

Incidência de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com diagnóstico de COVID-19: Uma revisão bibliográfica

Incidence of venous thromboembolic events in patients diagnosed with COVID-19: A literature review

Incidencia de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con diagnóstico de COVID-19: Revisión de la literatura

Recebido: 20/03/2022 | Revisado: 26/03/2022 | Aceito: 29/03/2022 | Publicado: 05/04/2022

Barbara Ferreira Macari

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2524-1885>
UniFacimed Centro Universitário, Brasil
E-mail: barbarafmacari@gmail.com

Edione Teixeira de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1208-3961>
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso, Brasil
E-mail: edione.carvalho@ifmt.edu.br

Eduardo Henrique de Miranda Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7365-4118>
UniFacimed Centro Universitário, Brasil
E-mail: reisedunbo@gmail.com

Heriton Marcelo Ribeiro Antônio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6141-1418>
UniFacimed Centro Universitário, Brasil
E-mail: 360101915@prof.sempreunifacimed.com.br

Mariana Kely Diniz Gomes de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6393-8352>
UniFacimed Centro Universitário, Brasil
E-mail: 360102105@prof.sempreunifacimed.com.br

Sarah Carvalho Limiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0695-0985>
UniFacimed Centro Universitário, Brasil
E-mail: sarah.c.l@hotmail.com

Resumo

Desde o começo da pandemia causada pelo sars-cov-2, tenta-se elucidar o mecanismo de ação do vírus e suas consequências no corpo humano. Observa-se uma relação da infecção causada pelo vírus e o processo de hipercoagulabilidade, corroborando para ocorrência de eventos vasculares no decorrer da doença, principalmente em pacientes gravemente enfermos. O objetivo do estudo é elucidar a incidência de eventos vasculares venosos por meio de revisão bibliográfica, além de ressaltar a dinâmica do marcador D-dímero no prognóstico da doença. A metodologia utilizada para essa investigação científica foi de natureza básica, com o objetivo de registrar e descrever os fatos observados, adotando uma abordagem qualitativa, através de uma revisão bibliográfica em diferentes plataformas digitais. Percebeu-se que houve uma alta incidência de tromboembolismo venoso nos pacientes diagnosticados com COVID-19, sendo maior em pacientes que se encontravam em unidade de terapia intensiva. A manifestação ocorreu de duas maneiras, como Trombose Venosa Profunda (TVP), que ocorre geralmente em membros inferiores, e como Embolia Pulmonar (EP), sendo coágulos que percorrem a circulação sanguínea do pulmão. Já o aumento do marcador D-dímero foi relacionado a um indicador de mal prognóstico no decorrer da infecção. O aumento foi mais acentuado nos pacientes gravemente enfermos e nos que faleceram. Sendo assim, questões sobre a incidência de TEV nos pacientes acometidos pela COVID-19 são pontuadas para que, dessa maneira, possa-se ter um melhor entendimento sobre implicância desses no seguimento dos pacientes.

Palavras-chave: COVID-19; Tromboembolismo venoso; Trombose venosa profunda; Embolia pulmonar.

Abstract

Since the beginning of the pandemic caused by sars-cov-2, attempts have been made to elucidate the mechanism of action of the virus and its consequences in the human body. There is a relationship between the infection caused by the virus and the process of hypercoagulability, corroborating the occurrence of vascular events during the course of the disease, especially in critically ill patients. The objective of the study is to elucidate the incidence of venous

vascular events through a literature review, in addition to highlighting the dynamics of the D-dimer marker in the prognosis of the disease. The methodology used for this scientific investigation was of a basic nature, with the objective of recording and describing the observed facts, adopting a qualitative approach, through a bibliographic review on different digital platforms. It was noticed that there was a high incidence of venous thromboembolism in patients diagnosed with COVID-19, being higher in patients who were in an intensive care unit. The manifestation occurred in two ways, as Deep Vein Thrombosis (DVT), which usually occurs in the lower limbs, and as Pulmonary Embolism (PE), being clots that travel through the blood circulation of the lung. The increase in the D-dimer marker was related to an indicator of poor prognosis during the course of infection. The increase was more pronounced in critically ill patients and in those who died. Therefore, questions about the incidence of VTE in patients affected by COVID-19 are scored so that, in this way, one can have a better understanding of the implications of these in the follow-up of patients.

Keywords: COVID-19; Venous thromboembolism; Deep venous thrombosis; Pulmonary embolism.

Resumen

Desde el inicio de la pandemia provocada por el sars-cov-2 se ha intentado dilucidar el mecanismo de acción del virus y sus consecuencias en el organismo humano. Existe una relación entre la infección causada por el virus y el proceso de hipercoagulabilidad, corroborando la ocurrencia de eventos vasculares durante el curso de la enfermedad, especialmente en pacientes críticos. El objetivo del estudio es dilucidar la incidencia de eventos vasculares venosos a través de una revisión de la literatura, además de resaltar la dinámica del marcador Dímero-D en el pronóstico de la enfermedad. La metodología utilizada para esta investigación científica fue de carácter básica, con el objetivo de registrar y describir los hechos observados, adoptando un enfoque cualitativo, a través de una revisión bibliográfica en diferentes plataformas digitales. Se notó que hubo una alta incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes con diagnóstico de COVID-19, siendo mayor en pacientes que se encontraban en una unidad de cuidados intensivos. La manifestación se presentó de dos formas, como Trombosis Venosa Profunda (TVP), que generalmente ocurre en los miembros inferiores, y como Embolismo Pulmonar (EP), siendo coágulos que viajan a través de la circulación sanguínea del pulmón. El aumento del marcador dímero D se relacionó con un indicador de mal pronóstico durante el curso de la infección. El aumento fue más pronunciado en los pacientes en estado crítico y en los que fallecieron. Por ello, se puntúan las preguntas sobre la incidencia de TEV en pacientes afectados por COVID-19 para que, de esta forma, se pueda tener una mejor comprensión de las implicaciones de estas en el seguimiento de los pacientes.

Palabras clave: COVID-19; Tromboembolismo venoso; Trombosis venosa profunda; Embolia pulmonar.

1. Introdução

O Coronavírus trata-se de um vírus da família Coronaviridae e tem como característica causar infecções respiratórias. O SARS-CoV-2 é o novo tipo de coronavírus, sendo ele descrito no final de 2019 com primeiros casos registrados em Wuhan na China. A infecção pelo COVID-19 rapidamente se alastrou pelo mundo, devido a sua alta transmissibilidade, sendo em março de 2020 considerada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A infecção ocorre a partir da inalação de gotículas contendo o vírus, seja pela tosse, fala ou espirro, e pelo contato de superfícies contaminadas com as mucosas, como boca, nariz e olhos. O diagnóstico laboratorial definitivo é o sequenciamento do genoma viral em materiais respiratórios. A coleta pode ser feita por meio de swab nasal ou oral, aspirado de nasofaringe ou por secreções das vias aéreas inferiores, segundo o Protocolo de Manejo Clínico para o novo Coronavírus, 2020 do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2020).

Os aspectos clínicos podem variar, desde sintomas brandos como de uma gripe até eventos com infecção grave, como pneumonia, sepse, síndrome da angústia respiratória e coagulopatia (Páramo, 2020).

Eventos vasculares são observados por médicos e pesquisadores, desde o início da pandemia. Durante e após a evolução da doença, podem ocorrer inúmeras alterações, não exclusivas do SARS-CoV-2, como Coagulação Intravascular Disseminada (CID), Embolismo Pulmonar (EP), prolongação do TP (Tempo de Protrombina) e TTPA (Tempo de Troboplastina Parcial Ativada), aumento do fibrinogênio, trombocitopenia e aumento do D-Dímero. Muitos estudiosos têm buscado incessantemente entender o mecanismo de ação deste vírus e suas implicações no organismo humano (Páramo, 2020).

Estudos clínicos mostram que os pacientes com COVID-19 têm fibrinogênio aumentado, produtos de degradação da fibrina, dímero D e fator de von Willebrand, e essas elevações parecem estar correlacionadas com a gravidade da doença e risco trombótico. A evidência de lesão endotelial observados em relatórios de autópsia fornecem suporte adicional deste envolvimento pan-vascular no COVID-19, com séries mostrando evidências convincentes de uma alta incidência de trombose

venosa profunda, bem como trombose arterial pulmonar in situ. Os achados proeminentes nessas autópsias incluíram trombos microvasculares, particularmente na circulação pulmonar, apontando para um endotélio rompido com um estado pró-coagulável resultante em COVID-19 (Sidiqi et al, 2021).

Insights sobre os mecanismos patogênicos subjacentes à infecção por SARS-CoV-2 e progressão de COVID-19 estão surgindo e destacam o papel crítico da hiper-resposta imunológica - caracterizada por dano endotelial generalizado, coagulação sanguínea induzida por complemento e microangiopatia sistêmica - na exacerbação da doença (Perico et al, 2021).

A tendência eventos trombóticos fez com que a profilaxia antitrombótica fosse recomendada a pacientes hospitalizados, mesmo sem fatores de risco prévios, atentando a sua não contraindicação. Já nos pacientes com sintomas mais brandos a recomendação se dá conforme sinais e sintomas ou fatores de risco. (San Norberto, 2020).

No contexto de pacientes hospitalizados é possível pela tríade de Virchow pontuar três subdivisões de fatores que contribuem para trombose venosa e arterial. Um deles é a estase venosa, sendo relacionada à menor mobilidade, devido astenia provocada pela infecção ou hospitalização prolongada, principalmente em Centros de Terapia Intensiva (CTI). Outro fator é a hipercoagulabilidade, a liberação de citocinas inflamatórias pela resposta imunológica exacerbada inibe vias anticoagulantes endógenos e por fim, a lesão endotelial, já que ocorre interação de uma glicoproteína da superfície do vírus com uma glicoproteína humana, a enzima de conversão da angiotensina tipo 2 (ECA2), sendo essa presente tanto no plasma como na membrana de diversos tipos celulares (San Norberto, 2020).

O Brasil, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), havia registrado 13.445.006 casos confirmados e 351.334 mortes na época da verificação dos dados, devido a COVID-19, todavia esse número foi amplamente aumentado com o agravamento da crise. A grande incidência de casos está diretamente relacionada a medidas de distanciamento, higiene pouco efetivas e imunização em massa, que na época ainda não havia atingido um número desejável (Ministério da Saúde, 2021).

Face ao grande número de casos e a possibilidade de doenças vasculares associadas ao COVID-19, instigou-se à busca por resposta que contribuísse para uma reflexão sobre qual o melhor tratamento profilático e se a ocorrência de doença vascular aumenta a morbimortalidade. Assim, essa investigação científica assume como objetivo elucidar a incidência de eventos vasculares venosos, por meio de revisão bibliográfica, além de ressaltar a dinâmica do marcador D-dímero no prognóstico da doença.

2. Percurso Metodológico

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura científica, de natureza básica, pois segundo Prodanov & Freitas (2013, p. 51) “A pesquisa básica objetiva gerar conhecimentos novos úteis para o avanço da ciência sem aplicação prática prevista. Envolve verdades e interesses universais”. O método utilizado foi o indutivo, visto que partiu de casos pontuais para uma lógica de um contexto geral. Para Gil (2008), de acordo com esse método, o raciocínio e a generalização não devem ser levados a cabo aprioristicamente, visto que se deve constatar um fato a partir da observação de casos concretos suficientemente confirmadores dessa realidade pesquisada.

A pesquisa é de abordagem qualitativa, e do ponto de vista dos procedimentos técnicos, configura-se como uma pesquisa bibliográfica pois foi construída a partir de informações já publicadas em material disponível em plataformas de busca acadêmica, tais como artigos científicos e compêndios sobre a temática em questão.

Quanto aos procedimentos metodológicos para a coleta de dados, aspirando alcançar os objetivos propostos e responder as indagações desta pesquisa, foram utilizados dados nacionais e internacionais publicados no período correspondente a março de 2020 a março de 2021, obtidos a partir das bases de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online) e PubMed, levantados a partir de uma rigorosa busca pelos autores do trabalho. Utilizaram-se os descritores: COVID-19 AND Cardiovascular complications AND thromboembolic disease.

Foram inclusos trabalhos que se encontravam no idioma espanhol e inglês e que se enquadrassem nos descritores, publicados no período de março de 2020 a março do ano de 2021. Os critérios de exclusão foram trabalhos em outros idiomas, sem aderência à temática, duplicados e que não se encontravam disponíveis na íntegra de forma gratuita. Além disso, utilizou-se de estudos de metanálise, coorte (prospectivo e retrospectivo), corte transversal e série de caso.

No período pesquisado foram encontradas 59 publicações totais. Procedeu-se uma ampla triagem de acordo com o título e critérios de inclusão e exclusão. Posteriormente, houve leitura completa dos trabalhos e a seleção de 23 estudos com potencial para subsidiar essa investigação.

3. Resultados e Discussão

3.1 Um percurso sobre os dados produzidos

Middeldorp et al (2020), em uma coorte retrospectiva holandesa, incluiu 198 pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 (75 admitidos em UTI e 123 em enfermaria médica). Todos aqueles admitidos em UTI foram submetidos a ventilação mecânica e uso de trombopprofilaxia em dose plena. O desfecho primário analisado foi a ocorrência de eventos tromboembólicos venosos (TEV) dos quais se incluía: trombose venosa profunda (TVP) proximal ou distal, tromboembolismo pulmonar (TEP) e trombose de outros locais (como membros superiores). Pacientes foram diagnosticados com base na sintomatologia clínica ou rastreios regulares, que identificaram 14 pacientes assintomáticos. No total, 39 (19,7%) pacientes apresentaram diagnóstico de TEV. Desses, 14 (35,9%) apresentaram TVP proximal, 11 (28,2%) TVP distal, 13 (33,3%) embolia pulmonar (EP) e 1 (2,6%) TVP de extremidades superiores dentro de um período de 7 dias de internação. Todos os pacientes com diagnóstico de TEV, incluindo os admitidos em enfermaria médica, encontravam-se em uso de trombopprofilaxia. A incidência de TEV em pacientes em UTI foi consideravelmente maior que naqueles admitidos em cuidados gerais (47% X 3,3%). Longchamp et al (2020) demonstraram conformidade ao estudarem 25 pacientes graves de UTI na Suíça, com incidência de TEV de 32% (n=8), apesar do uso de trombopprofilaxia.

Cui et al (2020) apresentaram incidências parecidas ao analisarem 81 pacientes em hospital no local de origem da pandemia, Wuhan, China. Destes, 20 (24,6%) pacientes apresentaram TEV.

Outros estudos demonstraram incidências diferentes, porém mantiveram a característica de maior prevalência de TEV em pacientes em UTI. Llitjos et al (2020), em estudo retrospectivo, analisaram 26 pacientes graves internados em 2 centros de UTI da França, através de triagem ultrassonográfica. Desses, 69% (n=18) desenvolveram TEV, todos apresentando TVP, sendo 23% do total de casos de TEP (com ou sem TVP). Todos os pacientes foram submetidos a anticoagulação, profilática (31%, n=8) ou terapêutica (69%, n=18). No grupo que recebeu apenas anticoagulação profilática, o índice de TEV foi consideravelmente maior que no grupo que recebeu anticoagulação terapêutica (100% vs 56%, respectivamente), apesar de o valor encontrado neste ainda ser consideravelmente alto, mostrando que, apesar de não completamente efetiva, mesmo em doses plenas, o uso profilático de anticoagulação pode ser benéfico aos pacientes. A maior incidência pode, ainda, ter sido relacionada a melhor empregabilidade de métodos de rastreio.

Zhang et al (2020), em estudo realizado com 143 pacientes de centro médico em Wuhan na China, demonstraram maiores taxas de incidência de TEV (n=109, 76,2%) com análise apenas de casos de TVP. A causa provável foi que os pacientes analisados haviam procurado serviço médico em estágios mais avançados da doença.

Artifoni et al (2020), assim como Zhang et al (2020), encontraram resultados semelhantes em estudo feito em 2 centros franceses, em 71 pacientes inclusos com registro de ultrassonografia duplex de membros inferiores. 8 (61,5%) pacientes que se encontravam em UTI apresentaram episódios de TEV, já os que receberam cuidados em enfermaria médica apresentaram incidência de 9%.

Beun et al (2020), demonstraram em um estudo com 75 pacientes internados em UTI, que 23 (30,6%) apresentaram TEV, dos quais 20 apresentaram EP e 2 apresentaram TVP.

Outros estudos demonstraram menor incidência de TEV, como o de Helms et al (2020), que analisaram pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) grave por COVID-19. Nessa coorte prospectiva francesa, contendo 150 pacientes, 28 (18,6%) desenvolveram casos de TEV, apesar de se manter com uma maior incidência de EP (25 casos) e menor de TVP (3 casos). Nesse estudo ainda foi feita correlação entre os pacientes com diagnóstico de SDRA por COVID-19 e pacientes com diagnóstico de SDRA por outras causas (n=233), e foi demonstrada maior incidência de TEV no primeiro grupo, especialmente de EP (n=25 x n=3).

Lodigiani et al (2020), em um estudo incluindo 388 pacientes na Itália, investigaram 61 (15,7%) admitidos em UTI, e os 327 outros manejados em enfermaria de cuidados gerais (84,3%). 16 (4,1%) pacientes apresentaram TEV, dos quais 4 eram pacientes admitidos em UTI e 12 encontravam-se em enfermaria geral, demonstrando 6,5% de incidência em pacientes de UTI e 3,7% em enfermaria médica, com predomínio de EP no total de casos de TEV. Foi considerado a menor incidência como decorrente de ausência do uso de métodos de imagem específicos para diagnóstico.

Poissy et al (2020), em uma série de casos, analisaram 107 pacientes diagnosticados com COVID-19 da UTI de um único centro, comparando as taxas de TEP com as de pacientes admitidos na no mesmo local um ano antes, e com as de pacientes admitidos com influenza. Foram identificados que 22 (20,6%) dos pacientes com COVID-19 apresentavam TEP. Já a população geral de UTI um ano antes e a população influenza apresentaram taxas de EP de 6,1% e 7,5%, respectivamente. Dos 22 pacientes com diagnóstico de TEP, 21 se encontravam em uso de tromboprolifaxia.

Moll et al (2020), em análise de 210 pacientes nos EUA, demonstraram incidências em compatíveis com Lodigiani et al (2020). 102 pacientes se encontravam em UTI, dos quais 9 foram diagnosticados com TEV, e 108 em cuidados gerais, dos quais nenhum apresentou episódio de TEV. No total, 190 receberam profilaxia para tromboembolismo. Foi-se aventada a possibilidade de a menor incidência ter sido relacionada ao uso de maior dose de profilaxia com anticoagulantes e também pelo foco na análise de pacientes com quadro sintomático, podendo ter ocorrido subestimação dos casos.

Grandmaison et al (2020), demonstraram em seu estudo com 58 pacientes de um hospital universitário, uma maior incidência de TVP (n=15) do que EP (n=2), indo contra o encontrado por estudos semelhantes, porém, sem apresentar prováveis justificativas para esse fenômeno.

Hippensteel et al (2020), em análise de 91 pacientes graves admitidos em UTI demonstraram incidências semelhantes, porém, com a adição de importante incidência de trombose das veias jugulares internas e de membros superiores. As incidências divergentes podem ter sido relacionadas a não realização rotineira de triagem para TEV no local do estudo.

Outro estudo que apresentou eventos não antes relatados foi o de Trimaille et al (2020), na França, que identificaram em 289 pacientes admitidos em enfermaria médica a incidência de 3 casos de trombose venosa cerebral.

No maior estudo primário analisado, Bilaloglu S et al (2020), em estudo realizado em 4 hospitais de Nova Iorque, foram inclusos 3334 pacientes hospitalizados, dos quais 207 (6,2%) apresentaram TEV, destes, 106 (51,2%) sendo EP (com ou sem TVP), indicando prevalência maior que nos outros estudos. Houve incidência de 13,6% (n=113) de TEV em pacientes em UTI e 3,6% (n=90) em cuidados gerais, podendo ter ocorrido subestimação do valor real, visto que, nesses hospitais, a triagem para eventos tromboembólicos não era rotina.

Criel et al (2020), em estudo realizado em um centro médico na Bélgica, analisando 82 pacientes, observaram que dos 30 pacientes que se encontravam em UTI, 100% foi submetido a tromboprolifaxia, 21 encontravam-se em ventilação mecânica e 9 receberam cateter nasal com alto fluxo de oxigênio. Desses, 4 apresentaram TEV na forma de TVP, porém não foram incluídos casos de EP, o que poderia ter aumentado a incidência de TEV consideravelmente, visto o observado em outros estudos.

Fernández-Capitán et al (2020), em análise de dados obtidos do *Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica* (RIETE), que mantém dados de diversos centros relacionados a doença tromboembólica, perceberam que 455 pacientes foram diagnosticados com COVID-19 e TEV, dos quais 310 se encontravam em cuidados gerais e 145 em UTI. Do total, 379 (83,3%) apresentaram EP (com ou sem TVP) enquanto 76 (16,7%) apresentaram TVP isolada. Dos pacientes em UTI, a incidência de EP foi de 75,8% (n=110), já em pacientes admitidos em cuidados gerais a incidência de EP foi de 86,7%. No momento do diagnóstico, 317 pacientes estavam recebendo profilaxia farmacológica antitrombótica, correspondendo a 96% dos admitidos em UTI e 84% dos admitidos em cuidados gerais (nem todos pacientes possuíam informações sobre profilaxia, apenas 360).

Foi notado a prevalência de casos de EP isolada, quando em comparação com casos concomitantes de TVP e EP, indicando que a origem dos êmbolos pulmonares, seja primariamente, local decorrente da resposta inflamatória provocada pela infecção ao invés de ser proveniente de êmbolos mais distais, assim como aventado por Desborough et al (2020), que também alertaram quanto ao risco de sangramentos decorrentes da profilaxia com anticoagulação.

Em meio às notáveis incidências de TEV em pacientes diagnosticados com COVID-19, sua relação com pior prognóstico e necessidade de internação e ventilação mecânica, Wichmann et al (2020), documentaram uma série de 12 autópsias feitas em um centro acadêmico médico na Alemanha, dos quais 5 provenientes de pacientes que se encontravam em leitos de UTI, 5 em cuidados não intensivos e 2 externos, após falha em realizar ressuscitação cardiopulmonar. Desse total, 7 pacientes revelaram TVP sem que houvesse suspeita clínica prévia. Todos apresentaram como causa mortis lesões a nível pulmonar ou da microvasculatura pulmonar; 4 apresentaram EP como causa de morte com o trombo derivando de veias profundas de extremidades inferiores. Em outros 3 pacientes, TVP foi encontrada sem a presença de EP. Em todos os casos com TVP, ambos os membros inferiores estavam envolvidos.

Jiménez et al (2020), em meta-análise de 49 estudos referentes ao assunto, agregando uma amostra de 18.093 pacientes com dados relacionados a ocorrência de TEV, observaram uma incidência de 17,3% foi, com cerca de 2/3 dos casos sendo de TVP. Grande variabilidade de incidências foi encontrada, sendo os principais fatores atribuídos: o tipo de TEV incluído, características do local de atendimento e a forma de coleta dos dados, com maiores incidências em locais que praticavam rotinas de triagem para TEV, inclusão de TVP isolada, TVP relacionada a cateter e EP subsegmentar isolado, pacientes mais graves ou em estado crítico, e em estudos prospectivos.

Menores índices em estudos retrospectivos podem ter sido relacionados a subtestagem no início da pandemia, associada a falta de profissionais e equipamentos de segurança adequados. Não foram notadas diferenças importantes quanto à incidência em pacientes em uso ou não de tromboprofilaxia, porém, foi notada a maior incidência de eventos hemorrágicos naqueles que utilizaram doses plenas de anticoagulantes quando comparadas com aqueles que receberam apenas dose profilática.

Abaixo apresentamos uma síntese do material investigado e catalogado segundo os critérios de inclusão e exclusão, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos.

Estudo	Tipo do trabalho	Amostra	Disposição	Achados
Middeldorp et al (2020)	Coorte retrospectiva	198	UTI (75; 37,8%) EM (123; 62,2%)	TEV (39; 19,7%) TVP (26; 13,1%) EP (13; 6,5%)
Helms et al (2020)	Coorte prospectiva	150	UTI (150; 100%)	TEV (28; 18,6%) TVP (3; 2%) EP (25; 16,6%)
Klok et al (2020)	Coorte prospectiva	184	UTI (184; 100%)	TEV (68; 36,9%) TVP (3; 1,6%) EP (65; 35,3%)
Thomas et al (2020)	Coorte retrospectiva	63	UTI (63; 100%)	TEV (17; 26,9%) TVP (12; 19%) EP (5; 7,9%)
Llitjos et al (2020)	Coorte retrospectiva	26	UTI (26; 100%)	TEV (18; 69,2%) TVP (18; 69,2%) EP (4; 15,3%)
Wichmann et al (2020)	Série de casos	12	UTI (5; 41,6%) EM (5; 41,6%) Externo (2; 16,8%)	TEV (7; 58,3%) TVP (7; 58,3%) EP (4; 33,3%)
Lodigiani et al (2020)	Coorte retrospectiva	388	UTI (61; 15,7%) EM (327; 84,3%)	TEV (16; 4,1%) TVP (6; 1,5%) EP (10; 2,6%)
Artifoni et al (2020)	Coorte retrospectiva	71	UTI (13; 18,3%) EM (58; 81,7%)	TEV (16; 22,5%) TVP (15; 21,1%) EP (7; 9,8%)
Beun et al (2020)	Coorte retrospectiva	75	UTI (75; 100%)	TEV (23; 30,6%) TVP (3; 4%) EP (20; 26,6%)
Bilaloglu et al (2020)	Coorte retrospectiva	3334	UTI (829; 24,8%) EM (2505; 75,2%)	TEV (207; 6,2%) TVP (129; 3,8%) EP (106; 3,1%)
Criel et al (2020)	Coorte retrospectiva	82	UTI (30; 36,5%) EM (52; 63,5%)	TEV (6; 7,3%) TVP (6; 7,3%)
Desborough et al (2020)	Coorte prospectiva	66	UTI (66; 100%)	TEV (11; 16,6%) TVP (6; 9%) EP (5; 7,6%)
Grandmaison et al (2020)	Coorte prospectiva	58	UTI (29; 50%) EM (29; 50%)	TEV (17; 29,3%) TVP (13; 22,4%)

				EP (4; 6,9%)
Dubois-Silva et al (2020)	Corte Transversal	8	EM (8; 100%)	TEV (8; 100%) EP (8; 100%)
Hippensteel et al (2020)	Coorte retrospectiva	91	UTI (91; 100%)	TEV (24; 26,3%) TVP (19; 20,8%) EP (5; 5,5%)
Longchamp et al (2020)	Coorte prospectiva	25	UTI (25; 100%)	TEV (8; 32%) TVP (6; 24%) EP (8; 32%)
Moll et al (2020)	Coorte retrospectiva	210	UTI (102; 48,5%) EM (108; 51,5%)	TEV (9; 4,2%) TVP (7; 3,3%) EP (2; 0,9%)
Trimaille et al (2020)	Coorte retrospectiva	289	EM (289; 100%)	TEV (49; 16,9%) TVP (12; 4,1%) EP (42; 14,5%)
Cui et al (2020)	Coorte retrospectiva	81	UTI (81; 100%)	TEV (20; 24,7%) TVP (20; 24,7%)
Poissy et al (2020)	Série de casos	107	UTI (107; 100%)	TEV (22; 20,5%) EP (22; 20,5%)
Zhang et al (2020)	Corte transversal	143	UTI (15; 10,5%) EM (128; 89,5%)	TEV (66; 46,1%) TVP (66; 46,1%)
Fernández-Capitán et al (2020)	Corte transversal	455	UTI (145; 30,7%) EM (310; 69,3%)	TEV (455; 100%) TVP (139; 30,5%) EP (379; 83,3%)
Jiménez et al (2020)	Metaanálise	18.093	UTI (3122*) EM (9,350*)	TEV (1,273; 7%) TVP (614; 3,4%) EP (649; 3,6%)

UTI = Unidade de Tratamento Intensivo; EM = Enfermagem médica; TEV = Tromboembolismo Venoso; EP = Embolia Pulmonar; TVP = Trombose Venosa Profunda. *Nem todos os estudos evidenciaram separadamente a quantidade de pacientes em UTI e EM. Fonte: Dados da pesquisa (2020).

3.2 Discussão dos dados produzidos

Na presente revisão foi identificada uma alta variação quanto a incidência de TEV em pacientes diagnosticados com COVID-19, variando entre 6,5% a 76,2%. Houve grande frequência de TEP, especialmente dentre aqueles que apresentavam quadros mais graves. Os índices de TVP foram consideravelmente maiores naqueles que foram admitidos em UTI e submetidos a ventilação mecânica prolongada, podendo ser explicada pelo maior tempo de imobilidade. Outro motivo que mostrou levar ao aumento dos diagnósticos de TEV foi a realização de rotinas de triagem, tanto para TVP quanto para TEP, indicando que muitos locais possam estar subestimando a incidência desses eventos.

Outro importante fator notado foi a incidência de TEV em pacientes, apesar do uso de terapias com anticoagulantes, seja em dose profilática, terapêutica ou mais altas. Assim, vários grupos tem aconselhado o uso de doses mais altas que o normal para prevenção dos eventos tromboembólicos, apesar da não certeza sobre a total efetividade dessa terapia. Associado a isso, estudos como o de Desborough et al (2020) demonstraram maior risco de hemorragias em pacientes em uso da profilaxia, demonstrando risco quanto ao uso indevido da mesma.

Quanto a origem dos êmbolos em casos de EP, a literatura também ainda apresenta divergências, com achados que corroboram para hipótese de que esses decorrem das alterações locais da microvasculatura pulmonar, como apresentado por Siddiq et al (2021) que aponta a presença de endotélio rompido com um estado pró-coagulável, e a presença de inúmeros casos que relataram TEP isolada, sem TVP. Porém, achados como os de Wichmann et al (2020), que evidenciaram trombos de origem venosa periférica na vasculatura pulmonar, mostram que a origem embólica tem importância na fisiopatologia da doença.

O marcador D-dímero é um dos produtos da degradação de fibrina, assim quando esse se encontra elevado, embora de maneira inespecífica, é indicativo de hipercoagulabilidade. Pode alterar em várias condições, como processos inflamatórios, traumas e alterações vasculares, havendo dessa forma risco aumentado para Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). No contexto da infecção pelo COVID-19 foi observada relação entre a elevação desse marcador e o mal prognóstico dos pacientes. O estudo de Middeldorp et al (2020) sugeriu que pacientes que morreram de COVID-19 tinham D-dímero mais elevado na admissão que os que sobreviveram, e que durante a hospitalização houve um aumento ainda maior nos que faleceram, mas não nos sobreviventes.

A associação da COVID-19, aumento do D-dímero e o risco maior de morte são relatados em diversos estudos. Middeldorp et al (2020) também apontaram que pacientes com dímero D de $1,0 \mu\text{g} / \text{L}$ ou mais tiveram um risco 18 vezes maior de morte. Os estudo de Criel et al (2020) e de Hippensteel et al (2020) associam concentrações de D-dímero maiores que $1,0 \mu\text{g} / \text{L}$ a um risco aumentado de morte intra-hospitalar. Além disso, 68% dos pacientes hospitalizados tinham níveis de dímero-d acima do limite superior normal, sugerindo a hipercoagulabilidade. De acordo com os dados apresentados, é possível relacionar um aumento significativo do marcador D-dímero com a progressão da infecção pelo COVID-19. Níveis acima de $1,0 \mu\text{g} / \text{L}$ são indicativos para ocorrência de eventos vasculares e prognóstico aumentado de mortalidade.

4. Considerações Finais

Considera-se que diante ao contexto do grande número de casos de infecção pela COVID-19, a elucidação de alterações orgânicas é de suma importância, tanto para nortear diagnósticos diferenciais quanto para um maior aprofundamento em futuras pesquisas que envolva o tema.

O diagnóstico precoce dessas alterações em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 é essencial para o manejo clínico adequado e redução de morbimortalidade. Nessa revisão bibliográfica foi possível elucidar a incidência de eventos tromboembólicos venosos em pacientes diagnosticados com a doença, além de relatar o papel do D-dímero na estratificação de risco nos pacientes.

Desta forma, foi possível analisar os dados apresentados e concluir a grande relevância do propósito dos mesmos, estratificando causa e consequência, agregando novas perspectivas de informações e pesquisas, coadunando com as mesmas e evidenciando a prevalência e incidência de alterações vasculares para ênfase e soma de possíveis futuras descobertas científicas.

No decorrer dessa investigação foi possível compreender que a busca pelo conhecimento deve ser permanente para o profissional da saúde, visto que o conhecimento prévio sobre um diagnóstico pode salvar vidas, e essa é a missão do profissional que se dispõe a estudar e se preparar para uma jornada que envolve uma luta diária para o bem estar da

comunidade.

Com base no estudo realizado, consideramos ainda que esta investigação científica contribuirá para futuros estudos a respeito da temática, subsidiando pesquisas que tenham como foco o melhor tratamento profilático e a busca por conhecimentos sobre a incidência de eventos vasculares venosos, além da dinâmica do marcador D-dímero no prognóstico da doença.

Referências

- Artifoni, M., Danic G., Gautier, G. et al. (2020). *Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors*. *J Thromb Thrombolysis*. 50(1):211-216. 10.1007/s11239-020-02146-z
- Belasco, A. G. S. & Fonseca, C. D. da. (2020). *Coronavírus 2020*. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 73(2).
- Berto, S. J. P., Carvalhães, M. A. B. L. & Moura, E. C. de. (2010). *Tabagismo associado a outros fatores comportamentais de risco de doenças e agravos crônicos não transmissíveis*. *Cadernos de Saúde Pública*. 26(8), 1573-1582. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000800011>.
- Beun, R., Kusadasi, N., Sikma, M., Westerink, J. & Huisman, A. (2020). *Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2*. *Int J Lab Hematol*. 42 Suppl 1(Suppl 1):19-20. 10.1111/ijlh.13230
- Bilaloglu, S., Aphinyaphongs, Y., Jones, S., Iturrate, E., Hochman, J. & Berger, J. S. (2020). *Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System*. *JAMA*. 2020;324(8):799-801. 10.1001/jama.2020.13372
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV)*. <https://www.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica - Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019*. https://portalarquivos.saude.gov.br/images/af_gvs_coronavirus_6ago20_ajustes-finais-2.pdf.
- Casella, I. B. (2020). *Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2*. *Jornal Vascular Brasileiro*. 19, e20200128, <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492020000100204&lng=en&nrm=iso>.
- Criel, M., Falter, M., Jaeken, J. et al. (2020). *Venous thromboembolism in SARS-CoV-2 patients: only a problem in ventilated ICU patients, or is there more to it?* *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001201. Published 2020 Jul 30. 10.1183/13993003.01201-2020
- Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S. & Wang, F. (2020). *Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia*. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-1424. 10.1111/jth.14830
- Desborough, M. J. R., Doyle, A. J., Griffiths, A., Retter, A., Breen, K. A. & Hunt, B.J. (2020). *Image-proven thromboembolism in patients with severe COVID-19 in a tertiary critical care unit in the United Kingdom*. *Thromb Res*. 193:1-4. 10.1016/j.thromres.2020.05.049
- Dubois-Silva Á., Barbagelata-López C., Mena Á., Piñeiro-Parga P., Llinares-García D. & Freire-Castro S. (2020). *Pulmonary embolism and screening for concomitant proximal deep vein thrombosis in noncritically ill hospitalized patients with coronavirus disease 2019*. *Intern Emerg Med*. 15(5):865-870. 10.1007/s11739-020-02416-x
- Fernández-Capitán, C., et al. (2020). *Presenting Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Venous Thromboembolism during Hospitalization for COVID-19*. 10.1055/s-0040-1718402
- Freire, J. F. B., Flores, S. S. T., Guerreiro, & M. A. B. (2020). *SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembólica venosa. No todo es nuevo*. *Angiología*, Madrid, 72(6), 286-297, http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0003-31702020000700002&lng=es&nrm=iso. <https://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00173>.
- Gil, A. C. (2008). *Métodos e técnicas de pesquisa social*. (6a ed.), Atlas.
- Grandmaison, G., Andrey, A., Périard, D. et al. (2020). *Systematic Screening for Venous Thromboembolic Events in COVID-19 Pneumonia*. *TH Open*. 2020;4(2): e113-e115. 10.1055/s-0040-1713167
- Habas, K., Nganwuchu, C., Shahzad, F., Gopalan, R., Haque, M., Rahman, N. S., Majumder, A. A. & Nasim, T. (2020). *Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 18(12):1201-1211. 10.1080/14787210.2020.1797487. 32749914.
- Helms, J., Tacquard, C., Severac, F. et al. (2020). *High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study*. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-1098. 10.1007/s00134-020-06062-x
- Hippensteel, J. A., Burnham, E. L. & Jolley, S. E. (2020). *Prevalence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19*. *Br J Haematol*. 2020;190(3):e134-e137. 10.1111/bjh.16908
- Iba T.; Connors, J. M.; Levy, J. H. (2020). *The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19*. *Inflamm Res*. 2020 Dec;69(12):1181-1189. 10.1007/s00011-020-01401-6.
- Jiménez, D., García-Sánchez, A., Rali, P. et al. (2020). *Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Chest*. 2021;159(3):1182-1196. 10.1016/j.chest.2020.11.005

- Klok, F.A., Kruip, M. J. H. A., Van Der Meer, N. J. M. et al. (2020). *Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thromb Res.* 191:148-150. 10.1016/j.thromres.2020.04.041
- Lima, C. M. A. de O. (2020). *Information about the new coronavirus disease (COVID-19). Radiologia Brasileira* 53(2). V-VI. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>.
- Lima, C. M. A. de O. (2020). *Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). Radiol Bras,* 53(2), V-VI, <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842020000200001&lng=en&nrm=iso>.
- Llitjos, J.F., Leclerc, M., Chochois, C. et al. (2020). *High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743-1746. 10.1111/jth.14869
- Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L. et al. (2020). *Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res.* 191:9-14. 10.1016/j.thromres.2020.04.024
- Longchamp, A., Longchamp, J., Manzocchi-Besson S. et al. (2020). *Venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19: Results of a screening study for deep vein thrombosis. Res Pract Thromb Haemost.* 4(5):842-847. 10.1002/rth2.12376
- Madjid, M., Safavi-Naeini P., Solomon, S. D. & Vardeny, O. (2020). *Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):831-840. 10.1001/jamacardio.2020.1286.
- Middeldorp, S., Coppens, M. & Van Haaps, T.F. et al. (2020). *Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost.* 18(8):1995-2002. 10.1111/jth.14888
- Moll, M., Zon, R.L., Sylvester, K.W. et al. (2020). *VTE in ICU Patients With COVID-19. Chest.* 158(5):2130-2135. 10.1016/j.chest.2020.07.031
- Opas. (2020). *Folha informativa sobre COVID-19.* <<https://www.paho.org/pt/covid19>>.
- Páramo, J. A. (2020). *Coagulopatia e trombose: semelhanças e diferenças entre coronavírus patogênicos. Anales Sis San Navarra, Pamplona,* 43(2)245-249.
- Passos, H. D. et al. (2020). *Infecção pelo SARS-Cov-2 e Tromboembolismo Pulmonar – Comportamento Pró - Trombótico da COVID-19. Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 115(1), 142-145. 1678-4170. <https://doi.org/10.36660/abc.20200427>.
- Perico, L., Benigni, A., Casiraghi, F., Renia, L. & Remuzzi, G. (2021). *Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. Nat Rev Nephrol.* 17(1):46-64. 10.1038/s41581-020-00357-4.
- Poissy, J, Goutay, J, Caplan, M. et al. (2020). *Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. Circulation,* (2020), <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047430>.
- Prodanov, C. C. & Freitas, E. C. de. (2013). *Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico.* (2a ed.), Feevale.
- Rossi, F. H. (2020). *Tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. Jornal Vascular Brasileiro* 19. e20200107. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200107>.
- San Norberto, E. M. et al. (2020). *Tratamento da doença tromboembólica venosa na era COVID-19. Recomendações do capítulo espanhol de Flebologia e Linfologia da SEACV. Angiologia,* 72(4), 186-197, <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0003-31702020000400003&lng=es&nrm=iso>.
- Siddiq, H. K, Libby, P. & Ridker, P. M. (2021). *COVID-19 - A vascular disease. Trends Cardiovasc Med.* 31(1):1-5. 10.1016/j.tcm.2020.10.005.
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J.; Li, D. & Sun, Z. (2020). *Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost.* 18(5):1094-1099. 10.1111/jth.14817. 32220112.
- Thomas W, Varley J, Johnston A, et al. (2020). *Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. Thromb Res.* 191:76-77. 10.1016/j.thromres.2020.04.028
- Trimaille, A., Curtiaud, A., Marchandot, B. et al. (2020). *Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-19 infection. Thromb Res.* 193:166-169. 10.1016/j.thromres.2020.07.033
- Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J. J. V., Pfefer, M. A. & Solomon, S.D. (2020). *Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19.* 10.1056/NEJMSr2005760. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-9
- Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lutgehetmann, M. et al. (2020). *Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-277. 10.7326/M20-2003
- Zhang, L., Zhang, D., Feng, X. et al. (2020). *Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China.* Published 2020 May. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>