p. 548-557, out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32524516/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

ZANTONELLI, G.; COZZI, D.; BINDI, A.; CAVIGLI, E.; MORONI, C.; LUVARÀ, S.; GRAZZINI, G.; DANTI, G.; GRANATA, V.; MIELE, V. Acute Pulmonary Embolism: Prognostic Role of Computed Tomography Pulmonary Angiography (CTPA). **Tomography**, v. 8, n. 1, p. 529-539, fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35202207/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

ZHANG, C., Shen, L., Le, K. J., Pan, M. M., Kong, L. C., Gu, Z. C., Xu, H., Zhang, Z., Ge, W. H., & Lin, H. W. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front cardiovasc med**, v. 7, p. 151, ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32850990/>. Acesso em: 29 jun. 2022.

ZHANG, J.; WU, H.; YAO, X.; ZHANG, D.; ZHOU, Y.; FU, B.; WANG, W.; LI, H.; WANG, Z.; HU, Z.; REN, Y.; SUN, R.; TIAN, Z.; BIAN, X.; WEI, H. Pyroptotic macrophages stimulate the SARS-CoV-2-associated cytokine storm. **Cell Mol Immunol**, v. 18, n. 5, p. 1305–1307, mai. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33742186/>. Acesso em: 24 mai. 2022.

ZHANG, T. et al Inhibition of Mas G-protein signaling improves coronary blood flow, reduces myocardial infarct size, and provides long-term cardioprotection. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 302, n. 1, p. H299-311, jan. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22003054/>. Acesso em: 04 mar. 2022.

ZHANG, Y.; XIA, H.; WANG, Y.; CHEN, L.; LI, S.; HUSSEIN, I. A.; WU, Y.; SHANG, Y.; YAO, S.; DU, R. The rate of missed diagnosis of lower-limb DVT by ultrasound amounts to 50% or so in patients without symptoms of DVT: A meta-analysis. **Medicine**

(Baltimore), v. 98, n. 37, p. e17103, set. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31517841/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; XIANG, J.; WANG, Y.; SONG, B.; GU, X.; GUAN, L.; WEI, Y.; LI, H.; WU, X.; XU, J.; TU, S.; ZHANG, Y.; CHEN, H.; CAO, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar 2020. Errata em: *Lancet*, v. 395, n. 10229, p. 1038, mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>. Acesso em: 24 dez. 2021.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO DE USO DE BANCO DE DADOS DA FSCMP (TCUD)

Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)

Nós, Paulo Martins Toscano (UFPA), Luiz Felipe Santiago Bittencourt (UEPA), Adson Kevin Cunha Negidio (UFPA) e Ester Almeida Carneiro Rodrigues da Silva (UFPA), no âmbito do projeto de pesquisa intitulado “**COVID-19: Perfil clínico e laboratorial de pacientes com eventos tromboembólicos documentados**”, **comprometemo-nos** com a utilização dos dados contidos na **Gerência de arquivo médico (GAME) da FSCMP**, a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação do sistema **CEP-CONEP**.

Comprometemo-nos a manter a confidencialidade dos dados coletados nos **arquivos médicos e da nutrição contidos nos prontuários eletrônicos e físicos, se necessário, da GAME**, bem como com a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais, e demais Resoluções, nos termos da **Res. 466/12, 510/16 e 580/18** do Conselho Nacional de Saúde.

Declaramos entender que é nossa a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas.

Também é nossa a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, às pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

Por fim, comprometemo-nos com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa em que nós precisemos coletar informações serão submetidas à apreciação do **CEP-CONEP**.

Belém-PA, 29 de setembro de 2021.


Pesquisador Responsável - Paulo Martins Toscano

Conselho de Classe: 6267

CPF/RG: 37902989215

Endereço: Av. Conselheiro Furtado 1934/902, Cremação, Belém.

Telefone: (91) 98111-6180 E-mail: ptoscano@ufpa.br



Pesquisador Responsável - Luiz Felipe Santiago Bittencourt

Conselho de Classe: 10.131

CPF/RG: 864122302-97

Endereço: Augusto Montenegro, número 6455, Q025 Cote 29, Coqueiro, Belém.

Telefone: (91) 98143-2814 E-mail: lfsantiagobitt@gmail.com


Pesquisador Assistente - Adson Kevin Cunha Negidio

Conselho de Classe:

CPF: 022.097.062-97

Endereço: Conjunto Residencial Jardim Socilar, Número 979, Apartamento 1119,
 São Brás, Belém.

Telefone: (91) 98303-3401 E-mail: adson.negidio@ics.ufpa.br


Pesquisador Assistente - Ester Almeida Carneiro Rodrigues da Silva

Conselho de Classe:

CPF: 040.861.872-80

Endereço: Rua Raimundo Gama, número 1400, Vila de Americano, Santa Izabel

Telefone: (91) 98201-3591 E-mail: ester.silva@ics.ufpa.br

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO DE USO DE BANCO DE DADOS DO HJBB (TCUD)

Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)

Nós, Paulo Martins Toscano (UFPA), Luiz Felipe Santiago Bittencourt (UEPA), Adson Kevin Cunha Negidio (UFPA) e Ester Almeida Carneiro Rodrigues da Silva (UFPA), no âmbito do projeto de pesquisa intitulado “**COVID-19: Perfil clínico e laboratorial de pacientes com eventos tromboembólicos documentados**”, **comprometemo-nos** com a utilização dos dados contidos no **Setor de regulação assistencial (SRAS) do HJBB**, a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação do sistema **CEP-CONEP**.

Comprometemo-nos a manter a confidencialidade dos dados coletados nos **arquivos médicos e da nutrição contidos nos prontuários eletrônicos e físicos, se necessário, no SRAS**, bem como com a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais, e demais Resoluções, nos termos da **Res. 466/12, 510/16 e 580/18** do Conselho Nacional de Saúde.

Declaramos entender que é nossa a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas.

Também é nossa a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, às pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

Por fim, comprometemo-nos com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa em que nós precisemos coletar informações serão submetidas à apreciação do **CEP-CONEP**.

Belém-PA, 29 de setembro de 2021.


Pesquisador Responsável - Paulo Toscano
 Conselho de Classe: **DR. PAULO TOSCANO**
CIRURGIÃO VASCULAR
CRM: 10.131

CPF/RG:

Endereço: Av. Conselheiro Furtado 1934/902, Cremação, Belém.

Telefone: (91) 98111-6180 E-mail: ptoscano@ufpa.br


Pesquisador Responsável - Luiz Felipe Santiago Bittencourt
 Conselho de Classe: **Médico**
CRM: 10.131

Conselho de Classe:

CPF/RG:

Endereço: Augusto Montenegro, número 6455, Q025 Cote 29, Coqueiro, Belém.

Telefone: (91) 98143-2814 E-mail: lfsantiagobitt@gmail.com



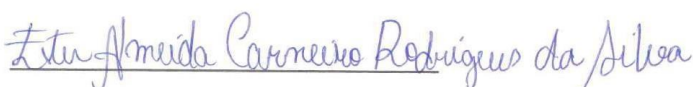
Pesquisador Assistente - Adson Kevin Cunha Negidio

Conselho de Classe:

CPF: 022.097.062-97

Endereço: Conjunto Residencial Jardim Socilar, Número 979, Apartamento 1119,
 São Brás, Belém.

Telefone: (91) 98303-3401 E-mail: adson.negidio@ics.ufpa.br



Pesquisador Assistente - Ester Almeida Carneiro Rodrigues da Silva

Conselho de Classe:

CPF: 040.861.872-80

Endereço: Rua Raimundo Gama, número 1400, Vila de Americano, Santa Izabel

Telefone: (91) 98201-3591 E-mail: ester.silva@ics.ufpa.br

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO DE USO DE BANCO DE DADOS DA HNSG (TCUD)

Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)

Nós, Paulo Martins Toscano (UFPA), Luiz Felipe Santiago Bittencourt (UEPA), Adson Kevin Cunha Negidío (UFPA) e Ester Almeida Carneiro Rodrigues da Silva (UFPA), no âmbito do projeto de pesquisa intitulado “**COVID-19: Perfil clínico e laboratorial de pacientes com eventos tromboembólicos documentados**”, **comprometemo-nos** com a utilização dos dados contidos no **Banco de dados de acesso restrito do HNSG**, a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação do sistema **CEP-CONEP**.

Comprometemo-nos a manter a confidencialidade dos dados coletados nos **arquivos médicos e da nutrição contidos nos prontuários eletrônicos e físicos, se necessário, do Banco de dados do HNSG**, bem como com a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais, e demais Resoluções, nos termos da **Res. 466/12, 510/16 e 580/18** do Conselho Nacional de Saúde.

Declaramos entender que é nossa a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas.

Também é nossa a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, às pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

Por fim, comprometemo-nos com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa em que nós precisemos coletar informações serão submetidas à apreciação do **CEP-CONEP**.

Belém-PA, 29 de setembro de 2021.


Pesquisador Responsável - Paulo Toscano

Conselho de Classe:

CPF/RG:

Endereço: Av. Conselheiro Furtado 1934/902, Cremação, Belém.

Telefone: (91) 98111-6180 E-mail: ptoscano@ufpa.br


Pesquisador Responsável - Luiz Felipe Santiago Bittencourt

Conselho de Classe:

CPF/RG:

Endereço: Augusto Montenegro, número 6455, Q025 Cote 29, Coqueiro, Belém.

Telefone: (91) 98143-2814 E-mail: lfsantiagobitt@gmail.com


Pesquisador Assistente - Adson Kevin Cunha Negidio

Conselho de Classe:

CPF: 022.097.062-97

Endereço: Conjunto Residencial Jardim Socilar, Número 979, Apartamento 1119,
 São Brás, Belém.

Telefone: (91) 98303-3401 E-mail: adson.negidio@ics.ufpa.br


Pesquisador Assistente - Ester Almeida Carneiro Rodrigues da Silva

Conselho de Classe:

CPF: 040.861.872-80

Endereço: Rua Raimundo Gama, número 1400, Vila de Americano, Santa Izabel

Telefone: (91) 98201-3591 E-mail: ester.silva@ics.ufpa.br

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO ICS/UFPA

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COVID-19: PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DE PACIENTES COM EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS DOCUMENTADOS.

Pesquisador: Paulo Martins Toscano

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54741321.0.0000.0018

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.197.343

Apresentação do Projeto:

Projeto de trabalho de conclusão de curso de medicina. A pandemia da COVID-19 se apresenta, até o momento, como o maior desafio sanitário deste século, tendo sido registrados mais de 221 milhões de casos e 4,5 milhões de mortes no mundo (07/09/2021), segundo o COVID-19 Map, da Johns Hopkins University of Medicine. No Brasil, cerca de 20,9 milhões de casos foram confirmados, tendo sido alcançadas marcas como de 87 mil novos casos e 1703 mortes em um único dia. Há manifestações clínicas variadas ao longo da infecção pelo Sars-Cov-2. Algumas das complicações frequentemente associadas a um curso de doença mais grave são os eventos tromboembólicos. Ainda, há evidências de que certos fatores podem estar associados a maior incidência de tais complicações. Este será um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo de natureza descritiva. Os locais da pesquisa são hospitais de assistência terciária, compreendendo as instituições: FSCMP, HJBB e HNSG. A população da pesquisa compreenderá pacientes internados com COVID-19 que apresentaram eventos tromboembólicos, sendo TVP e/ou TEP diagnosticadas. Compreendendo os pacientes internados no período de desde o primeiro caso a 30/07/2021, buscando-se os laudos positivos para os eventos tromboembólicos.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar o perfil clínico e laboratorial de pacientes internados com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP), no Hospital

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01- Campus do Guamá ,UFPA- Faculdade de Enfermagem do ICS - sala 13 - 2º and.
Bairro: Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

**UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ**



Continuação do Parecer: 5.197.343

Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) e no Hospital Nossa Senhora de Guadalupe (HNSG).
Verificar a correlação do DD e os níveis da PCR nos pacientes com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos; Verificar a correlação entre os níveis de DD e os níveis da PCR dos pacientes com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos com o IMC; Verificar a correlação entre os níveis de DD e os níveis da PCR dos pacientes com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos com os dias de internação; Verificar a correlação entre os níveis de DD e os níveis da PCR dos pacientes com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos e o desfecho de alta ou óbito.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: considerados mínimos por se tratar de levantamento de prontuários já coletados.

Benefícios: otimização e aperfeiçoamento do manejo e armazenamento de dados de pacientes com COVID-19, internados e com complicações. E para a comunidade científica incluem produção de conhecimento científico a nível local e que pode ainda interagir com a comunidade científica global.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ao final da realização deste estudo poderão haver evidências sugerindo quais pacientes eventualmente estão associados a maior risco de desenvolver uma infecção por COVID-19 grave, normalmente associada à eventos tromboembólicos,

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos apresentados segundo as normas da CONEP.

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto somos pela aprovação do protocolo. Ester é nosso parecer ,SMJ.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1846332.pdf | 29/12/2021 22:50:24 | | Aceito |

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01- Campus do Guamá ,UFPA- Faculdade de Enfermagem do ICS - sala 13 - 2º and.
Bairro: Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

**UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ**

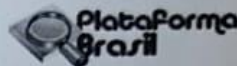


Continuação do Parecer: 5.197.343

| | | | | |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|--------|
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_DE_PESQUISA.pdf | 29/12/2021 22:27:50 | Paulo Martins Toscano | Aceito |
| Outros | HNSG_DECLARACAO_DE_RESPONSABILIDADE.pdf | 29/12/2021 17:27:13 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | HNSG_DECLARACAO_DE_ISENCAO_DE_ONUS.pdf | 29/12/2021 17:26:14 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Folha de Rosto | FOLHA_DE_ROSTO.pdf | 29/12/2021 17:17:08 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | HUJBB_DECLARACAO_DE_CO_PARTICIPANTE.pdf | 29/12/2021 17:13:22 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | HNSG_DECLARACAO_DE_CO_PARTICIPANTE.pdf | 29/12/2021 17:12:51 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Declaração de concordância | FSCMP_TERMOS_DE_ANUENCIA_INSTITUCIONAL.pdf | 29/12/2021 17:08:26 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | FSCMP_TERMOS_DE_COMPROMISSO_DO_PESQUISADOR_INSTITUCIONAL | 11/11/2021 17:35:41 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | FSCMP_DECLARACAO_DE_ISENCAO_DE_ONUS.pdf | 11/11/2021 17:30:46 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | ICS_CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO.pdf | 10/11/2021 11:20:46 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | ICS_DECLARACAO_DE_ISENCAO_DE_ONUS.pdf | 10/11/2021 11:20:25 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | ICS_TERMOS_DE_ACEITE_DO_COORDENADOR.pdf | 10/11/2021 11:20:00 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | ICS_TERMOS_DE_ACEITE_DO_ORIENTADOR.pdf | 10/11/2021 11:19:27 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | ICS_TERMOS_DE_COMPROMISSO_DO_PESQUISADOR.pdf | 10/11/2021 11:18:10 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | HUJBB_DECLARACAO_DE_RESPONSABILIDADE.pdf | 09/11/2021 11:47:08 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | HUJBB_DECLARACAO_ISENCAO_DE_ONUS.pdf | 09/11/2021 11:45:28 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01- Campus do Guamá ,UFPA- Faculdade de Enfermagem do ICS - sala 13 - 2º and.
Bairro: Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 5.197.343

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|--------|
| Outros | HUJBB_FICHA_DE_CADASTRO_DO_PESQUISADOR.pdf | 09/11/2021 11:43:14 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | HUJBB_FICHA_DE_REQUERIMENTO.pdf | 09/11/2021 11:42:49 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | TCUD_FSCMP.pdf | 09/11/2021 10:17:32 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | TCUD_HNSG.pdf | 09/11/2021 10:16:00 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | TCUD_HUJBB.pdf | 09/11/2021 10:06:59 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | DISPENSA_DO_TCLE.pdf | 09/11/2021 09:47:30 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

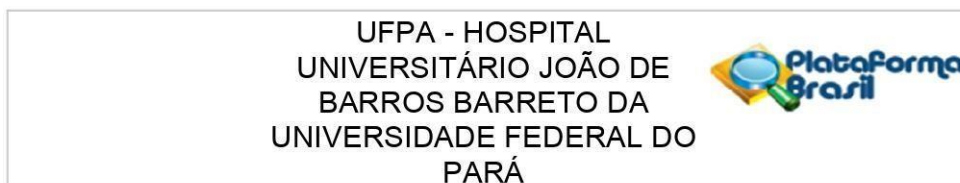
BELEM, 10 de Janeiro de 2022

Assinado por:

Wallace Raimundo Araujo dos Santos
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01- Campus do Guamá ,UFPA- Faculdade de Enfermagem do ICS - sala 13 - 2º and.
Bairro: Guamá CEP: 66.075-110
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8028 E-mail: cepccs@ufpa.br

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO HUIBB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COVID-19: PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DE PACIENTES COM EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS DOCUMENTADOS.

Pesquisador: Paulo Martins Toscano

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54741321.0.3001.0017

Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.286.482

Apresentação do Projeto:

A pandemia da COVID-19 se apresenta, até o momento, como o maior desafio sanitário deste século. Há manifestações clínicas variadas ao longo da infecção pelo Sars-Cov-2. Algumas das complicações frequentemente associadas a um curso de doença mais grave são os eventos tromboembólicos. Ainda, há evidências de que certos fatores podem estar associados a maior incidência de tais complicações. Frente a tal cenário pandêmico, este projeto de pesquisa tem por objetivo caracterizar o perfil clínico e laboratorial de pacientes internados com COVID-19 que evoluíram com eventos tromboembólicos em três hospitais de assistência terciária em um estado na Amazônia, no período compreendido entre o primeiro caso de internação de cada serviço a 30/07/2021. Este é um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo de natureza descritiva. Serão selecionados prontuários de pacientes que apresentaram trombose venosa profunda e/ou tromboembolismo pulmonar; analisados os níveis de D-dímero (DD) e proteína C-reativa (PCR) durante a internação, verificado o índice de massa corporal (IMC), dias de internação e se houve desfecho de óbito ou não; além de averiguar se o paciente apresentava ainda diabetes e/ou hipertensão. Sugere-se que haverá relações significativas entre grau de obesidade e as doenças crônicas associadas, além de aumentos dos níveis de PCR e DD nos pacientes que apresentaram eventos tromboembólicos.

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS, 4487

Bairro: GUAMA

UF: PA

Município: BELEM

CEP: 66.073-005

Telefone: (91)3201-6754

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

UFGA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 5.286.482

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar o perfil clínico e laboratorial de pacientes internados com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP), no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) e no Hospital Nossa Senhora de Guadalupe (HNSG).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

O estudo será conduzido de acordo com a Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, e consiste em análise de prontuários em busca da coleta de dados para a caracterização do perfil clínico e laboratorial de pacientes internados com diagnóstico de COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos. A presente pesquisa apresenta a pequena possibilidade de vazamento de dados, sendo os riscos considerados mínimos por se tratar de levantamento de prontuários já coletados. Além disso, há possibilidade de divulgação de informações quando houver acesso aos dados de identificação, podendo haver a estigmatização do paciente, invasão de privacidade, divulgação de dados confidenciais e risco à segurança dos prontuários, principalmente se houver a necessidade de utilizar o prontuário físico.

Será limitado o acesso aos prontuários, restringindo-se ao tempo da pesquisa, e apenas serão coletados os dados específicos para a pesquisa. Será garantida a integridade dos documentos através da não violação por danos físicos, cópias e rasuras. O mecanismo adotado para a anonimização dos dados será a omissão de dados que possam identificar o participante, como nome e/ou matrícula no sistema hospitalar, retirando-se tais dados após a coleta de todas as informações necessárias para a pesquisa. Assegurar-se-ão a confidencialidade, a privacidade e a não estigmatização; garantindo assim a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades. Ademais, esta é uma pesquisa documental, em que os responsáveis pela pesquisa declaram total responsabilidade com o sigilo dos dados dos pacientes. Este trabalho não causará qualquer tipo de exposição da imagem das pessoas envolvidas na pesquisa. Não serão feitas análises em qualquer tipo de material biológico.

BENEFÍCIOS

Esta pesquisa não apresenta benefícios a curto prazo para os pacientes cujos prontuários serão analisados, mas poderá oferecer benefícios a longo prazo baseados na mudança e/ou aprimoramento dos protocolos de atendimento oferecidos pelos respectivos serviços.

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS, 4487

Bairro: GUAMA

UF: PA

Município: BELEM

CEP: 66.073-005

Telefone: (91)3201-6754

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

UFGA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 5.286.482

Os benefícios para as instituições envolvidas na pesquisa incluem a obtenção de uma visão ampliada de autoavaliação da gestão dos dados de pacientes internados com COVID-19, isto é, se foram devidamente documentados e armazenados, em particular aqueles com TEP e TVP, e se há evidências de maior dificuldade no manejo de um paciente com determinado aspecto clínico/laboratorial em particular. Nesse sentido, de modo geral, os possíveis benefícios estão associados à otimização e aperfeiçoamento do manejo e armazenamento de dados de pacientes com COVID-19, internados e com complicações. Há ainda benefícios para a comunidade científica. Os benefícios desta pesquisa para a comunidade científica incluem produção de conhecimento científico a nível local e que pode ainda interagir com a comunidade científica global. Ao final da realização deste estudo poderão haver evidências sugerindo quais pacientes eventualmente estão associados a maior risco de desenvolver uma infecção por COVID-19 grave, normalmente associada à eventos tromboembólicos, no contexto da experiência local de serviços público e privado em Belém do Pará; bem como qual ou quais aspectos constitucionais e epidemiológicos da população paraense estão associados a este curso mais grave de doença. Tais dados podem ser associados com outros dados locais, nacionais e globais; para que sejam inferidas conclusões que possam de alguma forma contribuir com um real impacto no enfrentamento da pandemia de COVID-19, a fim de gerar melhora da qualidade de vida da população por meio do conhecimento científico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa exequível e eticamente adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados.

Recomendações:

Ajustar no projeto o ano da data de inclusão de participantes visto ser projeto retrospectivo e consta intenações até 30/07/2021 e no projeto (brochura) está 30/07/2022.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| | |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|
| Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS, 4487 | CEP: 66.073-005 |
| Bairro: GUAMA | |
| UF: PA Município: BELEM | |
| Telefone: (91)3201-6754 | E-mail: cephujbb@yahoo.com.br |

UFGA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 5.286.482

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|----------|
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_DE_PESQUISA.pdf | 29/12/2021 22:27:50 | Paulo Martins Toscano | Aceito |
| Outros | HNSG_DECLARACAO_DE_RESPONS ABILIDADE.pdf | 29/12/2021 17:27:13 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | HNSG_DECLARACAO_DE_ISENCAO_D E_ONUS.pdf | 29/12/2021 17:26:14 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | HUJBB_DECLARACAO_DE_CO_PART ICIPANTE.pdf | 29/12/2021 17:13:22 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | HNSG_DECLARACAO_DE_CO_PARTI CIPANTE.pdf | 29/12/2021 17:12:51 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | FSCMP_DECLARACAO_DE_INSENCA O_DE_ONUS.pdf | 11/11/2021 17:30:46 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | ICS_CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO. pdf | 10/11/2021 11:20:46 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | ICS_DECLARACAO_DE_ISENCAO_D E_ONUS.pdf | 10/11/2021 11:20:25 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | ICS_TERMOS_DE_ACEITE_DO_COORI ENTADOR.pdf | 10/11/2021 11:20:00 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | ICS_TERMOS_DE_ACEITE_DO_ORIEN TADOR.pdf | 10/11/2021 11:19:27 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | ICS_TERMOS_DE_COMPROMISSO_DO PESQUISADOR.pdf | 10/11/2021 11:18:10 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | HUJBB_DECLARACAO_DE_RESPONS ABILIDADE.pdf | 09/11/2021 11:47:08 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | HUJBB_DECLARACAO_ISENCAO_DE_ ONUS.pdf | 09/11/2021 11:45:28 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | HUJBB_FICHA_DE_CADASTRO_DO_P ESQUISADOR.pdf | 09/11/2021 11:43:14 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA | Aceito |

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS, 4487

Bairro: GUAMA

UF: PA

Município: BELEM

CEP: 66.073-005

Telefone: (91)3201-6754

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

UFGA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 5.286.482

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|--------|
| Outros | HUJBB_FICHA_DE_CADASTRO_DO_PESQUISADOR.pdf | 09/11/2021 11:43:14 | SILVA | Aceito |
| Outros | HUJBB_FICHA_DE_REQUERIMENTO.pdf | 09/11/2021 11:42:49 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | TCUD_FSCMP.pdf | 09/11/2021 10:17:32 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | TCUD_HNSG.pdf | 09/11/2021 10:16:00 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | TCUD_HUJBB.pdf | 09/11/2021 10:06:59 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | DISPENSA_DO_TCLE.pdf | 09/11/2021 09:47:30 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 11 de Março de 2022

Assinado por:
João Soares Felício
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS, 4487

Bairro: GUAMA

UF: PA

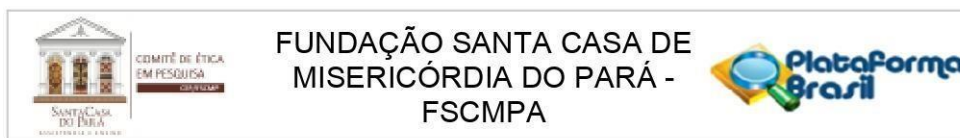
Município: BELEM

CEP: 66.073-005

Telefone: (91)3201-6754

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DA FSCMPa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COVID-19: PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DE PACIENTES COM EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS DOCUMENTADOS.

Pesquisador: Paulo Martins Toscano

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 54741321.0.3002.5171

Instituição Proponente: Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.315.889

Apresentação do Projeto:

PROJETO DE PESQUISA DE TCC DO CURSO DE MEDICINA DA UFPA.

Estudo observacional, longitudinal e retrospectivo de natureza descritiva. Os locais da pesquisa são hospitais de assistência terciária, compreendendo as instituições: FSCMP, HUJBB e HNSG. A população da pesquisa compreenderá pacientes internados com COVID-19 com diagnóstico clínico e/ou de imagem de TVP e/ou TEP, compreendendo os pacientes internados no período de desde o primeiro caso a 30/07/2021 nos serviços em que ocorrerá a pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar o perfil clínico e laboratorial de pacientes internados com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP), no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) e no Hospital Nossa Senhora de Guadalupe (HNSG).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar os níveis de DD, níveis da PCR, índice de massa corpórea (IMC), dias de internação, desfecho de morte, presença de diabetes mellitus (DM) e/ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) nos pacientes internados com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos durante seu período de internação;
- Verificar a correlação do DD e os níveis da PCR nos pacientes com COVID-19 que tiveram

Endereço: Rua Bernal do Couto, 1040

Bairro: Umarizal

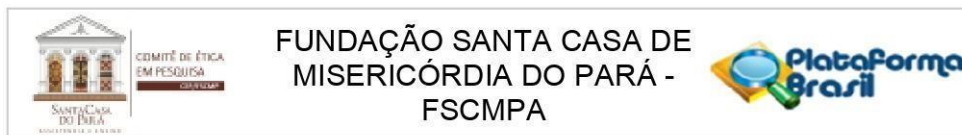
CEP: 66.050-380

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-2264

E-mail: cep@santacasa.pa.gov.br



Continuação do Parecer: 5.315.889

eventos tromboembólicos;

- Verificar a correlação entre os níveis de DD e os níveis da PCR dos pacientes com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos com o IMC;
- Verificar a correlação entre os níveis de DD e os níveis da PCR dos pacientes com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos com os dias de internação;
- Verificar a correlação entre os níveis de DD e os níveis da PCR dos pacientes com COVID-19 que tiveram eventos tromboembólicos e o desfecho de alta ou óbito;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

OS RISCOS E BENEFÍCIOS FORAM BEM RELATADOS.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A PESQUISA É RELEVANTE E PERTINENTE.

PENDÊNCIAS FORAM SANADAS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FORAM APRESENTADOS SEGUNDO RESOLUÇÃO 466/12.

Recomendações:

SEM RECOMENDAÇÕES.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SEM PENDÊNCIAS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado após reunião do colegiado.

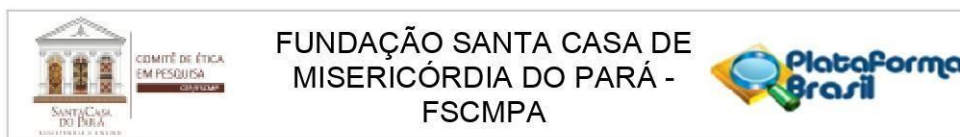
Conforme Resolução CNS 580/18, dentre outros:

- Os procedimentos da pesquisa não deverão interferir na rotina dos serviços de assistência à saúde;
- É dever do pesquisador divulgar os resultados da pesquisa para os participantes e instituições onde os dados foram coletados, ao término do estudo.

Conforme Resolução CNS 466/12, Capítulo XI, cabe ao Pesquisador Responsável, dentre outros:

- Aguardar a decisão de aprovação ética antes de iniciar a pesquisa;

Endereço: Rua Bernal do Couto, 1040
Bairro: Umarizal **CEP:** 66.050-380
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-2264 **E-mail:** cep@santacasa.pa.gov.br



Continuação do Parecer: 5.315.889

- Desenvolver o projeto conforme delineado;
- Manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- Justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados;
- Elaborar e apresentar os relatórios parciais e final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1883174.pdf | 09/03/2022 22:41:45 | | Aceito |
| Outros | CARTA_DE_ATENDIMENTO_AS_PEN-DENCIAS.docx | 09/03/2022 22:39:03 | Paulo Martins Toscano | Aceito |
| Outros | Dados_da_Pesquisa.xlsx | 09/03/2022 22:33:35 | Paulo Martins Toscano | Aceito |
| Outros | Especificacao_das_Variaveis.pdf | 09/03/2022 22:28:54 | Paulo Martins Toscano | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_DE_PESQUISA_ATUALIZADO.pdf | 09/03/2022 22:26:36 | Paulo Martins Toscano | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_DE_PESQUISA.pdf | 29/12/2021 22:27:50 | Paulo Martins Toscano | Aceito |
| Outros | HNSG_DECLARACAO_DE_RESPONSABILIDADE.pdf | 29/12/2021 17:27:13 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | HNSG_DECLARACAO_DE_ISENCAO_DE_ONUS.pdf | 29/12/2021 17:26:14 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | HUJBB_DECLARACAO_DE_CO_PARTICIPANTE.pdf | 29/12/2021 17:13:22 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | HNSG_DECLARACAO_DE_CO_PARTICIPANTE.pdf | 29/12/2021 17:12:51 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | FSCMP_DECLARACAO_DE_ISENCAO_DE_ONUS.pdf | 11/11/2021 17:30:46 | ADSON KEVIN CUNHA NEGIDIO | Aceito |
| Outros | ICS_CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO.pdf | 10/11/2021 11:20:46 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA | Aceito |

Endereço: Rua Bernal do Couto, 1040

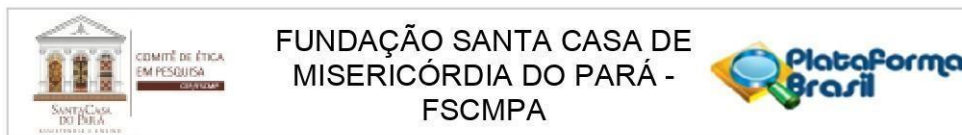
Bairro: Umarizal

CEP: 66.050-380

UF: PA **Município:** BELEM

Telefone: (91)4009-2264

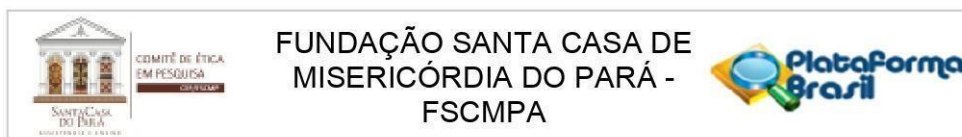
E-mail: cep@santacasa.pa.gov.br



Continuação do Parecer: 5.315.889

| | | | | |
|------------------|----------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|--------|
| Outros | ICS_CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO.pdf | 10/11/2021 11:20:46 | SILVA | Aceito |
| Outros | ICS_DECLARACAO_DE_INSENCIAO_DE_ONUS.pdf | 10/11/2021 11:20:25 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | ICS_TERMOS_DE_ACEITE_DO_COORDENADOR.pdf | 10/11/2021 11:20:00 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | ICS_TERMOS_DE_ACEITE_DO_ORIENTADOR.pdf | 10/11/2021 11:19:27 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | ICS_TERMOS_DE_COMPROMISSO_DO_PESQUISADOR.pdf | 10/11/2021 11:18:10 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | HUJBB_DECLARACAO_DE_RESPONSABILIDADE.pdf | 09/11/2021 11:47:08 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | HUJBB_DECLARACAO_DE_INSENCIAO_DE_ONUS.pdf | 09/11/2021 11:45:28 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | HUJBB_FICHA_DE_CADASTRO_DO_PESQUISADOR.pdf | 09/11/2021 11:43:14 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | HUJBB_FICHA_DE_REQUERIMENTO.pdf | 09/11/2021 11:42:49 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | TCUD_FSCMPA.pdf | 09/11/2021 10:17:32 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | TCUD_HNSG.pdf | 09/11/2021 10:16:00 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| Outros | TCUD_HUJBB.pdf | 09/11/2021 10:06:59 | ESTER ALMEIDA CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
| TCLE / Termos de | DISPENSA_DO_TCLE.pdf | 09/11/2021 | ESTER ALMEIDA | Aceito |

Endereço: Rua Bernal do Couto, 1040**Bairro:** Umarizal**CEP:** 66.050-380**UF:** PA**Município:** BELEM**Telefone:** (91)4009-2264**E-mail:** cep@santacasa.pa.gov.br



Continuação do Parecer: 5.315.889

| | | | | |
|------------------------------------------------|----------------------|----------|-----------------------------------|--------|
| Assentimento / Justificativa de Ausência | DISPENSA_DO_TCLE.pdf | 09:47:30 | CARNEIRO RODRIGUES DA SILVA | Aceito |
|------------------------------------------------|----------------------|----------|-----------------------------------|--------|

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 28 de Março de 2022

Assinado por:
EDNA SUELY FERREIRA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Bernal do Couto, 1040
Bairro: Umarizal **CEP:** 66.050-380
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-2264 **E-mail:** cep@santacasa.pa.gov.br