

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



Instituto Nacional de Infectologia

Evandro Chagas

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO ACADÊMICO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

CLÉVIO CEZAR DA FONSECA

INCIDÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM MEMBROS INFERIORES
DE PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

Rio de Janeiro

2022

DISSERTAÇÃO

PCDI-PCINI

C. C. FONSECA

2022

CLÉVIO CEZAR DA FONSECA

**INCIDÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM MEMBROS INFERIORES
DE PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do grau de Mestre em Ciências, sob a orientação do Dr. Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil.

Rio de Janeiro

2022

Ficha Catalográfica

CLÉVIO CEZAR DA FONSECA

**INCIDÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM MEMBROS INFERIORES
DE PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientação: Dr. Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Dr.^a Sandra Wagner Cardoso

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - FIOCRUZ

Dr. André Miguel Japiassú

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - FIOCRUZ

Dr.^a. Ivana Cristina de Arruda Cunha Barreto

FIOCRUZ Ceará

Dr. Rodrigo Teixeira Amâncio da Silva

Hospital Federal Servidores do Estado

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, o coração agradecido ao Pai Celeste, pelo fortalecimento, proteção e iluminação neste caminho tortuoso em meio à Pandemia de SARS-CoV-2.

Ao meu orientador Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil, pela paciência inesgotável e incentivo persistente, por valorizar e incentivar o amadurecimento profissional e por ter sido absolutamente generoso durante toda a realização deste trabalho.

Às professoras Ivana Cristina de Arruda Cunha Barreto e Ana Paula Gomes Santos pela compreensão e contribuições para que esse trabalho fosse concluído.

À toda equipe do Centro Hospitalar de Combate à COVID-19, pelo incentivo e apoio durante todas as etapas do trabalho, em especial a cada profissional de saúde que passou pelo CTI-H durante o maior desafio sanitário da nossa existência.

Aos pesquisadores do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, representado nos incansáveis Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos, Mauro Brandão Carneiro, Beatriz G. J. Grinsztein e Estevão Portela Nunes, que cumprem a missão muito além do dever e deixarão um protagonismo e legado que não será esquecido.

Ao INI/FIOCRUZ por oferecer as condições necessárias para um estudo de qualidade.

À minha esposa Adriana Costa Bacelo, por percorrer junto a segunda milha e por apoiar incondicionalmente cada fase da realização desta obra.

Aos meus pais por serem exemplo e porto seguro em tempos difíceis.

Aos meus irmãos pela tolerância da ausência.

A todos familiares e amigos que fizeram parte desta história e sempre se alegraram por todo êxito.

Fonseca, C.C. **Incidência de trombose venosa profunda em membros inferiores de pacientes críticos com COVID-19.** 2022. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2022.

RESUMO

Pacientes críticos apresentam anormalidades da cascata de coagulação, do endotélio vascular, das velocidades e do volume do retorno venoso, contribuindo na fisiopatologia da trombose venosa profunda (TVP). TVP pode incrementar o risco de morte principalmente através de eventos embólicos. A COVID-19 tem sido associada a distúrbios de coagulabilidade podendo se manifestar como TVP até CID. A incidência desses eventos tromboembólicos na COVID-19 é variável. A avaliação oportuna da TVP e melhor capacidade de avaliar essa condição nesta população são necessárias para o melhor prevenção e tratamento de TVP e suas complicações.

Objetivo: Estimar a incidência de trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores em pacientes internados em unidade de terapia intensiva com COVID-19, validar o escore de Wells para o diagnóstico de TVP e determinar o prognóstico de pacientes críticos com COVID-19. **Metodologia:** Este é um sub-estudo do RECOVER-SUS. O delineamento é de um estudo com seguimento observacional, retrospectivo, descritivo. Todos os pacientes internados na unidade H de terapia intensiva do complexo hospitalar do INI para atendimento à COVID-19 do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas foram incluídos sequencialmente mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou de seu representante legal. Os participantes elegíveis foram: pacientes críticos hospitalizados com 18 anos ou mais com evidência de infecção por SARS-CoV-2 por PCR de amostra de nasofaringe, swab orofaríngeo ou aspirado traqueal de acordo com os critérios da OMS na época (OMS 2020) dentro de 14 dias após a randomização; com infiltrados na imagem do tórax; saturação de oxigênio menor ou igual a 94% em ar ambiente ou necessidade de oxigênio suplementar (incluindo ventilação não invasiva com pressão positiva ou oxigênio suplementar de alto fluxo), IMV ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) no momento da triagem. Os critérios de exclusão foram participação em outro ensaio clínico de agente(s) antiviral(is) para COVID-19; recebimento de qualquer agente antiviral com possível atividade contra SARS-CoV-2 dentro de 24 horas após a randomização. Para a validação do escore de Wells o desfecho foi a trombose venosa detectada pelo ultrassom de membros inferiores. Para o prognóstico hospitalar os desfechos considerados foram necessidade de ventilação mecânica ao longo da internação; tempo de ventilação mecânica; tempo de permanência hospitalar e óbito hospitalar. Foram realizados os escores de gravidade fisiológica para ajuste do prognóstico. O plano de análise consistiu na estimativa de sensibilidade e especificidade do escore de Wells, e de modelos de sobrevivência ou lineares tendo TVP e o escore SAPS3 como preditores dos desfechos hospitalares.

Resultados: Entre junho de 2020 e janeiro de 2021, foram incluídos 186 pacientes com diagnóstico confirmado de SARS-Cov-2. A incidência de TVP e seu respectivo intervalo de confiança de 95% foi de 0,097 [0,062-0,148]. O escore de Wells apresentou sensibilidade de 100,0% e especificidade de 99,4% com pontuação igual 2. A mortalidade foi mais frequente no grupo TVP+ (77,8% TVP+ e 33,9% TVP-), e o grupo TVP+ necessitou de mais suporte ventilatório (38,9% TVP+ e 16,7% TVP-). A taxa de mortalidade entre os que apresentaram TVP foi 2,9 vezes a taxa dos que não

apresentaram TVP mesmo quando ajustado pelo SAPS3. A taxa de uso de ventilação mecânica entre os que apresentaram TVP foi 2,4 vezes a taxa dos que não apresentaram TVP mesmo quando ajustado pelo SAPS3. Nos demais desfechos hospitalares, o diagnóstico de TVP não interferiu no prognóstico. **Conclusão:** Embora a incidência de TVP não tenha sido tão alta quanto em outros estudos, é possível diagnosticar a TVP com o escore de Wells, e a evidência da presença de TVP aumentou a gravidade da infecção por COVID-19. É importante o diagnóstico precoce da TVP porque seria possível planejar profilaxias e intervenções oportunas.

Palavras-chave: COVID-19; Ultrassonografia, Trombose venosa profunda, Anticoagulação, Mortalidade

Fonseca, C.C. Incidence of deep vein thrombosis in lower limbs of critical patients with COVID-19. 2022. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2022.

ABSTRACT

Critical patients have abnormalities in the coagulation cascade, vascular endothelium, velocities and volume of venous return, contributing to the pathophysiology of deep vein thrombosis (DVT). DVT may increase the risk of death mainly through embolic events. COVID-19 has been associated with coagulability disorders that can manifest from DVT to DIC. The incidence of these thromboembolic events in COVID-19 is variable. Timely assessment of DVT and better ability to assess this condition in this population are necessary for the best prevention and treatment of DVT and its complications. Objective: To estimate the incidence of deep vein thrombosis (DVT) of the lower limbs in patients admitted to an intensive care unit with COVID-19, validate the Wells score for the diagnosis of DVT, and determine the prognosis of critically ill patients with COVID-19. Methodology: This is a sub-study of RECOVER-SUS. The design is of a study with observational, retrospective, descriptive follow-up. All patients admitted to intensive care unit H of the INI hospital complex for COVID-19 care at Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas were sequentially included by signing the Free and Informed Consent Form or their legal representative. Eligible participants were: critically ill hospitalized patients aged 18 years or older with evidence of SARS-CoV-2 infection by PCR from nasopharyngeal specimen, oropharyngeal swab, or tracheal aspirate according to WHO criteria at the time (WHO 2020) within 14 days after randomization; with infiltrates on chest imaging; oxygen saturation less than or equal to 94% on room air or need for supplemental oxygen (including noninvasive positive pressure ventilation or high-flow supplemental oxygen), IMV, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) at the time of screening. Exclusion criteria were participation in another clinical trial of antiviral agent(s) for COVID-19; receipt of any antiviral agent with possible activity against SARS-CoV-2 within 24 hours of randomization. For the validation of the Wells score, the outcome was venous thrombosis detected by ultrasound of the lower limbs. For the hospital prognosis, the outcomes considered were the need for mechanical ventilation during hospitalization; duration of mechanical ventilation; length of hospital stay and hospital death. Physiological severity scores were performed to adjust the prognosis. The analysis plan consisted of estimating the sensitivity and specificity of the Wells score, and of survival or linear models with DVT and the SAPS3 score as predictors of hospital outcomes. Results: Between June 2020 and January 2021, 186 patients with a confirmed diagnosis of SARS-Cov-2 were included. The incidence of DVT and its respective 95% confidence interval was 0.097 [0.062-0.148]. The Wells score had a sensitivity of 100% and a specificity of 99% with a score equal to 2. Mortality was more frequent in the DVT+ group (77,8% TVP+ e 33,9% TVP-), and the DVT+ group required more ventilatory support (38.9% DVT+ and 16.7% DVT-). The mortality rate among those with DVT was 2.9 times the rate among those without DVT even when adjusted for SAPS3. The rate of use of mechanical ventilation among those with DVT was 2.4 times the rate of those without DVT even when adjusted by SAPS3. In the other hospital outcomes, the diagnosis of DVT did not interfere with the prognosis.

Conclusion: Although DVT incidence has not been as high as in other studies, DVT diagnosis with the Wells score is possible, and the evidence of DVT presence increased the severity of COVID-19 infection. It is important to perform early diagnostic investigation for DVT because it would be possible to plan prophylaxis and timely interventions.

Keywords: COVID-19; Ultrasound, Deep vein thrombosis, Anticoagulation, Mortality

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência aguda
CID	Coagulação intravascular disseminada
COVID-19	Doença causada pelo novo coronavírus
DIAHV	Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HAIV/AIDS e da Hepatites Virais do Ministério da Saúde do Brasil
EP	Embolia pulmonar
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Protocolo de boas práticas clínicas
ICC	Índice de comorbidade de Charlson
MS	Ministério da Saúde do Brasil
OMS	World Health Organization
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
RECOVER SUS-BRASIL	Rede Colaborativa para Geração de Evidência Científica em COVID-19 para o Sistema Único de Saúde no Brasil
SAPS3	Escore fisiológico de gravidade
SARS-CoV-2	Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave
SBACV	Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TEV	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombose venosa profunda
US	Ultrassonografia
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19	11
1.2	FISIOPATOLOGIA DA COVID-19	13
1.3	TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DO PACIENTE CRÍTICO COVID-19	15
4.4	QUADRO CLÍNICO E GRAVIDADE	18
2.	JUSTIFICATIVA	18
3.	OBJETIVOS	19
3.1.	OBJETIVO GERAL	19
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
5.	METODOLOGIA, RESULTADO, DISCUSSÃO	20
	Introduction	23
	Materials and methods	26
	Results	29
	Discussion	32
	Conclusions	34
	Author Contributions	34
	Acknowledgments	34
	References	35
6.	ASPECTOS ÉTICOS:	57
7.	RESULTADOS ADICIONAIS	57
8.	DISCUSSÃO ADICIONAL	63
8.	CONCLUSÃO	65
9.	REFERÊNCIAS:	65
	ANEXO	69

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19

Nos últimos 50 anos os coronavírus (229E, HKU1, NL63 e OC43) têm sido descritos na literatura científica como causa de doenças leves e infecções respiratórias moderadas. Contudo, em 2002 e 2012 os Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS CoV) e o Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV), respectivamente, causaram infecções respiratórias agudas graves e surtos de doenças nosocomiais (BULUT; KATO, 2020).

A epidemia do SARS-CoV entre 2002 e 2004, iniciou na China, atingindo mais de 20 países e ocasionando 754 mortes. O MERS-CoV foi isolado em 2012 na Arábia Saudita, atingindo 27 países, ocasionando 858 mortes. A gravidade clínica entre os dois é bastante distinta, sendo o coeficiente de letalidade de SARS-CoV em torno de 10% e de MERS-CoV 35%, implicando na necessidade de assistência ventilatória em 50 a 80% dos casos (RAFAEL et al., 2020).

Contudo, uma cepa ainda mais agressiva estava por vir. Em dezembro de 2019 foi relatado um surto de pneumonia de causas desconhecidas na China, cuja maioria dos primeiros casos estava ligada ao mercado atacadista de frutos do mar de Huanan, em Wuhan, capital da província de Hubei, onde eram vendidos animais aquáticos e animais vivos (“Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia”, 2020).

Este Severe Acute Respiratory Syndrome-2 (SARS-CoV-2), surgido em Wuhan, na China, se espalhou por todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde declarou que a epidemia como uma emergência de saúde pública de preocupação internacional em 31 de janeiro de 2020 (BULUT; KATO, 2020; RAFAEL et al., 2020).

Em fevereiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou a doença como doença de Coronavírus como COVID-19 após seu betacoronavírus, até então desconhecido, ter sido descoberto a partir de amostras do trato respiratório inferior de pacientes (CHOWDHURY; OOMMEN, 2020).

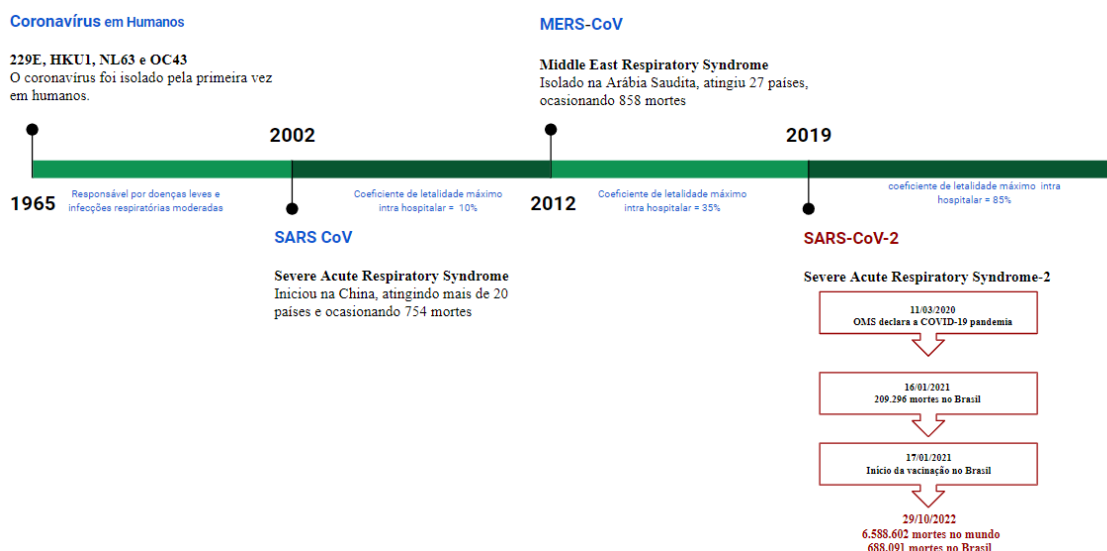
E foi em 11 de março de 2020, que a OMS, após avaliar a situação em todo o mundo, declarou o COVID-19 como uma pandemia (CHOWDHURY; OOMMEN, 2020).

Até 1º de outubro de 2022 foram confirmados 617.787.221 casos de COVID-19 no mundo, sendo 34.678.510 no Brasil. As altas taxas de transmissibilidade e hospitalização do SARS-CoV-2, assim como a maior necessidade de internação em unidades de terapia intensiva, mudaram a forma como os coronavírus eram entendidos até o momento (BULUT; KATO, 2020; HUANG et al., 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a).

Com o crescente da pandemia e das manifestações clínicas a hospitalização chegou a cerca de 10% e a letalidade a 21%, visto que cerca de 5,0% dos hospitalizados demandavam internação em unidade de terapia intensiva e 2,3% necessitando de ventilação mecânica, motivo que culminou em 6.545.929 mortes no mundo e 686.254 no Brasil até o dia 1º de outubro de 2022 (BASTOS et al., 2010, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a; RAFAEL et al., 2020).

Desta forma, desde dezembro de 2019 a comunidade científica mundial tem buscado entender o desenvolvimento fisiopatológico da COVID-19 e buscados alternativas de tratamento preventivo e terapêutico (DE ALMEIDA et al., 2020).

Figura 1. Linha do tempo do Coronavírus



Fonte: (BULUT; KATO, 2020; CHOWDHURY; OOMMEN, 2020; LIGIA et al., 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021, 2022b; RAFAEL et al., 2020)

1.2 FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

O coronavírus pertence à família Coronaviridae. Isolados pela primeira vez em humanos em 1965, os coronavírus são vírus de RNA de fita simples positiva, envelopado, contendo um nucleocapsídeo e proteínas spike ou espículas. Seu nome é oriundo da palavra latina “corona”, que significa coroa, aparência do vírus sob um microscópio eletrônico como partículas redondas com uma borda de projeções semelhantes à coroa solar (CHOWDHURY; OOMMEN, 2020; DE ALMEIDA et al., 2020).

O novo coronavírus isolado em 2019 em células epiteliais das vias aéreas das pessoas adoecidas em Wuhan tem diâmetro de 60 a 140 nm com picos característicos de 9 a 12 nm, semelhante à família Coronaviridae, e portanto, foi entendido como um vírus filogeneticamente mais semelhante às duas cepas de coronavírus derivadas de morcegos *Rhinolophus affinis* (~96% de semelhança da cepa CoV-RaTG13) do que as dos coronavírus que infectam humanos, incluindo SARS (~79% de semelhança) e MERS (~50% de semelhança) (CHOWDHURY; OOMMEN, 2020; DE ALMEIDA et al., 2020; “The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus”, 2020).

Desta forma, com base na filogenia e taxonomia em 11 de fevereiro de 2020, o grupo de estudo Coronaviridae do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus nomeou o vírus como SARS-CoV2 (CHOWDHURY; OOMMEN, 2020; “The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus”, 2020).

Esta detecção trouxe muitas especulações sobre a transmissibilidade da doença. A que parece ser mais relevante sugere que apesar da alta similaridade com a cepa CoV-RaTG13 dos morcegos *Rhinolophus affinis*, somente um dos seis resíduos de aminoácidos de ligação ao receptor (RBD - Biding Domain), essenciais para ligação do vírus à proteína humana ECA-2 são compartilhados entre eles, e ainda, os morcegos não têm a subunidade rica em resíduos de arginina (RRAR), propondo a necessidade de um hospedeiro intermediário (DE ALMEIDA et al., 2020).

A teoria propõe que o vírus precursor do SARS-CoV-2 poderia ter adquirido o sítio polibásico (RRAR) após mutações e transferência zoonótica, o que é reforçado pelas evidências de que os pangolins (mamíferos da ordem Pholidota que vivem em zonas tropicais da Ásia e da África) são comercializados em mercados Chineses e

são considerados reservatórios naturais de coronavírus e do próprio SARS-CoV-2 (DE ALMEIDA et al., 2020).

Independente das discussões teóricas sobre o mecanismo de transmissibilidade da doença entre animais e humanos, foi mandatório para a redução das mortes, o entendimento sobre o mecanismo de transmissibilidade da doença entre humanos. A acentuada taxa de transmissibilidade e a inexistência de vacinas e tratamentos efetivos, vivenciados no início da pandemia, promoveu um avanço rápido da epidemia, que obrigou a adoção de medidas de isolamento social (SCHUCHMANN et al., 2020).

Um fator importante na transmissibilidade do COVID-19 é a alta carga viral no trato respiratório superior, mesmo entre pacientes pré-sintomáticos, o que o distingue de outras doenças respiratórias. A gravidade do SARS-CoV-2 é preocupante pela alta capacidade de transmissão e elevada taxa de mutação. É altamente transmissível por gotículas e contato, principalmente em locais fechados e ambientes hospitalares. Um indivíduo infectado pode transmitir para outras duas ou três pessoas, dependendo das condições ambientais, variante genética e carga viral. O vírus pode permanecer no ambiente por horas a dias dependendo da superfície e das condições ambientais (ANDRADE, 2022; MEDEIROS, 2020).

A higienização correta dos ambientes e das mãos, o uso de máscaras e o isolamento de casos se tornaram fundamentais para a maior proteção contra o COVID-19. A carga viral é particularmente alta no estágio inicial da doença e está bem documentada a transmissão do COVID-19 a partir de indivíduos infectados assintomáticos ou com sintomas leves (GARCIA, 2020; MEDEIROS, 2020).

Em maio de 2020 Medeiros et al (MEDEIROS, 2020) ainda descrevia uma taxa de transmissão, ou número reprodutivo, da COVID-19 variando entre 2,0 e 3,5. O controle da epidemia acontece quando o número reprodutivo da COVID-19 é reduzido a menos de um, fazendo com que a quantidade de casos diminua lentamente até um número $< 0,2$.

A detecção em RT-PCR para COVID-19 possibilitou a maior compreensão das características clínicas e epidemiologia do COVID-19, desde a alta transmissibilidade já comentada neste documento, até sua elevada capacidade de causar doenças respiratórias superiores e respostas imunes com período de incubação entre 1-14 dias (HUANG et al., 2021).

A doença geralmente começa com febre e tosse por 2 a 3 dias, semelhante à situação com SARS e MERS, a maior suscetibilidade e gravidade do COVID-19 vêm sendo correlacionadas com a idade e a presença de doenças subjacentes, como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares. Contudo, vale salientar que pessoas de todas as idades, com ou sem deficiência imunológica, podem progredir ao estágio crítico da síndrome do desconforto respiratório agudo, que é a sua principal causa de morte (HUANG et al., 2021).

O estudo RECOVER-SUS analisou prospectivamente dados de 1.589 indivíduos hospitalizados com COVID-19 e acompanhados até alta hospitalar, óbito ou data de censura (31 de março de 2021) em sete centros no Brasil, incluindo o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas [estudo RECOVER-SUS; NCT04807699], identificando fatores associados à mortalidade intra-hospitalar e incidência de desfechos graves pós-alta hospitalar por COVID-19 e ratificando a importância de um olhar cauteloso desde a admissão desses pacientes; visto que foi apontada uma elevada mortalidade intra-hospitalar e desfechos graves após a alta hospitalar, principalmente em pessoas com idade ≥ 60 anos e/ou com escore SAPS-III elevado ≥ 57 na admissão hospitalar (PERAZZO et al., 2022).

1.3 TROMBOSE VENOSA PROFUNDA NO PACIENTE CRÍTICO COM COVID-19

O TVP é um grande problema de saúde em todo o mundo, independente do COVID-19, e sua ocorrência pode ser influenciada por fatores de risco genéticos e adquiridos; aumentando quase exponencialmente com a idade e fatores de risco adquiridos em até 50%. As taxas de incidência estimadas para TVP anteriores ao COVID-19 variaram entre 1 e 2 por 1.000 pessoas-ano, com letalidade nos primeiros 30 e 90 dias entre 10% a 30% e após em 1 ano esta variação pode ser ainda maior (NÆSS et al., 2007).

O estudo de Coutinho, publicado em 2014, e portanto antes da pandemia de COVID-19, apontava uma tendência clara de declínio da mortalidade entre os pacientes com TVP ao longo dos últimos anos, que pela reflexão do autor estaria relacionada a um aprimoramento da condição diagnóstica e terapêuticas, além de mudanças nos fatores de risco (COUTINHO; ZUURBIER; STAM, 2014).

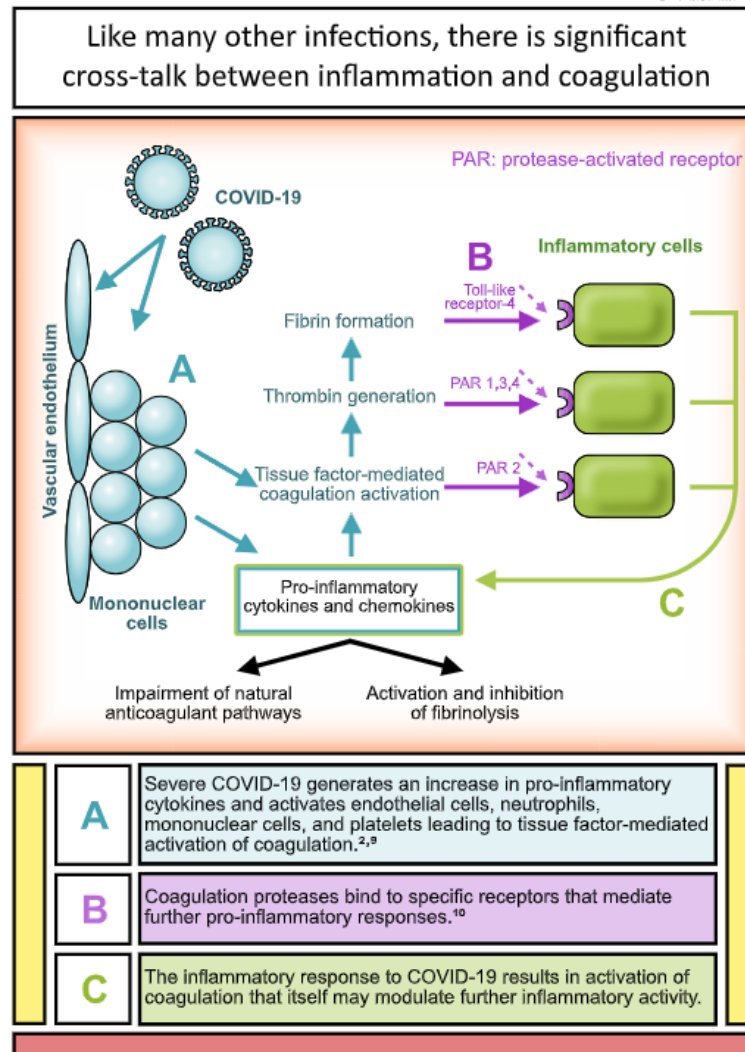
Contudo a meta-análise publicada em 2021 por Liao apontou que pacientes com COVID-19 tendem a complicações graves do COVID-19 que incluem alterações da coagulação, caracterizadas pelo maior risco de trombose, e em particular de embolia pulmonar, que podem implicar no incremento da taxa de mortalidade até 45% maior que do que os demais pacientes (LIAO et al., 2020).

Estas alterações hemostáticas observadas em pacientes com infecção grave por COVID-19 perpassam por cascatas inflamatórias e de coagulação, com altos níveis de proteínas de fase aguda, níveis muito altos de D-dímeros e um importante prejuízo da coagulação intravascular, promovendo tromboembolismo venoso, lesão pulmonar aguda e/ou trombose secundária à inflamação (LEVI; HUNT, 2020, p. 19)).

São mecanismos de hipercoagulabilidade imuno mediados por ativação do sistema complemento, ativação de macrófagos, do anticorpo antifosfolípide, hiperferritinemia e desregulação do sistema renina-angiotensina. Cada um destes biomarcadores com potencial valor prognóstico no COVID-19, o que tem justificado estudos observacionais a respeito do uso ampliado da anticoagulação terapêutica (HANFF et al., 2020).

As complicações trombóticas da infecção pelo SARS-CoV-2 vem sendo comparadas às observadas na SARS e na MERS. Visto que na infecção pelo SARS-CoV-2 parece haver uma capacidade de induzir um estado pró-trombótico que pode perdurar por semanas após a hospitalização, se diferenciando do SARS e da MERS, entre outros motivos, por sua ocorrência mesmo em pacientes assintomáticos ou pacientes jovens previamente saudáveis, independente de anticoagulação profilática ou terapêutica. Lembrando que as trombozes podem ser identificadas tanto na fase aguda da doença, quanto nas semanas seguintes à fase crítica, chamado de estado pró-trombótico (HANFF et al., 2020, p. 19)

Este processo foi muito bem esquematizado por Levi e Hunt (2020) na figura 1



Fonte: (LEVI; HUNT, 2020)

Os microtrombos alvéolo capilar chegam a ser até nove vezes mais prevalentes no paciente COVID-19 do que em pacientes com influenza, o que confirma a percepção de que há o aumento da incidência de trombose observada clinicamente na COVID-19 em comparação com outras pneumonias virais. Os mecanismos trombogênicos potencialmente implicados na trombose de COVID-19 incluem tempestade de citocinas, síndrome do anticorpo antifosfolípideo, síndrome de ativação de macrófagos, cascata do complemento e desregulação do sistema renina-angiotensina, contribuindo fortemente no risco de mortalidade. E embora a tempestade de citocinas e a IL-6 em particular sejam particularmente elevadas na COVID-19 em comparação com outras etiologias sépticas, ainda não está claro qual conjunto de mecanismos é predominante na COVID-19 (HANFF et al., 2020).

Desta forma, o COVID-19 pode aumentar a hipercoagulabilidade induzida pela sepse e as complicações trombóticas estão associadas a um aumento significativo na mortalidade e morbidade (HASAN; ATRAKJI; MEHUAIDEN, 2022).

1.4 QUADRO CLÍNICO E GRAVIDADE

Uma parcela importante das pessoas infectadas (10.96% a 22.90%) evolui de forma grave, demandando hospitalização em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (LI et al., 2020, 2021; SANTOLIVUO et al., 2020). Cerca de 7% destes pacientes que necessitam de ventilação mecânica e 5.6% a 49% evoluem para óbito (BERLIN; GULICK; MARTINEZ, 2020; LI et al., 2021).

Na prática clínica, pacientes graves de COVID-19 tendem a evoluir com choque, incluindo extremidades frias e pulsos periféricos fracos, mesmo na ausência de hipotensão. Situação que costuma se associar a acidose metabólica, indicando possível disfunção em microcirculação, além de insuficiência hepática, renal e pulmonar graves (LI et al., 2020).

Parte destes pacientes críticos apresentam trombocitopenia e elevação dos níveis de D-dímero em virtude de anormalidades da cascata de coagulação, relacionadas a trombose venosa profunda (TVP), o que implica em elevação da taxa de mortalidade, apesar de ainda ser incerto sua incidência (BERLIN; GULICK; MARTINEZ, 2020). Tanto, que estudos brasileiros mostraram uma variação de 1,6 a 36,8% na incidência de TVP entre pacientes críticos internados por COVID-19 (CUNHA et al., 2021; GODOY et al., 2022; PELLEGRINI et al., 2021; PEREIRA DE GODOY et al., 2022). Possivelmente pela elevada variação de gravidade da própria doença (LONGCHAMP et al., 2021).

2. JUSTIFICATIVA

A doença de coronavírus 2019 (COVID-19) resulta frequentemente em distúrbios de coagulação fortemente associados à mortalidade. A trombose microvascular ou macrovascular generalizada tem sido relacionada à vários fenômenos díspares observados no COVID-19, e há investigações a respeito de mecanismos subjacentes destes fenômenos (HANFF et al., 2020, p. 19).

O risco da progressão da trombose distal para vasos proximais é de cerca de 20%, aumentando o risco de mortalidade. A classificação do tipo de TVP é importante para guiar as estratégias de tratamento (PROJETO DIRETRIZES SBACV - SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR, 2015). Apesar de se acreditar que a lesão endotelial possa ser determinada pela capacidade de ação direta do SARS-Cov-2, a ocorrência de TVP e os mecanismos envolvidos ainda não estão totalmente esclarecidos (JASINOWODOLINSKI; MARINS FILISBINO; GUEDES BALDI, 2020)

A TVP é frequentemente acompanhada por embolia pulmonar (EP) que pode se apresentar sintomática ou assintomática. Mais de 90% dos casos de EP originam-se de um trombo nas veias profundas dos membros inferiores, o tromboembolismo venoso (TEV). Infelizmente, os estudos de TEV no Brasil são escassos, sendo a maioria dos estudos de outras nacionalidades (RIZZATTI; FRANCO, 2020).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Caracterizar a Trombose Venosa Profunda em pacientes críticos hospitalizados com COVID-19 e os desfechos hospitalares de pacientes com esta condição.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descritivos.
 - Descrever a ocorrência de TVP em pacientes COVID-19 incluindo a localização e características clínicas de sinais e sintomas e exames complementares de TVP;
- Preditivo e validação
 - Estimar a incidência de TVP na população de pacientes críticos com COVID-19
 - Validar escores já existentes para previsão TVP na população com COVID-19;
 - Verificar se a ocorrência de TVP em pacientes COVID-19 aumenta o risco de desfechos desfavoráveis.

5. METODOLOGIA, RESULTADO, DISCUSSÃO

A metodologia, resultado e discussão deste estudo são apresentados no artigo “Deep vein thrombosis in critically ill patients with COVID-19: incidence, Wells score diagnosis validation and hospital prognosis”, que descreve a incidência de TVP na população estudada, valida o escore de Wells para diagnóstico de TVP em pacientes criticamente enfermos com COVID-19 e descreve a importância do diagnóstico de TVP quanto ao seu impacto prognóstico, que será submetido à revista Plos One, após a revisão dos pares, que encontra-se em andamento.

Full Title: Deep vein thrombosis in critically ill patients with COVID-19: incidence, Wells score diagnosis validation and hospital prognosis.

Short Title: Wells score validation for deep vein thrombosis in critically ill patients with COVID-19

Clevio Cezar da Fonseca^{1*}, Hugo Perazzo¹, Sandra W Cardoso¹, Maria Pia D Ribeiro¹, Rodrigo Moreira¹, Lara E Coelho¹, Emilia M Jalil¹, André Miguel Japiassú¹, Elias Pimentel Gouvêa¹, Estevão Portela Nunes¹, Hugo Boechat Andrade¹, Luciano Barros Gouvêa¹, Marcel Treptow Ferreira¹, Pedro Mendes de Azambuja Rodrigues¹, Ronaldo Moreira¹, Kim Geraldo¹, Lucilene Freitas¹, Vinicius V Pacheco¹, Esau Custódio João¹, Trevon Fuller², Verônica Diniz Rocha², Alexandre Vargas Schwarzbald², Ceuci de Lima Xavier Nunes³, Tâmara Newman Lobato Souza³, Ana Luiza Castro Conde Toscano⁴, Alexandre Vargas Schwarzbald⁴, Helena Carolina Noal⁵, Gustavo de Araujo Pinto⁵, Paula Macedo de Oliveira Lemos⁶, Carla Santos⁶, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello⁷, Valdilea G Veloso¹, Beatriz Grinsztejn¹, RECOVER-SUS Brasil Group[†]; Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil¹

Affiliation

1 Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

2 Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, Brazil

3 Instituto Couto Maia, Secretaria Estadual de Saúde da Bahia, Salvador, BA, Brazil

4 Instituto de Infectologia Emilio Ribas, São Paulo, SP, Brazil

5 Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brazil

6 Hospital Regional São José, SC, Brazil

7 Complexo Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

* Corresponding author:

E-mail: fcleviocezar@gmail.com

RECOVER-SUS Brasil Group list of contributors

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ), Brazil: Beatriz Grinsztejn, Valdilea G Veloso, Sandra W Cardoso, Hugo Perazzo, Maria Pia Diniz, Emilia Jalil, Lara Coelho, Rodrigo Moreira, Ronaldo Moreira, Kim Geraldo, Lucilene Freitas, Vinicius Pacheco, Hugo Boechat Andrade, Pablo Quesado, Estevão Portela Nunes, Pedro Azambuja Rodrigues, Andre Japiassu, Marcel Treptow Ferreira, Luciano Gouvea, Elias Gouvea, Juan Carlos Carrion Arias, Livia Cristina Fonseca Ferreira, Mayara Secco Torres da Silva, Mariana Machay Pinto Nogueira, Paula Simplicio da Silva, Livia Dumont Facchinetti, Mônica Rodrigues da Cruz, Ionara Ferreira da Silva, Tania de Souza Brum, Monique do Vale da Silveira, Nathalia Rachid de Lacerda, Daniel Munoz McMahon Waite, Marina Harter Pamplona, Ana Claudia Barbosa da Silva, Ana Carolina Machado de Abreu Coelho, Cristiane Gomes Cabral, Michelle Ramos da Silva, Luciana Alves Cruz de Castro, Driele Silva Cerqueira, Alexandra Saraça da Cruz, Rodrigo Pernas Cunha, Rita de Cássia Ottoline Cockrane, Tamiris Vilela Baião, Jessica Bezerra Felix, Tamiris Paixão da Silva, Flavia Cristina Serrão Lessa, Luiz Ricardo Siqueira Camacho, Kátia Sena Mendonça Derrico, Mauro Derrico, Natalia Ibiapino Proença, Sandro Coutinho Nazer da Costa, Wladmyr Davila da Silva, Lorena Marques dos Santos, Erika Verissimo Monteiro, Ulysses Padrão de Sousa, Isabel Cristina Tavares, Gabriela Lisseth Umaña Robleda, Mariah Castro de Souza Pires, Rafael Teixeira Fraga, Isabel Cristina Melo Mendes, Rodrigo Otávio da Silva Escada, Lucimar Salgado

Hospital Federal Servidores do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brazil: Trevon Fuller, Ana Luisa de Oliveira, Clarisse Bressan, Leo Claude Sidi, Esaú Custódio João.

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brazil: Carla Conceição dos Santos, Aline Lopes, Keila Suellen de Moura Nunes Vide, Luana de Souza Andrade, João Paulo Bortot Soares, Fernanda Oliveira Baptista da Silva, Cláudio Ballesteros de Aguiar, Fernanda Mello.

Instituto de Infectologia Emilio Ribas, São Paulo (SP), Brazil: Karina Takeda, Gustavo Leal Dittmar, Bernardo Porto Maia, Nely Fantini, Ana Luiza Castro Conde Toscano, Tâmara Newman Lobato Souza.

Instituto Couto Maia, Salvador (BA), Brazil: Rafael Rodamilans de Macêdo, Kamila Verena de Jesus Vitoria, Euclimeire da Silva Neves, Marijan Barbara Teixeira Neves de Almeida, Betânia Mara de Freitas Nogueira, Verônica de França Diniz Rocha, Ceuci de Lima Xavier Nunes.

Hospital Regional São Jose, Florianópolis (SC), Brazil: Gustavo Araújo Pinto, Paula Macedo de Oliveira Lemos.

Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS), Brazil: Alexandre Vargas Schwarzbold, Helena Carolina Noal, Gabriela de Britto Barcellos, Roberta Senger.

Hospital Municipal Ronaldo Gazolla; Secretaria Municipal de Saude do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brazil: Roberto Rangel Alves Silva, Danielle Furtado de Oliveira, Bruno Cesar Sabino de Figueiredo, Rivelino Trindade de Azevedo, Douglas Souto da Silva Oliveira, Bruno de Almeida Campos Tessitore, Allyveison Ulisses Alves Cavalcanti, Sormame Dias, Francisco Charles Sousa Carvalho, Daniela da Silva Araujo Basilio, Luiza Chimeli Ormonde

Abstract

Objective: We aimed to estimate the incidence of lower extremity deep venous thrombosis (DVT) in patients hospitalized in critical care unit with COVID-19, to validate the Well's score for DVT diagnosis and to determine the prognosis among COVID-19 patients. **Methodology:** Longitudinal, observational, retrospective, descriptive study to assess the association between DVT (identifying incidence and sites of location), previous comorbidities (obesity, diabetes, arterial hypertension, HIV, previous cardiovascular disease, previous cerebrovascular disease, biochemical parameters) and outcomes clinical trials (increased length of hospital stay, need for mechanical ventilation, and death) in patients hospitalized for COVID-19. All patients hospitalized in one of the intensive care units of Field Hospital for COVID-19 care of the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, were included in the study after agreement by signing the informed consent or their legal representative. The physiological severity scores, as well as the ultrasound of the lower limbs were performed. All patients were followed during hospitalization and their outcomes (discharge, death, mechanical ventilation, use of vasopressor) were recorded. **Results:** Between the period of June of 2020 until January of 2021, 186 patients with a confirmed diagnosis of SARS-Cov-2 pneumonia admitted to the intensive care unit were included. The DVT incidence and its 95% confidence interval was 0.097 [0.062-0.148]. Mortality was more important in the DVT+ group (77,8% DVT+ and 33,9% DVT-), and the DVT+ group required more ventilatory support (38.9% DVT+ and 16.7% DVT-). The validation of the Wells Score can be confirmed to use to COVID-19 patients for DVT diagnosis, and the occurrence of DVT increased the chances of needing MV and death.

Keywords: COVID-19; Ultrasound, Deep vein thrombosis, Anticoagulation, Mortality

Introduction

Up to October 2022, 617,787,221 COVID-19 cases and 6,545,929 deaths due to COVID-19 were confirmed worldwide. Brazil accumulated 34,678,510 cases and 686,254 deaths since the beginning of the pandemic ("Boletim Epidemiológico Nº 133 - Boletim COE Coronavírus — Português (Brasil)" s.d.). A considerable fraction of COVID-19 infected patients progresses to a serious condition requiring hospitalization in Intensive Care Units (ICU) estimated to be from 10.96% to 22.90% (Santoliquido et al. 2020a; J. Li et al. 2021). The overall COVID-19 mortality in critically ill patients is also variable ranging from 5.6% (J. Li et al. 2021, 19) to 49% (Berlin, Gulick, e Martinez 2020) and the length of stay ranges from days to several weeks (B. Li et al. 2020). Additionally, the estimated risk of mechanical ventilation has been around 7.1% (J. Li et al. 2021, 19).

Haematological and coagulation disturbances are part of COVID-19 clinical manifestations. Some critically ill patients have thrombocytopenia and elevated D-dimer levels due to abnormalities in the coagulation cascade related to deep vein thrombosis (DVT) (Berlin, Gulick, e Martinez 2020).

Recent studies conducted in Italy and Spain show an incidence of DVT in patients with critically ill COVID-19 varies from 7.7% to 46% (Santoliquido et al. 2020a; Franco-Moreno et al. 2021a; Baccellieri et al. 2021a; Pieralli et al. 2021a). Brazilian studies showed a variation of 1.6 to 36.8 % in the incidence of DVT among critically ill patients hospitalized for COVI-19 (Cunha et al. 2021; Pereira de Godoy et al. 2022; Pellegrini et al. 2021; Godoy et al. 2022). The risk of major VTE among COVID-19 in patients is high, but varies greatly with severity of the disease (Longchamp et al. 2021). Additionally, abnormalities of the clotting cascade are common in patients with severe

COVID-19 and are associated with increased mortality (Berlin, Gulick, e Martinez 2020).

The mortality in COVID-19 critically ill patients with DVT ranges from 11.4% to 70.0% (Raskob et al. 2021; Pereira de Godoy et al. 2022; Godoy et al. 2022; de Godoy et al. 2022).

Deep vein thrombosis is a manifestation of venous thromboembolism (VTE), which manifests as pulmonary thromboembolism (PTE) either with or without detectable DVT (COMISSÃO DE CIRCULAÇÃO PULMONAR DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA 2000; Albricker et al. 2022). Almost 2/3 of VTE cases are single DVT finding, and the majority of DVT cases are located at the lower limbs. VTE is the third potentially life-threatening most frequent cause of acute cardiovascular syndrome in the world. Approximately 34% of VTE affected patients die suddenly or within a few hours after the first clinical manifestation (Albricker et al. 2022).

In 1997, Wells (P. S. Wells et al. 1997) developed a clinical score in order to conduct DVT diagnostic investigation and classify patients according to DVT risk. This score is still used and recommended today by guidelines (Albricker et al. 2022; Bates et al. 2012) to estimate the probability of a DVT diagnosis, before performing the ultrasound and establish a treatment course of action.

In clinical practice, critically ill COVID-19 patients tend to progress with shock, including cold extremities and weak peripheral pulses, even in the absence of hypotension (J. Li et al. 2021). Situation that is usually associated with metabolic acidosis, indicating possible dysfunction in microcirculation, in addition to severe hepatic, renal and pulmonary failure (B. Li et al. 2020).

Patients with distal DVT have 20% risk to progress from distal thrombosis to proximal thrombosis, significantly increasing the risk of death. Therefore, to identify the DVT location and classify its type is important to guide treatment strategies (Projeto Diretrizes SBACV - Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular 2015). The SBACV Guidelines Project (2015) outlines detailed diagnosis and treatment recommendations for circumstances of different DVT locations and DVT classifications (Projeto Diretrizes SBACV - Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular

2015). It is believed that SARS-Cov-2 can directly cause endothelial injury and it is also capable of influence the occurrence of DVT. The mechanism by which COVID-19 increases the risk of acute PTE is still not fully understood (Jasinowodolinski, Marins Filisbino, e Guedes Baldi 2020).

There has been clinical and research interest in establishing whether intensified thromboprophylaxis regimens are needed for critically ill COVID-19 patients. The best thromboprophylaxis strategy should consider the risks of thrombosis and bleeding. The American Society of Hematology guidelines about thromboprophylaxis in patients with COVID-19 published in May 2021 stated that importance of an individualized decision for each patient based on an assessment of thrombosis and bleeding risk adjusted by prophylactic-intensity anticoagulation for extremes of body weight or renal impairment (Cuker et al. 2021).

Unfortunately, VTE studies in Brazil are scarce, with most international studies being. Most studies in the literature admit that the incidence of VTE is one case per 1000 inhabitants per year and this nosological category is responsible for the death of about 50000 North Americans each year (Rizzatti e Franco 2020; 2001). So, it may not be straightforward to believe that the DVT incidence are similar in all populations, mainly due to differences in variants of the virus, population background, the population vaccination and the timing of incidence estimate relates to the pandemic progression.

Therefore, it is appropriate to state that timely assessment of DVT and preventive measures are necessary for the best treatment of patients with COVID-19 (Ren et al. 2020) and there is an opportunity to study DVT diagnosis and prognosis in the Brazilian population.

The aim of this study was estimating the incidence of DVT in patients hospitalized in critical care unit with COVID-19, validate the Well's score for DVT diagnosis among COVID-19 patients and to estimate the prognosis of COVID-19 patients given the DVT diagnosis.

Materials and methods

The DVT diagnosis and prognosis in COVID-19 patients is a RECOVER-SUS [NCT04807699] sub-study. RECOVER-SUS is a prospective multicenter study performed in seven public tertiary hospitals from five cities in Brazil [Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas Fundação Oswaldo Cruz (INI/FIOCRUZ), Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HFSE/RJ) and Hospital Universitário Clementino Fraga Filho /Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ) in Rio de Janeiro (RJ); Instituto de Infectologia Emílio Ribas in São Paulo (SP), Instituto Couto Maia in Salvador (BA), Hospital Regional Sao José in Florianópolis (SC), and Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) in Santa Maria (RS) (Perazzo et al. 2022).

The study protocol was approved by the Institutional Review Board (IRB) from INI/FIOCRUZ (IRB 32449420.4.1001.5262) and all co-participant institutions. All participants or their legal representatives signed an informed consent prior to enrollment in the RECOVER-SUS-BRASIL study detailed in the link:

<https://plataformabrasil.saude.gov.br/visao/publico/indexPublico.jsf>

The RECOVER-SUS is a clinical trial testing several drugs for COVID-19. The eligible participants were: critical hospitalized patients aged 18 years or older with evidence of SARS-CoV-2 infection by PCR of nasopharyngeal, oropharyngeal swab or tracheal aspirate sample according to WHO criteria at the time (WHO 2020) within 14 days of randomization; with infiltrates on chest imaging; oxygen saturation less than or equal to 94% on room air or requirement for supplemental oxygen (including non-invasive positive pressure ventilation or high flow supplemental oxygen), IMV, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) at the time of screening. Exclusion criteria were participation in another clinical trial of antiviral agent(s) for COVID-19; receipt of any antiviral agent with possible activity against SARS-CoV-2 within 24 hours of randomization.

This sub-study is a cross-sectional (diagnosis) and an observational follow-up study (prognosis) developed in one of the ICU (ICU-H unit) at Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas Fundação Oswaldo Cruz (INI/FIOCRUZ). At the time,

this ICU was exclusively for critically ill COVID-19 patients. All patients hospitalized at ICU-H during the inclusion period were sequentially included in the DVT sub-study. The sub-study inclusion criteria was to have a deep vein ultrasound in the first 48h of admission in addition to the RECOVER-SUS criteria. The screening period for the DVT sub-study was from June of 2020 to January of 2021. Vaccination in Brazil started on January 17, 2021, therefore all participants were not vaccinated for COVID-19 (Leonel 2022).

Socio-demographic characteristics, comorbidities, COVID-19 symptoms and vital signs and anthropometric measures (weight and height) were recorded at hospital admission (baseline). Clinical data and blood samples and ultrasound for DVT verification (identifying incidence and sites of location) were collected by trained investigators at baseline and days 3 (D3), 7 (D7), 14 (D14), 21 (D21) and 28 (D28) of hospitalization. Study data were collected and managed using REDCap electronic data capture tools hosted at INI-FIOCRUZ. All participants were followed from hospital admission until transfer to other institution, hospital discharge, death, or censored date on January 31, 2021, whichever occurred first.

The severity scores and the DVT (Wells) score were performed at admission. Wells score is an available tool to identify high-risk patients of developing DVT. The patients were assessed with the scores questions (Active cancer (Treatment or palliation within 6 months); Bedridden recently >3 days or major surgery within 12 weeks; calf swelling >3 cm compared to the other leg measured 10 cm below tibial tuberosity; collateral (nonvaricose) superficial veins present; entire leg swollen; localized tenderness along the deep venous system; pitting edema, confined to symptomatic leg; paralysis, paresis, or recent plaster immobilization of the lower extremity; previously documented DVT alternative diagnosis to DVT as likely or more likely) and the total score was stored. The Wells score ranges from -2 to 9, the higher the score more likely the DVT diagnosis (PhilipS. Wells et al. 1995; Modi et al. 2016).

The Charlson combined comorbidity is an index (CCI) to predict the probability of risk of death from comorbid disease, and it has been used in a number of studies to stratify patients in order to control for the confounding influence of comorbid conditions on overall survival. The Charlson comorbidity score is calculated as a weighted measure

of the patient's comorbidities. Scores range from 0 to 37, where a higher Charlson comorbidity score indicates increased severity of condition (Charlson et al. 2022).

The SOFA score should be used as a key criterion in the diagnosis of the sepsis syndrome on an individual patient level (Lambden et al. 2019). The SOFA score comprises 0 to 4 points assigned to each of 6 organ systems based on ratio of Pao₂ to fraction of inspired oxygen, Glasgow Coma Scale score, mean arterial pressure, serum creatinine level, bilirubin level, and platelet count. The SOFA score ranges from 0 to 24 points, and higher scores indicate worse organ function (Raschke et al. 2021).

The general SAPS III score can be used to calculate within the first hour of ICU admission the probability of in-hospital death, and ranges from 16 to 217 points. Some of the physiologic parameters included are: temperature, systolic blood pressure, heart and respiratory rates, oxygenation, arterial pH, sodium, potassium, creatinine, bilirubin, hematocrit, leukocytes, platelets, and Glasgow coma scale (Silva Junior et al. 2010; Soares et al. 2010; Nassar, Malbouisson, e Moreno 2014; Pasinato et al. 2021) (Nassar, Malbouisson, e Moreno 2014; Pasinato et al. 2021).

The point-of-care ultrasound DVT was performed by critical care physician trained in POCUS. The protocol to perform the test was to begin at the common femoral vein and moving distally, repeating the procedure on the greater saphenous, always compressing at 1–2-cm intervals until the vessel is no longer visible. Our protocol includes the entire proximal superficial femoral vein that is visible with a standard linear probe. Finally, the popliteal vein is compressed (Fischer et al. 2019). The equipment available to perform POCUS DVT was Viamo™ c100, a portable ultrasound system of a cart-based machine (Canon Medical Systems 2020). For the prognosis purposes death, length of stay, mechanical ventilation need, vasopressor use and hemodialysis were considered outcomes of interest.

The DVT sub-study sample size was determined by the hospitalization capacity of the intensive care unit in the pre-determined period of inclusion. The baseline clinical characteristics were tabulated to show either their frequencies or central tendencies according to their format. Considering the diagnosis part, for each Wells score the sensitivity and specificity and their 95% confidence interval were estimated considering the actual score as a positive test. Considering the prognosis part, the DVT ultrasound

diagnosis was adjusted with SAPS 3 score either using a cox proportional hazards model or a linear model depending on the prognosis outcome of interest. The survival approach was time dependent to consider participants that DVT occurred at baseline and during the follow-up.

Results

During the inclusion period, 229 participants of the main study were screened. Of these, 43 were excluded because they were not submitted to ultrasound in the first 48 hours. In the end, 186 patients were analyzed. DVT occurred in 18 participants, therefore the incidence and its respective 95% confidence interval was 0.097 [0.062-0.148]. Of these, 10 participants were diagnosed with DVT within the first 24 hours of admission, one after 3 days, six after 7 days and one after 21 days of admission.

Age, sex and ethnicity are very similar among DVT groups. Additionally, there is no evident differences in DVT groups regarding history of exposure, length of symptoms, and physiologic variables. (Table 1). Pre-existing comorbidities more frequent among the participants were hypertension, diabetes and obesity and all three are more frequent among participants without DVP. (Table 2)

[Table 1] [Table 2]

It's important to note that at the time of admission, none of the patients had a normal chest X-ray and only one had normal CT scan. Nevertheless, abnormalities in X-ray were way less frequent when compared to the CT scan abnormalities. The most frequent tomographic images were consolidation, ground glass and pleural effusion and there no evident difference among DVT groups among these findings. (Table 3)

[Table3]

Elevated levels of D-dimer, procalcitonin, interleukin 6 and C-reactive protein are in general elevated for all participants. D-dimer is was the only biomarker that evidently was higher in the DVT group (Table 4).

[Table 4]

Severity was in general higher when DVT is present. One may see that severity scores are consistently higher. Charlson comorbidity index and Sepsis-Induced Coagulopathy score had very small increases when compared to non DVT group. On other hand, Wells score was evidently higher when DVT is present. (Table 5)

[Table 5]

Wells Score ranged from 0 to 4 in the participants. The score is so accurate in this study that there was no participant with DVT with scores 0 or 1, and there was no participant without DVT with scores 3 or 4. The only DVT score intersecting the participants with or without DVT was 2. Nevertheless, when considering the score 2 as with DVT the sensitivity and specificity confidence intervals are higher than 80%. (Table 6)

[Table 06]

Intra hospital mortality and the need for mechanical ventilation support were much higher in the DVT group. On the other hand, the use of vasopressors was slightly higher in the DVT group and the length of stay and hemodialysis outcomes were similar among DVT groups. (Table 7). Additionally, regression models taking length of stay, need, vasopressor use or hemodialysis as outcomes were not significant either with DVT as univariate predictor neither with DVT adjusted for SAPS 3 score.

[Table 7]

DVT is a relevant predictor for both the need for mechanical ventilation (Table 8) and intra hospital mortality (Table 9). In both analysis the SAPS 3 severity score is a stronger predictor than DVT. Nevertheless, DVT adds explanation to the survival models variation and shows that participants with DVT had more than the double the hazards than participants without DVT even when adjusted for SAPS 3 severity score.

[Table 8][Table 9]

When SAPS 3 score is low as 20, the survival probability to be free of mechanical ventilation up to 30 days is approximately 55%. Additionally, as the SAPS 3 score increases to 40 and 60, the survival probability decreases to approximately 28% and 5% at day 30. (Figure 1)

[Figure 1]

When SAPS 3 score is low as 20, the survival probability to be free of mechanical ventilation up to 30 days is approximately 80%. Additionally, as the SAPS 3 score increases to 40 and 60, the survival probability decreases to approximately 58% and 20% at day 30. (Figure 2)

[Figure 2]

As an additional result one may use an web calculator available at <https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/> to estimate DVT diagnosis probabilities trough the Wells score for COVID-19 patients and to estimate prognosis of critically ill COVID-19 patients with DVT.

Discussion

The main findings of this study were: a) the incidence of DVT and its respective 95% confidence interval was 0.097 [0.062-0.148]; b) the DVT diagnosis by Wells score proved to be accurate in COVID-19 patients; c) DVT proved to be a prognostic marker in COVID-19 patients even when adjusted by SAPS3 severity score.

Some studies discuss the incidence of venous thromboembolism (VTE) in Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) as something that is still an unclear phenomena (Porfidia et al. 2020). However, others state that it is a general consensus that the infection with the severe acute respiratory syndrome CoV-2 (SARS) -CoV-2 virus is associated with an increased risk for thromboembolic events such as deep vein thrombosis (DVT) (Tudoran et al. 2022). Nevertheless, many studies estimated the incidence of DVT in patients with critically ill COVID-19 from 9.46% to 46% (Santoliquido et al. 2020b; Franco-Moreno et al. 2021b; Baccellieri et al. 2021b; Chen et al. 2021; Pieralli et al. 2021b) and there is similarities found in this study.

The DVT risk may be as high as 85%. The large variability may be related to differences in patient sampling, hospital setting, and diagnostic protocols for VTE. Additionally, the risk of DVT appears to be higher in intensive care units despite prophylaxis protocols (Porfidia et al. 2020).

The systematic review systematic review on predictive scores for the diagnosis of Pulmonary Embolism in COVID-19 published in February 2022 drew attention to the need to establish new prediction rules, specifically developed and validated for estimating the risk of pulmonary embolism, drawing attentions to the scarcity of listing studies on this topic (Rindi et al. 2022).

Although some studies already point out that the incidence of DVT is decreasing with progressive knowledge regarding COVID-19 care, (Chen et al. 2021) it seems that the Wells score was not yet validated for the population with COVID-19 (Cho et al. 2021). Raj (2021) performed a study screened COVID-19 patients for venous thromboembolism (VTE) and diagnosis of deep vein thrombosis in COVID-19 patients through the screened based on a combination of Wells score and D-dimers (Raj et al. 2021).

An important aspect that strengthens the importance of validating the Wells score is the evidence that it is possible to accurately predict DVT diagnosis before the ultrasound is performed and the diagnosis of DVT is a marker of clinical severity in SARS-Cov-2 .

There is some evidence of association between COVID-19 and venous thromboembolism (VTE). Some authors even suggest that what they call cytokine storm is a key factor in the rapid deterioration of COVID-19, proposing that knowing when and how to block the cytokine storm and when to initiate anti-inflammation therapy is critical for reducing death rate of COVID-19 (S. Zhang et al. 2020; X. Zhang et al. 2020).

The concept of cytokine storm gradually emerged due to the extremely high mortality associated with multi-organ failure described in the literature, for example with Avian influenza A (H5N1) viruses in which laboratory experiments suggest that virus-induced cytokine dysregulation may contribute to disease severity (de Jong et al. 2006)

There is a description of the acute lung injury and acute respiratory distress syndrome caused partly by host immune responses and suggests corticosteroids suppress lung inflammation, which is the case of SARS-CoV infection, as with influenza, systemic inflammation is associated with adverse outcomes (Russell, Millar, e Baillie 2020).

Hypercoagulability is an important hallmark of inflammation. Pro-inflammatory cytokines, like interleukin 6 (IL-6), IL-17A, and tumor necrosis factor, are frequently elevated in studies of patients with severe outcomes. Therefore, the inflammatory cytokines are critically involved in abnormal clot formation and platelet hyperactivation and also play an important role in the downregulation of important physiological anticoagulant mechanisms, suggesting that anticoagulant drugs should be started as soon as possible after confirming the SARS-CoV-2 infection to prevent the occurrence of life-threatening complication (Tudoran et al. 2022). As those identified in our study as significantly more frequent in patients with DVT.

The use of anticoagulants in prophylaxis doses for venous thromboembolism is indicated for patients hospitalized with COVID-19, according to Brazilian guidelines from the Ministry of Health. In addition, it is suggested not to use intermediate doses

or therapeutic anticoagulation in patients with COVID-19 without evidence of thromboembolism (Ministério da Saúde 2021).

It also emphasizes that there is no indication for the use of D-dimers to guide the use of anticoagulants, nor for the routine use of anticoagulants after discharge due to COVID-19, despite the fact that part of the patients may progress to DVT regardless of prophylaxis (Hanff et al. 2020; Ministério da Saúde 2021). In fact, there is an indication for the use of full anticoagulation in patients with effectively diagnosed atrial fibrillation and venous thromboembolism (Ministério da Saúde 2021). Therefore, the high burden of thrombotic events and their relationship to COVID-19 mortality raise the urgency of this question (Hanff et al. 2020).

Conclusions

Although our incidence of DVT was not as high as in other studies, the evidence of the presence of DVT increases severity of the COVID-19 infection, increasing the need for mechanical ventilation and mortality. It raises the importance of DVT early diagnosis and bringing evidence that it is possible to accurately diagnose DVT with Wells score even in the critically ill COVID-19 patients.

Author Contributions

Conceived and designed the DVT sub-study: CCF and PEAB. Performed the experiments ultrasound: CCF. Analyzed the data: PEAB. Wrote the draft: CCF and PEAB. Draft review: XXX

Acknowledgments

We would like to thank the nursing staff, doctors, physiotherapists, and nutritionists of the National Institute of Infectious Diseases for their dedication to patients and the quality of care during the COVID-19 pandemic, even allowing greater monitoring of the data of this study.

The RECOVER-SUS study was supported by funding from Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro [grants E26/202.915/2018, E-26/201.351/2021 and E-26/210.820/2021], from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [grant 305789/2019-8] and from Programa INOVA-FIOCRUZ [Geração de Conhecimento. INI-Fiocruz has a hospital area made up of wards, isolation rooms and intensive care units fully structured to receive patients with infectious diseases. His hospital unit was expanded to face the COVID-19 Pandemic and Post-Pandemic grant number VPPCB-005-FIO-2]. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

References

Albricker, Ana Cristina Lopes, Cláudia Maria Vilas Freire, Simone Nascimento dos Santos, Monica Luiza de Alcantara, Mohamed Hassan Saleh, Armando Luis Cantisano, José Aldo Ribeiro Teodoro, et al. 2022. "Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022". *Arq. Bras. Cardiol.* 118 (4): 797–857. <https://doi.org/10.36660/abc.20220213>.

Baccellieri, Domenico, Luca Bertoglio, Luca Apruzzi, Vincenzo Ardita, Armando D'Angelo, Matteo Bossi, Enrico Rinaldi, et al. 2021a. "Incidence of Deep Venous Thrombosis in COVID-19 Hospitalized Patients during the First Peak of the Italian Outbreak". *Phlebology: The Journal of Venous Disease* 36 (5): 375–83. <https://doi.org/10.1177/0268355520975592>.

———. 2021b. "Incidence of Deep Venous Thrombosis in COVID-19 Hospitalized Patients during the First Peak of the Italian Outbreak". *Phlebology: The Journal of Venous Disease* 36 (5): 375–83. <https://doi.org/10.1177/0268355520975592>.

Bates, Shannon M., Roman Jaeschke, Scott M. Stevens, Steven Goodacre, Philip S. Wells, Matthew D. Stevenson, Clive Kearon, et al. 2012. "Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *Chest* 141 (2 Suppl): e351S-e418S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2299>.

Berlin, David A., Roy M. Gulick, e Fernando J. Martinez. 2020. "Severe Covid-19". Editado por Caren G. Solomon. *New England Journal of Medicine*, maio, NEJMcp2009575. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>.

"Boletim Epidemiológico Nº 133 - Boletim COE Coronavírus — Português (Brasil)". s.d. Acedido a 12 de outubro de 2022. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-133-boletim-coe-coronavirus/view>.

Canon Medical Systems. 2020. "Ultrasound System Transducer Viamo C100". 2020. <https://ch.medical.canon/wp-content/uploads/sites/33/2020/05/Cleaning-guidance-Viamo-c100.pdf>.

Charlson, Mary E., Danilo Carrozzino, Jenny Guidi, e Chiara Patierno. 2022. "Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties". *Psychotherapy and Psychosomatics* 91 (1): 8–35. <https://doi.org/10.1159/000521288>.

Cho, Edward S., Paul H. McClelland, Olivia Cheng, Yuri Kim, James Hu, Michael E. Zenilman, e Marcus D'Ayala. 2021. "Utility of D-Dimer for Diagnosis of Deep Vein Thrombosis in Coronavirus Disease-19 Infection". *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 9 (1): 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.07.009>.

COMISSÃO DE CIRCULAÇÃO PULMONAR DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. 2000. "Recomendações para a prevenção do tromboembolismo venoso". *Jornal de Pneumologia* 26 (junho): 153–58. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862000000300011>.

Cuker, Adam, Eric K. Tseng, Robby Nieuwlaat, Pantep Angchaisuksiri, Clifton Blair, Kathryn Dane, Jennifer Davila, et al. 2021. "American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: May 2021 update on the use of intermediate-intensity anticoagulation in critically ill patients". *Blood Advances* 5 (20): 3951–59. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005493>.

Cunha, Marcela Juliano Silva, Carlos Augusto Ventura Pinto, João Carlos de Campos Guerra, Adriano Tachibana, Maria Fernanda Cassino Portugal, Leonardo José Rolim Ferraz, e Nelson Wolosker. 2021. "Incidence, Diagnosis, Treatment Methods, and Outcomes of Clinically Suspected Venous Thromboembolic Disease in Patients with COVID-19 in a Quaternary Hospital in Brazil". *Jornal Vascular Brasileiro* 20 (junho). <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200203>.

Fischer, Ernest A., Benjamin Kinnear, Dana Sall, Matthew Kelleher, Otto Sanchez, Benji Mathews, Daniel Schnobrich, e Andrew P. J. Olson. 2019. "Hospitalist-Operated Compression Ultrasonography: A Point-of-Care Ultrasound Study (HOCUS-POCUS)". *Journal of General Internal Medicine* 34 (10): 2062–67. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05120-5>.

Franco-Moreno, Anabel, Maria Herrera-Morueco, Beatriz Mestre-Gómez, Nuria Muñoz-Rivas, Ane Abad-Motos, Danilo Salazar-Chiriboga, Mercedes Duffort-Falcó, et al. 2021a. "Incidence of Deep Venous Thrombosis in Patients With COVID-19 and Pulmonary Embolism". *Journal of Ultrasound in Medicine* 40 (7): 1411–16. <https://doi.org/10.1002/jum.15524>.

———. 2021b. "Incidence of Deep Venous Thrombosis in Patients With COVID-19 and Pulmonary Embolism". *Journal of Ultrasound in Medicine* 40 (7): 1411–16. <https://doi.org/10.1002/jum.15524>.

Godoy, Jose Maria Pereira de, Gleison Juliano Da Silva Russeff, Carolina Hungaro Cunha, Debora Yuri Sato, Desirée Francchini Del Frari Silva, e Maria de Fatima Guerreiro Godoy. 2022. "Mortality and Change in the Prevalence of Deep Vein Thrombosis Associated With SARS-CoV-2 P.1 Variant". *Cureus* 14 (7). <https://doi.org/10.7759/cureus.26668>.

Godoy, Jose Maria Pereira de, Mariana Orate Menezes da Silva, Henrique Amorim Santos, Amanda Fernandes Vidal da Silva, e Gleison Juliano da Silva Russeff. 2022. "Mortality, deep vein thrombosis, and D-dimer levels in patients with COVID-19". *Cor et Vasa* 64 (4): 399–402. <https://doi.org/10.33678/cor.2022.018>.

Hanff, Thomas C., Amir M. Mohareb, Jay Giri, Jordana B. Cohen, e Julio A. Chirinos. 2020. "Thrombosis in COVID-19". *American Journal of Hematology* 95 (12): 1578–89. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982>.

Jasinowodolinski, Dany, Mariana Marins Filisbino, e Bruno Guedes Baldi. 2020. "COVID-19 pneumonia: a risk factor for pulmonary thromboembolism?" *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 46 (4): e20200168–e20200168. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200168>.

Jong, Menno D. de, Cameron P. Simmons, Tran Tan Thanh, Vo Minh Hien, Gavin J. D. Smith, Tran Nguyen Bich Chau, Dang Minh Hoang, et al. 2006. "Fatal Outcome of Human Influenza A (H5N1) Is Associated with High Viral Load and Hypercytokinemia". *Nature Medicine* 12 (10): 1203–7. <https://doi.org/10.1038/nm1477>.

Lambden, Simon, Pierre Francois Laterre, Mitchell M. Levy, e Bruno Francois. 2019. "The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials". *Critical Care* 23 (1): 374. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7>.

Leonel, Filipe. 2022. "Brasil celebra um ano da vacina contra a Covid-19". Fiocruz. 18 de janeiro de 2022. <https://portal.fiocruz.br/noticia/brasil-celebra-um-ano-da-vacina-contra-covid-19>.

Li, Bo, Jing Yang, Faming Zhao, Lili Zhi, Xiqian Wang, Lin Liu, Zhaohui Bi, e Yunhe Zhao. 2020. "Prevalence and Impact of Cardiovascular Metabolic Diseases on COVID-19 in China". *Clinical Research in Cardiology*, março. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.

Li, Jie, Daniel Q. Huang, Biyao Zou, Hongli Yang, Wan Zi Hui, Fajuan Rui, Natasha Tang Sook Yee, et al. 2021. "Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes". *Journal of Medical Virology* 93 (3): 1449–58. <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>.

Longchamp, Gregoire, Sara Manzocchi-Besson, Alban Longchamp, Marc Righini, Helia Robert-Ebadi, e Marc Blondon. 2021. "Proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis". *Thrombosis Journal* 19 (1): 15. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00266-x>.

Ministério da Saúde. 2021. "Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19". <https://www.gov.br/conitec/pt->

br/midias/relatorios/2022/relatorio_diretrizesbrasileiras_tratamentohopitalar_paciente covid_capitulo2.pdf.

Modi, Shrey, Ryan Deisler, Karen Gozel, Patty Reicks, Eric Irwin, Melissa Brunsvold, Kaysie Banton, e Greg J. Beilman. 2016. "Wells criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma patients". *World Journal of Emergency Surgery: WJES* 11 (junho): 24. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0078-1>.

Nassar, Antonio Paulo, LuizMarcelo Sa Malbouisson, e Rui Moreno. 2014. "Evaluation of simplified acute physiology score 3 performance: a systematic review of external validation studies". *Critical Care* 18 (3): R117. <https://doi.org/10.1186/cc13911>.

Pasinato, Valeska Fernandes, Oellen Stuani Franzosi, Sérgio Henrique Loss, Diego Silva Leite Nunes, Kelly Carraro Foletto, Gabriela Soranço Salazar, e Silvia Regina Rios Vieira. 2021. "SAPS 3 in the Modified NUTrition Risk in the Critically Ill Score Has Comparable Predictive Accuracy to APACHE II as a Severity Marker". *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 33 (3). <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20210064>.

Pellegrini, José Augusto Santos, Tatiana Helena Rech, Patrícia Schwarz, Ana Cláudia Tonelli de Oliveira, Tarsila Vieceli, Rafael Barberena Moraes, Leo Sekine, e Marina Verçoza Viana. 2021. "Incidence of Venous Thromboembolism among Patients with Severe COVID-19 Requiring Mechanical Ventilation Compared to Other Causes of Respiratory Failure: A Prospective Cohort Study". *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 52 (2): 482–92. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02395-6>.

Perazzo, Hugo, Sandra W. Cardoso, Maria Pia D. Ribeiro, Rodrigo Moreira, Lara E. Coelho, Emilia M. Jalil, André Miguel Japiassú, et al. 2022. "In-Hospital Mortality and Severe Outcomes after Hospital Discharge Due to COVID-19: A Prospective Multicenter Study from Brazil". *The Lancet Regional Health - Americas* 11 (julho): 100244. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100244>.

Pereira de Godoy, Jose Maria, Gleison Juliano da Silva Russeff, Carolina Hungaro Cunha, Debora Yuri Sato, Desirée Franccini Del Frari Silva, Henrique Jose Pereira de Godoy, Mariana Orate Menezes da Silva, Henrique Amorim, Marina Morães Lopes Soares, e Maria de Fatima Guerreiro Godoy. 2022. "Increased Prevalence of Deep Vein Thrombosis and Mortality in Patients with Covid-19 at a Referral Center in Brazil". *Phlebology* 37 (1): 21–25. <https://doi.org/10.1177/02683555211041931>.

Pieralli, Filippo, Fulvio Pomerio, Margherita Giampieri, Rossella Marcucci, Domenico Prisco, Fabio Luise, Antonio Mancini, et al. 2021a. "Incidence of Deep Vein Thrombosis through an Ultrasound Surveillance Protocol in Patients with COVID-19 Pneumonia in Non-ICU Setting: A Multicenter Prospective Study". *PLOS ONE* 16 (5): e0251966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251966>.

———. 2021b. "Incidence of Deep Vein Thrombosis through an Ultrasound Surveillance Protocol in Patients with COVID-19 Pneumonia in Non-ICU Setting: A Multicenter Prospective Study". *PLOS ONE* 16 (5): e0251966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251966>.

Porfidia, Angelo, Emanuele Valeriani, Roberto Pola, Ettore Porreca, Anne W. S. Rutjes, e Marcello Di Nisio. 2020. "Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis". *Thrombosis Research* 196 (dezembro): 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.020>.

Projeto Diretrizes SBACV - Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. 2015. "TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO".

Raj, Kavin, Sanya Chandna, Sotirios G. Doukas, Abi Watts, Keerthana Jyotheeswara Pillai, Anil Anandam, Dhruv Singh, Randy Nagarakanti, e Kesavan Sankaramangalam. 2021. "Combined Use of Wells Scores and D-Dimer Levels for the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in COVID-19: A Retrospective Cohort Study". *Cureus* 13 (9). <https://doi.org/10.7759/cureus.17687>.

Raschke, Robert A., Sumit Agarwal, Pooja Rangan, C. William Heise, e Steven C. Curry. 2021. "Discriminant Accuracy of the SOFA Score for Determining the Probable Mortality of Patients With COVID-19 Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation". *JAMA* 325 (14): 1469–70. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1545>.

Raskob, Gary E., Alex C. Spyropoulos, Alexander T. Cohen, Jeffrey I. Weitz, Walter Ageno, Yoriko De Sanctis, Wentao Lu, et al. 2021. "Association Between Asymptomatic Proximal Deep Vein Thrombosis and Mortality in Acutely Ill Medical Patients". *Journal of the American Heart Association* 10 (5): e019459. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019459>.

Ren, YAN, Deng, Zhang, XIAO, Wu, e Cai. 2020. "Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients with Severe COVID-19 in Wuhan". [file:///C:/Users/fclev/Downloads/CIRCULATIONAHA.120.047407%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/fclev/Downloads/CIRCULATIONAHA.120.047407%20(1).pdf).

Rindi, Lorenzo Vittorio, Samir Al Moghazi, Davide Roberto Donno, Maria Adriana Cataldo, e Nicola Petrosillo. 2022. "Predictive Scores for the Diagnosis of Pulmonary Embolism in COVID-19: A Systematic Review". *International Journal of Infectious Diseases* 115 (fevereiro): 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.038>.

Rizzatti, Edgar, e Rendrik Franco. 2001. "Tratamento_tromboembolismo_venoso - 4130-Texto do artigo-5908-1-10-20120427.pdf". <https://www.revistas.usp.br/plugins/generic/hypothesis/pdf.js/viewer/web/viewer.html?file=https%3A%2F%2Fwww.revistas.usp.br%2Frmrp%2Farticle%2Fdownload%2F4130%2F5033%2F5908>.

———. 2020. "TRATAMENTO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO". *Medicina, Ribeirão Preto*, 34: 269–75.

Russell, Clark D., Jonathan E. Millar, e J. Kenneth Baillie. 2020. "Clinical Evidence Does Not Support Corticosteroid Treatment for 2019-NCoV Lung Injury". *The Lancet* 395 (10223): 473–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).

Santoliquido, Angelo, Angelo Porfidia, Antonio Nesci, Giuseppe De Matteis, Giuseppe Marrone, Enrica Porceddu, Giulia Cammà, et al. 2020a. "Incidence of Deep Vein Thrombosis among Non-ICU Patients Hospitalized for COVID-19 despite

Pharmacological Thromboprophylaxis". *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (9): 2358–63. <https://doi.org/10.1111/jth.14992>.

———. 2020b. "Incidence of Deep Vein Thrombosis among Non-ICU Patients Hospitalized for COVID-19 despite Pharmacological Thromboprophylaxis". *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (9): 2358–63. <https://doi.org/10.1111/jth.14992>.

Silva Junior, João Manoel, Luiz M. Sá Malbouisson, Hector L. Nuevo, Luiz Gustavo T. Barbosa, Lauro Yoiti Marubayashi, Isabel Cristina Teixeira, Antonio Paulo Nassar Junior, et al. 2010. "Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais brasileiros". *Revista Brasileira de Anestesiologia* 60 (fevereiro): 20–31. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942010000100003>.

Soares, Márcio, Ulisses V. A. Silva, José M. M. Teles, Eliézer Silva, Pedro Caruso, Suzana M. A. Lobo, Felipe Dal Pizzol, Luciano P. Azevedo, Frederico B. de Carvalho, e Jorge I. F. Salluh. 2010. "Validation of Four Prognostic Scores in Patients with Cancer Admitted to Brazilian Intensive Care Units: Results from a Prospective Multicenter Study". *Intensive Care Medicine* 36 (7): 1188–95. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1807-7>.

Tudoran, Cristina, Mariana Tudoran, Ahmed Abu-Awwad, Talida Georgiana Cut, e Florica Voiță-Mekereș. 2022. "Spontaneous Hematomas and Deep Vein Thrombosis during the Recovery from a SARS-CoV-2 Infection: Case Report and Literature Review". *Medicina* 58 (2): 230. <https://doi.org/10.3390/medicina58020230>.

Wells, Philip S, David R Anderson, Janis Bormanis, Fred Guy, Michael Mitchell, Lisa Gray, Cathy Clement, K Sue Robinson, e Bernard Lewandowski. 1997. "Value of Assessment of Pretest Probability of Deep-Vein Thrombosis in Clinical Management". *The Lancet* 350 (9094): 1795–98. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08140-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08140-3).

Wells, Philip S., Jack Hirsh, David R. Anderson, Anthony W.A. Lensing, Gary Foster, Clive Kearon, Jeffrey Weitz, et al. 1995. "Accuracy of Clinical Assessment of Deep-Vein Thrombosis". *The Lancet* 345 (8961): 1326–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)92535-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92535-X).

WHO. 2020. "Emergency Use ICD Codes for COVID-19 Disease Outbreak". 2020. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>.

Zhang, Shengyu, Lei Li, Aizong Shen, Yongwu Chen, e Zhigang Qi. 2020. "Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia". *Clinical Drug Investigation* 40 (6): 511–18. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00917-3>.

Zhang, Xiuhong, Yan Zhang, Weizhen Qiao, Ji Zhang, e Zhigang Qi. 2020. "Baricitinib, a Drug with Potential Effect to Prevent SARS-COV-2 from Entering Target Cells and Control Cytokine Storm Induced by COVID-19". *International Immunopharmacology* 86 (setembro): 106749. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106749>.

Table 2: Clinical and demographic baseline data by deep venous thrombosis diagnosis

	No (N=168)	Yes (N=18)	Overall (N=186)
Age (years)			
Mean (SD)	62.5 (14.6)	66.7 (10.6)	62.9 (14.3)
Median [Min, Max]	64.0 [22.0, 90.0]	67.5 [52.0, 90.0]	65.0 [22.0, 90.0]
Age (years)			
[20,30]	4 (2.4%)	0 (0%)	4 (2.2%)
(30,40]	11 (6.5%)	0 (0%)	11 (5.9%)
(40,50]	19 (11.3%)	0 (0%)	19 (10.2%)
(50,60]	35 (20.8%)	5 (27.8%)	40 (21.5%)
(60,70]	41 (24.4%)	7 (38.9%)	48 (25.8%)
(70,80]	42 (25.0%)	5 (27.8%)	47 (25.3%)
(80,90]	16 (9.5%)	1 (5.6%)	17 (9.1%)
Sex at Birth			
Male	89 (53.0%)	11 (61.1%)	100 (53.8%)
Female	79 (47.0%)	7 (38.9%)	86 (46.2%)
Ethnicity			
White	35 (20.8%)	3 (16.7%)	38 (20.4%)
Black	12 (7.1%)	2 (11.1%)	14 (7.5%)
Mixed	114 (67.9%)	13 (72.2%)	127 (68.3%)
Asian	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Native American	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Missing	7 (4.2%)	0 (0%)	7 (3.8%)
Same Household COVID-19			
Yes	41 (24.4%)	5 (27.8%)	46 (24.7%)
No	83 (49.4%)	12 (66.7%)	95 (51.1%)
Missing	44 (26.2%)	1 (5.6%)	45 (24.2%)
Length of Symptoms			

Table 2: Clinical and demographic baseline data by deep venous thrombosis diagnosis

	No (N=168)	Yes (N=18)	Overall (N=186)
Mean (SD)	8.99 (8.82)	9.53 (13.5)	9.04 (9.30)
Median [Min, Max]	7.00 [0, 86.0]	6.00 [2.00, 60.0]	7.00 [0, 86.0]
Missing	0 (0%)	1 (5.6%)	1 (0.5%)
Systolic Blood Pressure (mmHg)			
Mean (SD)	142 (25.2)	157 (31.4)	144 (26.1)
Median [Min, Max]	140 [70.0, 211]	150 [110, 240]	141 [70.0, 240]
Missing	1 (0.6%)	2 (11.1%)	3 (1.6%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
Mean (SD)	83.0 (14.3)	89.1 (19.3)	83.6 (14.8)
Median [Min, Max]	82.0 [40.0, 120]	89.0 [60.0, 129]	83.0 [40.0, 129]
Missing	1 (0.6%)	2 (11.1%)	3 (1.6%)
Heartbeat (bpm)			
Mean (SD)	90.1 (15.5)	100 (19.0)	90.9 (16.0)
Median [Min, Max]	90.0 [44.0, 134]	101 [73.0, 130]	90.0 [44.0, 134]
Missing	1 (0.6%)	2 (11.1%)	3 (1.6%)
Respiratory Frequency (bpm)			
Mean (SD)	24.8 (6.29)	26.2 (6.56)	24.9 (6.30)
Median [Min, Max]	24.0 [12.0, 45.0]	25.0 [18.0, 38.0]	24.0 [12.0, 45.0]
Missing	2 (1.2%)	3 (16.7%)	5 (2.7%)
Pulse Oxymetry (%)			
Mean (SD)	91.3 (8.36)	88.8 (10.0)	91.1 (8.53)
Median [Min, Max]	94.0 [53.0, 100]	92.5 [63.0, 98.0]	94.0 [53.0, 100]
Missing	11 (6.5%)	2 (11.1%)	13 (7.0%)

Max=Maximum; Min=Minimum; SD=Standard Deviation

Table 3: Comorbidities baseline data by deep venous thrombosis diagnosis.

	No (N=168)	Yes (N=18)	Overall (N=186)
Hypertension			
No	58 (34.5%)	8 (44.4%)	66 (35.5%)
Yes	110 (65.5%)	10 (55.6%)	120 (64.5%)
Diabetes			
No	100 (59.5%)	12 (66.7%)	112 (60.2%)
Yes	68 (40.5%)	6 (33.3%)	74 (39.8%)
COPD			
No	158 (94.0%)	18 (100%)	176 (94.6%)
Yes	10 (6.0%)	0 (0%)	10 (5.4%)
Cerebrovascular Accident			
No	164 (97.6%)	18 (100%)	182 (97.8%)
Yes	4 (2.4%)	0 (0%)	4 (2.2%)
Chronic Heart Disease			
No	159 (94.6%)	16 (88.9%)	175 (94.1%)
Yes	9 (5.4%)	2 (11.1%)	11 (5.9%)
Coronary Heart Disease			
No	163 (97.0%)	18 (100%)	181 (97.3%)
Yes	5 (3.0%)	0 (0%)	5 (2.7%)
Oncologic Disease			
No	165 (98.2%)	18 (100%)	183 (98.4%)
Yes	3 (1.8%)	0 (0%)	3 (1.6%)
Metastatic Cancer			
No	167 (99.4%)	18 (100%)	185 (99.5%)
Yes	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.5%)

Table 3: Comorbidities baseline data by deep venous thrombosis diagnosis.

	No (N=168)	Yes (N=18)	Overall (N=186)
Chemotherapy			
No	168 (100%)	18 (100%)	186 (100%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Chronic Kidney Disease			
No	167 (99.4%)	17 (94.4%)	184 (98.9%)
Yes	1 (0.6%)	1 (5.6%)	2 (1.1%)
Haemodialysis			
No	166 (98.8%)	17 (94.4%)	183 (98.4%)
Yes	2 (1.2%)	1 (5.6%)	3 (1.6%)
Rheumatologic Diseases			
No	168 (100%)	18 (100%)	186 (100%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
HIV/AIDS			
No	163 (97.0%)	18 (100%)	181 (97.3%)
Yes	5 (3.0%)	0 (0%)	5 (2.7%)
Dementia			
No	167 (99.4%)	18 (100%)	185 (99.5%)
Yes	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Obesity			
No	137 (81.5%)	16 (88.9%)	153 (82.3%)
Yes	31 (18.5%)	2 (11.1%)	33 (17.7%)
Current Tobacco Use			
No	161 (95.8%)	18 (100%)	179 (96.2%)
Yes	7 (4.2%)	0 (0%)	7 (3.8%)

Table 3: Comorbidities baseline data by deep venous thrombosis diagnosis.

	No (N=168)	Yes (N=18)	Overall (N=186)
Former Smoker			
No	158 (94.0%)	18 (100%)	176 (94.6%)
Yes	10 (6.0%)	0 (0%)	10 (5.4%)
Active Tuberculosis			
No	165 (98.2%)	17 (94.4%)	182 (97.8%)
Yes	3 (1.8%)	1 (5.6%)	4 (2.2%)
Treated Tuberculosis			
No	168 (100%)	18 (100%)	186 (100%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cirrhosis			
No	167 (99.4%)	18 (100%)	185 (99.5%)
Yes	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Transplantation			
No	168 (100%)	18 (100%)	186 (100%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Aspirin or Antiplatelet			
No	164 (97.6%)	17 (94.4%)	181 (97.3%)
Yes	4 (2.4%)	1 (5.6%)	5 (2.7%)
Anticoagulant			
No	166 (98.8%)	18 (100%)	184 (98.9%)
Yes	2 (1.2%)	0 (0%)	2 (1.1%)

Table 3: Lung images baseline data by deep venous thrombosis diagnosis.

	No (N=168)	Yes (N=18)	Overall (N=186)
CXR Normal			
No	168 (100%)	18 (100%)	186 (100%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CXR Consolidation			
No	159 (94.6%)	14 (77.8%)	173 (93.0%)
Yes	9 (5.4%)	4 (22.2%)	13 (7.0%)
CXR Peripheral Lung Interstitial Infiltrates			
No	159 (94.6%)	15 (83.3%)	174 (93.5%)
Yes	9 (5.4%)	3 (16.7%)	12 (6.5%)
CXR Diffuse Interstitial Lung Disease			
No	148 (88.1%)	15 (83.3%)	163 (87.6%)
Yes	20 (11.9%)	3 (16.7%)	23 (12.4%)
CXR Pleural Effusion			
No	157 (93.5%)	16 (88.9%)	173 (93.0%)
Yes	11 (6.5%)	2 (11.1%)	13 (7.0%)
CXR Others			
No	152 (90.5%)	16 (88.9%)	168 (90.3%)
Yes	16 (9.5%)	2 (11.1%)	18 (9.7%)
CT Normal			
No	167 (99.4%)	18 (100%)	185 (99.5%)
Yes	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.5%)
CT Consolidation			
No	84 (50.0%)	9 (50.0%)	93 (50.0%)
Yes	84 (50.0%)	9 (50.0%)	93 (50.0%)
CT Peripheral Lung Interstitial Infiltrates			

No	161 (95.8%)	18 (100%)	179 (96.2%)
Yes	7 (4.2%)	0 (0%)	7 (3.8%)

CT Diffuse Interstitial Lung Disease

No	161 (95.8%)	18 (100%)	179 (96.2%)
Yes	7 (4.2%)	0 (0%)	7 (3.8%)

CT Ground-Glass

No	60 (35.7%)	6 (33.3%)	66 (35.5%)
Yes	108 (64.3%)	12 (66.7%)	120 (64.5%)

CT Pleural Effusion

No	136 (81.0%)	14 (77.8%)	150 (80.6%)
Yes	32 (19.0%)	4 (22.2%)	36 (19.4%)

CT Others

No	127 (75.6%)	8 (44.4%)	135 (72.6%)
Yes	41 (24.4%)	10 (55.6%)	51 (27.4%)

Table 4: Laboratory baseline data by deep venous thrombosis diagnosis.

	No (N=168)	Yes (N=18)	Overall (N=186)
D-dimer (ng/mL)			
Mean (SD)	2330 (3110)	7860 (4260)	2860 (3620)
Median [Min, Max]	1200 [30.0, 20000]	8400 [1600, 20000]	1300 [30.0, 20000]
INR			
Mean (SD)	1.09 (0.161)	1.21 (0.214)	1.10 (0.170)
Median [Min, Max]	1.04 [0.840, 1.95]	1.18 [0.900, 1.70]	1.05 [0.840, 1.95]
Prothrombin Time (sec)			
Mean (SD)	1.17 (1.02)	1.20 (0.216)	1.17 (0.976)
Median [Min, Max]	1.04 [0.860, 13.6]	1.17 [0.910, 1.78]	1.05 [0.860, 13.6]
Missing	15 (8.9%)	2 (11.1%)	17 (9.1%)
PTT (sec)			
Mean (SD)	27.7 (5.86)	29.4 (6.60)	27.8 (5.94)
Median [Min, Max]	27.0 [1.10, 50.9]	27.9 [19.4, 43.0]	27.0 [1.10, 50.9]
Missing	29 (17.3%)	3 (16.7%)	32 (17.2%)
Procalcitonin (ng/dL)			
Mean (SD)	2.28 (9.99)	3.00 (9.52)	2.35 (9.92)
Median [Min, Max]	0.175 [0.0300, 86.7]	0.340 [0.100, 40.8]	0.195 [0.0300, 86.7]
CRP (mg/L)			
Mean (SD)	13.4 (7.71)	12.2 (6.78)	13.3 (7.62)
Median [Min, Max]	12.9 [0.120, 40.1]	11.6 [1.97, 27.4]	12.6 [0.120, 40.1]
Erythrocyte Sedimentation Rate			
Mean (SD)	69.8 (39.1)	95.6 (32.9)	72.0 (39.2)
Median [Min, Max]	70.0 [0, 160]	91.0 [45.0, 160]	70.0 [0, 160]
Missing	22 (13.1%)	4 (22.2%)	26 (14.0%)
WBC Count (10³/mm³)			
Mean (SD)	10900 (5360)	13900 (7830)	11200 (5690)

Table 4: Laboratory baseline data by deep venous thrombosis diagnosis.

	No (N=168)	Yes (N=18)	Overall (N=186)
Median [Min, Max]	9910 [2700, 34200]	13000 [3130, 28600]	10100 [2700, 34200]
Platelets (10³/μL)			
Mean (SD)	273000 (124000)	267000 (105000)	273000 (122000)
Median [Min, Max]	252000 [47000, 756000]	274000 [96000, 474000]	257000 [47000, 756000]
Lymphocytes (10³/mm³)			
Mean (SD)	1350 (1210)	1270 (617)	1340 (1160)
Median [Min, Max]	1050 [15.0, 9580]	1260 [309, 2860]	1070 [15.0, 9580]
Missing	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Creatinine (mg/dL)			
Mean (SD)	1.39 (1.37)	2.13 (2.04)	1.46 (1.46)
Median [Min, Max]	1.04 [0.430, 11.1]	1.21 [0.500, 8.36]	1.04 [0.430, 11.1]
Amylase (U/L)			
Mean (SD)	63.9 (49.2)	74.4 (83.0)	64.9 (53.0)
Median [Min, Max]	47.0 [11.0, 341]	52.0 [26.0, 371]	47.0 [11.0, 371]
Missing	12 (7.1%)	2 (11.1%)	14 (7.5%)
Lipase (U/L)			
Mean (SD)	45.5 (45.6)	60.5 (72.7)	46.9 (48.7)
Median [Min, Max]	34.5 [7.00, 458]	26.0 [10.0, 266]	33.0 [7.00, 458]
Missing	10 (6.0%)	2 (11.1%)	12 (6.5%)
ALT (U/L)			
Mean (SD)	83.5 (265)	64.7 (68.4)	81.6 (252)
Median [Min, Max]	37.5 [5.00, 2820]	33.5 [10.0, 226]	37.0 [5.00, 2820]
Missing	8 (4.8%)	0 (0%)	8 (4.3%)
AST (U/L)			
Mean (SD)	64.1 (115)	72.9 (43.9)	65.0 (110)
Median [Min, Max]	39.0 [8.00, 1140]	63.5 [29.0, 185]	40.5 [8.00, 1140]

Table 4: Laboratory baseline data by deep venous thrombosis diagnosis.

	No (N=168)	Yes (N=18)	Overall (N=186)
Missing	10 (6.0%)	0 (0%)	10 (5.4%)
Bilirubin (mg/dL)			
Mean (SD)	0.765 (2.25)	0.674 (0.513)	0.757 (2.14)
Median [Min, Max]	0.440 [0.140, 28.6]	0.440 [0.190, 1.81]	0.440 [0.140, 28.6]
Missing	4 (2.4%)	1 (5.6%)	5 (2.7%)
IL-6 (pg/mL)			
Mean (SD)	56.7 (73.1)	69.5 (82.9)	57.9 (73.5)
Median [Min, Max]	27.5 [0.100, 352]	47.8 [1.50, 226]	29.1 [0.100, 352]
Missing	110 (65.5%)	12 (66.7%)	122 (65.6%)
Ferritin (ng/mL)			
Mean (SD)	836 (496)	767 (585)	827 (505)
Median [Min, Max]	810 [50.3, 1500]	676 [37.2, 1500]	810 [37.2, 1500]
Missing	103 (61.3%)	8 (44.4%)	111 (59.7%)

Max=Maximum; Min=Minimum; SD=Standard Deviation

Table 5: Physiologic and severity scores baseline data by deep venous thrombosis diagnosis.

	No (N=168)	Yes (N=18)	Overall (N=186)
SOFA			
Mean (SD)	4.26 (3.78)	6.94 (3.51)	4.52 (3.83)
Median [Min, Max]	3.00 [0, 13.0]	8.00 [1.00, 12.0]	3.00 [0, 13.0]
SAPS 3			
Mean (SD)	48.8 (18.2)	60.2 (14.6)	49.9 (18.1)
Median [Min, Max]	44.0 [18.0, 88.0]	59.5 [40.0, 82.0]	46.0 [18.0, 88.0]
CHARLSON			
Mean (SD)	2.96 (2.04)	3.94 (2.29)	3.06 (2.08)
Median [Min, Max]	3.00 [0, 10.0]	4.00 [1.00, 8.00]	3.00 [0, 10.0]
WELLS			
Mean (SD)	0.0774 (0.289)	3.00 (0.767)	0.360 (0.938)
Median [Min, Max]	0 [0, 2.00]	3.00 [2.00, 4.00]	0 [0, 4.00]
SIC			
Mean (SD)	1.73 (0.887)	2.56 (0.922)	1.81 (0.921)
Median [Min, Max]	2.00 [0, 4.00]	2.00 [1.00, 4.00]	2.00 [0, 4.00]

Max=Maximum; Min=Minimum; SAPS3=Simplified Acute Physiology Score 3; SD=Standard Deviation; SIC=Sepsis-Induced Coagulopathy; SOFA=Sequential Organ Failure Assessment

Table 6: Wells score diagnostic performance in DVT among COVID-19 patients.

Wells Score	D	ND	TP	FN	FP	TN	Sensitivity	Se.inf.cl	Se.sup.cl	Specificity	Sp.inf.cl	Sp.sup.c
0	0	156	18	0	168	1	1.000	0.824	1.000	0.006	0.001	0.033
1	0	11	18	0	12	156	1.000	0.824	1.000	0.929	0.879	0.959
2	5	1	18	0	1	167	1.000	0.824	1.000	0.994	0.967	0.999
3	8	0	13	5	0	168	0.722	0.491	0.875	1.000	0.978	1.000
4	5	0	5	13	0	168	0.278	0.125	0.509	1.000	0.978	1.000

cl=95% confidence limit; D=With Deep Vein Thrombosis; FN=False Negative; FP=False Positive; ND=Without Deep Vein Thrombosis; Se=Sensitivity; Sp=Specificity; TN=True Negative; TP=True Positive

Table 7: Intra hospital outcomes by deep venous thrombosis diagnosis.

	No (N=168)	Yes (N=18)	Overall (N=186)
Length of Stay (days)			
Mean (SD)	16.6 (13.8)	19.8 (16.4)	16.9 (14.0)
Median [Min, Max]	13.0 [2.00, 87.0]	15.0 [3.00, 73.0]	13.0 [2.00, 87.0]
Death			
No	111 (66.1%)	4 (22.2%)	115 (61.8%)
Yes	57 (33.9%)	14 (77.8%)	71 (38.2%)
Ventilatory Support			
No Oxygen Support	17 (10.1%)	1 (5.6%)	18 (9.7%)
Inhalatory O2	72 (42.9%)	6 (33.3%)	78 (41.9%)
Facial mask O2	47 (28.0%)	3 (16.7%)	50 (26.9%)
NIV	4 (2.4%)	1 (5.6%)	5 (2.7%)
Mechanical Support	28 (16.7%)	7 (38.9%)	35 (18.8%)
Nasal Catheter (L/min)			
Mean (SD)	5.89 (11.7)	4.75 (3.10)	5.81 (11.3)
Median [Min, Max]	4.50 [2.00, 89.0]	4.00 [2.00, 9.00]	4.50 [2.00, 89.0]
Missing	114 (67.9%)	14 (77.8%)	128 (68.8%)
Oxygen Mask (L/min)			
Mean (SD)	9.39 (3.94)	NA (NA)	9.39 (3.94)
Median [Min, Max]	10.0 [3.00, 15.0]	NA [NA, NA]	10.0 [3.00, 15.0]
Missing	130 (77.4%)	18 (100%)	148 (79.6%)
Norepinephrine			
No	141 (83.9%)	12 (66.7%)	153 (82.3%)
Yes	27 (16.1%)	6 (33.3%)	33 (17.7%)
Vasopressin			
No	157 (93.5%)	16 (88.9%)	173 (93.0%)
Yes	11 (6.5%)	2 (11.1%)	13 (7.0%)

Table 7: Intra hospital outcomes by deep venous thrombosis diagnosis.

	No (N=168)	Yes (N=18)	Overall (N=186)
Dobutamine			
No	162 (96.4%)	18 (100%)	180 (96.8%)
Yes	6 (3.6%)	0 (0%)	6 (3.2%)
Nitroglycerin			
No	168 (100%)	18 (100%)	186 (100%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nitroprusside			
No	160 (95.2%)	18 (100%)	178 (95.7%)
Yes	8 (4.8%)	0 (0%)	8 (4.3%)
Hemodialysis			
No	148 (88.1%)	14 (77.8%)	162 (87.1%)
Yes	20 (11.9%)	4 (22.2%)	24 (12.9%)
Max=Maximum; Min=Minimum; SD=Standard Deviation			

Table 8: Cox proportional hazards model coefficients and hazard ratios of DVT for the outcome of mechanical ventilation adjusted for SAPS 3 among COVID-19 patients.

Variables	Effect	S.E.	Lower 0.95	Upper 0.95
SAPS 3	1.494	0.227	1.050	1.938
Hazard Ratio	4.455		2.857	6.945
TVP - Yes:No	0.875	0.396	0.099	1.651
Hazard Ratio	2.399		1.104	5.214

Lower = confidence limit; Upper = confidence limit; S.E. = standard error;
R2:0.270

Figure 1: Survival plots with the need for mechanical ventilation as outcome, for presence or absence of DVT adjusted by different values of SAPS3 score.

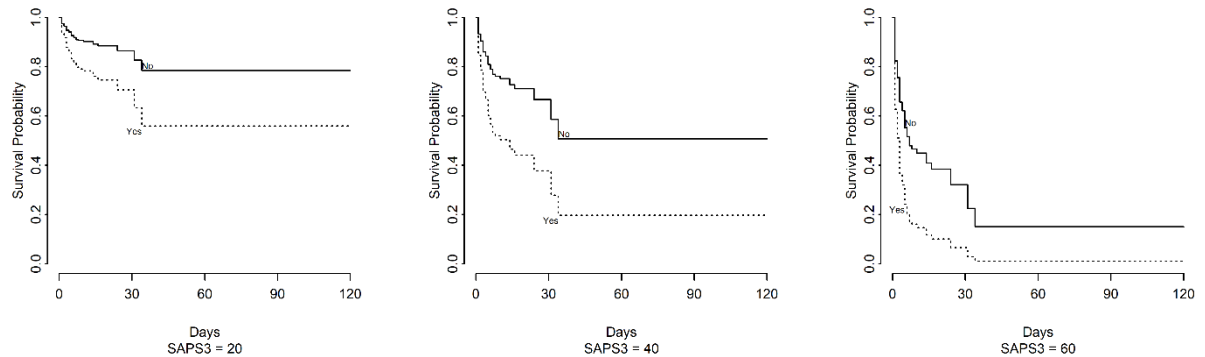
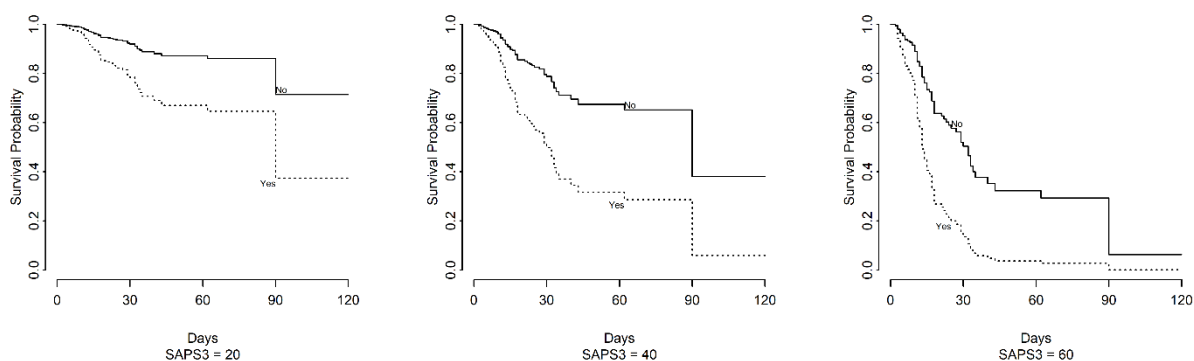


Table 9: Cox proportional hazards model coefficients and hazard ratios of DVT for death adjusted for SAPS 3 among COVID-19 patients.

Variables	Effect	S.E.	Lower 0.95	Upper 0.95
SAPS 3	1.530	0.243	1.053	2.007
Hazard Ratio	4.619		2.867	7.441
Deep Vein Thrombosis - Yes:No	1.073	0.300	0.484	1.661
Hazard Ratio	2.923		1.622	5.266

Lower = confidence limit; Upper = confidence limit; S.E. = standard error; R2:0.262

Figure 2: Survival plots with ICU mortality as outcome, for presence or absence of DVT adjusted by different values of SAPS3 score.



6. ASPECTOS ÉTICOS:

Este é um sub-estudo da Rede Colaborativa para Geração de Evidência Científica em COVID-19 para o Sistema Único de Saúde no Brasil - RECOVER SUS-BRASIL, que foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INI/Fiocruz, sendo conduzido de acordo com este protocolo e de Boas Práticas Clínicas (GCP); aprovado sob o número CAEE 32449420.4.1001.5262 (anexo 1).

Os participantes da pesquisa não foram expostos a nenhum risco ou procedimento além dos já previstos na rotina de assistência da unidade.

Os pesquisadores envolvidos no presente trabalho se comprometeram a manter a confidencialidade e o anonimato dos participantes, assim como a privacidade dos dados obtidos. Os participantes ou seus representantes legais foram informados dos objetivos e procedimentos, potenciais riscos e benefícios deste estudo devendo expressar sua concordância por escrito após a compreensão do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

7. RESULTADOS ADICIONAIS

As estimativas de desempenho para os escores de gravidade (Charlson, SIC, SOFA e SAPS) para diagnosticar TVP mostraram um balanço entre a sensibilidade e

a especificidade muito aquém do desejado. Em geral, quando a sensibilidade é acima dos 80% a especificidade é abaixo dos 50% e vice-versa. A área sob a curva ROC desses escores para essa finalidade é sempre abaixo de 65%. (Tabela 1 a Tabela 4).

Table 1: Charlson score diagnostic performance in DVT among COVID-19 patients.

Charlson Score	D	ND	TP	FN	FP	TN	Sensitivity	Se.inf.cl	Se.sup.cl	Specificity	Sp.inf.cl	Sp.sup.cl
0	0	24	18	0	168	1	1.000	0.824	1.000	0.006	0.001	0.033
1	3	17	18	0	144	24	1.000	0.824	1.000	0.143	0.098	0.204
2	2	38	15	3	127	41	0.833	0.608	0.942	0.244	0.185	0.314
3	3	24	13	5	89	79	0.722	0.491	0.875	0.470	0.396	0.546
4	4	21	10	8	65	103	0.556	0.337	0.754	0.613	0.538	0.683
5	3	23	6	12	44	124	0.333	0.163	0.563	0.738	0.667	0.799
6	0	18	3	15	21	147	0.167	0.058	0.392	0.875	0.816	0.917
8	3	2	3	15	3	165	0.167	0.058	0.392	0.982	0.949	0.994
10	0	1	0	18	1	167	0.000	0.000	0.176	0.994	0.967	0.999

cl=95% confidence limit; D=With Deep Vein Thrombosis; FN=False Negative; FP=False Positive; ND=Without Deep Vein Thrombosis; Se=Sensitivity; Sp=Specificity; TN=True Negative; TP=True Positive

Table 2: SIC score diagnostic performance in DVT among COVID-19 patients.

SIC Score	D	ND	TP	FN	FP	TN	Sensitivity	Se.inf.cl	Se.sup.cl	Specificity	Sp.inf.cl	Sp.sup.cl
0	0	23	18	0	168	1	1.000	0.824	1.000	0.006	0.001	0.033
1	1	24	18	0	145	23	1.000	0.824	1.000	0.137	0.093	0.197
2	1 0	99	17	1	121	47	0.944	0.742	0.990	0.280	0.217	0.352
3	3	20	7	11	22	146	0.389	0.203	0.614	0.869	0.810	0.912
4	4	2	4	14	2	166	0.222	0.090	0.452	0.988	0.958	0.997

cl=95% confidence limit; D=With Deep Vein Thrombosis; FN=False Negative; FP=False Positive; ND=Without Deep Vein Thrombosis; Se=Sensitivity; Sp=Specificity; TN=True Negative; TP=True Positive

Table 3: SOFA score diagnostic performance in DVT among COVID-19 patients

SOFA Score	D	ND	TP	FN	FP	TN	Sensitivity	Se.inf.ci	Se.sup.ci	Specificity	Sp.inf.ci	Sp.sup.ci
0	0	23	18	0	168	1	1.000	0.824	1.000	0.006	0.001	0.033
1	1	25	18	0	145	23	1.000	0.824	1.000	0.137	0.093	0.197
2	3	32	17	1	120	48	0.944	0.742	0.990	0.286	0.223	0.358
3	0	18	14	4	88	80	0.778	0.548	0.910	0.476	0.402	0.551
4	1	9	14	4	70	98	0.778	0.548	0.910	0.583	0.508	0.655
5	1	5	13	5	61	107	0.722	0.491	0.875	0.637	0.562	0.706
6	1	6	12	6	56	112	0.667	0.437	0.837	0.667	0.592	0.734
7	1	4	11	7	50	118	0.611	0.386	0.797	0.702	0.629	0.766
8	3	9	10	8	46	122	0.556	0.337	0.754	0.726	0.654	0.788
9	1	17	7	11	37	131	0.389	0.203	0.614	0.780	0.711	0.836
10	4	8	6	12	20	148	0.333	0.163	0.563	0.881	0.823	0.922
11	1	3	2	16	12	156	0.111	0.031	0.328	0.929	0.879	0.959
12	1	8	1	17	9	159	0.056	0.010	0.258	0.946	0.901	0.972
13	0	1	0	18	1	167	0.000	0.000	0.176	0.994	0.967	0.999

ci=95% confidence limit; D=With Deep Vein Thrombosis; FN=False Negative; FP=False Positive; ND=Without Deep Vein Thrombosis; Se=Sensitivity; Sp=Specificity; TN=True Negative; TP=True Positive

Table 4: SAPS3 score diagnostic performance in DVT among COVID-19 patients.

SAPS3	D	ND	TP	FN	FP	TN	Sensitivity	Se.inf.cl	Se.sup.cl	Specificity	Sp.inf.cl	Sp.sup.cl
18	0	3	18	0	168	1	1.000	0.824	1.000	0.006	0.001	0.033
20	0	1	18	0	165	3	1.000	0.824	1.000	0.018	0.006	0.051
21	0	3	18	0	164	4	1.000	0.824	1.000	0.024	0.009	0.060
22	0	1	18	0	161	7	1.000	0.824	1.000	0.042	0.020	0.083
23	0	4	18	0	160	8	1.000	0.824	1.000	0.048	0.024	0.091
24	0	5	18	0	156	12	1.000	0.824	1.000	0.071	0.041	0.121
26	0	3	18	0	151	17	1.000	0.824	1.000	0.101	0.064	0.156
28	0	2	18	0	148	20	1.000	0.824	1.000	0.119	0.078	0.177
31	0	1	18	0	146	22	1.000	0.824	1.000	0.131	0.088	0.190
32	0	4	18	0	145	23	1.000	0.824	1.000	0.137	0.093	0.197
33	0	7	18	0	141	27	1.000	0.824	1.000	0.161	0.113	0.224
34	0	6	18	0	134	34	1.000	0.824	1.000	0.202	0.149	0.269
35	0	2	18	0	128	40	1.000	0.824	1.000	0.238	0.180	0.308
36	0	9	18	0	126	42	1.000	0.824	1.000	0.250	0.191	0.321
37	0	1	18	0	117	51	1.000	0.824	1.000	0.304	0.239	0.377
38	0	10	18	0	116	52	1.000	0.824	1.000	0.310	0.245	0.383
39	0	1	18	0	106	62	1.000	0.824	1.000	0.369	0.300	0.444
40	1	1	18	0	105	63	1.000	0.824	1.000	0.375	0.305	0.450
41	0	5	17	1	104	64	0.944	0.742	0.990	0.381	0.311	0.456
42	1	3	17	1	99	69	0.944	0.742	0.990	0.411	0.339	0.486

42	1	3	17	1	99	69	0.944	0.742	0.990	0.411	0.339	0.486
43	1	5	16	2	96	72	0.889	0.672	0.969	0.429	0.356	0.504
44	1	8	15	3	91	77	0.833	0.608	0.942	0.458	0.385	0.534
45	1	2	14	4	83	85	0.778	0.548	0.910	0.506	0.431	0.581
46	1	3	13	5	81	87	0.722	0.491	0.875	0.518	0.443	0.592
47	0	2	12	6	78	90	0.667	0.437	0.837	0.536	0.460	0.609
48	0	7	12	6	76	92	0.667	0.437	0.837	0.548	0.472	0.621
49	0	2	12	6	69	99	0.667	0.437	0.837	0.589	0.514	0.661
50	0	1	12	6	67	101	0.667	0.437	0.837	0.601	0.526	0.672
52	0	1	12	6	66	102	0.667	0.437	0.837	0.607	0.532	0.678
53	0	2	12	6	65	103	0.667	0.437	0.837	0.613	0.538	0.683
54	0	3	12	6	63	105	0.667	0.437	0.837	0.625	0.550	0.695
55	0	1	12	6	60	108	0.667	0.437	0.837	0.643	0.568	0.711
56	1	7	12	6	59	109	0.667	0.437	0.837	0.649	0.574	0.717
57	2	0	11	7	52	116	0.611	0.386	0.797	0.690	0.617	0.755
58	0	3	9	9	52	116	0.500	0.290	0.710	0.690	0.617	0.755
59	0	1	9	9	49	119	0.500	0.290	0.710	0.708	0.636	0.772
62	2	2	9	9	48	120	0.500	0.290	0.710	0.714	0.642	0.777
63	0	3	7	11	46	122	0.389	0.203	0.614	0.726	0.654	0.788
64	0	2	7	11	43	125	0.389	0.203	0.614	0.744	0.673	0.804
65	0	4	7	11	41	127	0.389	0.203	0.614	0.756	0.686	0.815
66	1	2	7	11	37	131	0.389	0.203	0.614	0.780	0.711	0.836
67	0	2	6	12	35	133	0.333	0.163	0.563	0.792	0.724	0.846
68	1	3	6	12	33	135	0.333	0.163	0.563	0.804	0.737	0.857
69	0	1	5	13	30	138	0.278	0.125	0.509	0.821	0.757	0.872
71	0	1	5	13	29	139	0.278	0.125	0.509	0.827	0.763	0.877
72	0	1	5	13	28	140	0.278	0.125	0.509	0.833	0.770	0.882
73	0	4	5	13	27	141	0.278	0.125	0.509	0.839	0.776	0.887
74	0	3	5	13	23	145	0.278	0.125	0.509	0.863	0.803	0.907
75	0	1	5	13	20	148	0.278	0.125	0.509	0.881	0.823	0.922
76	0	4	5	13	19	149	0.278	0.125	0.509	0.887	0.830	0.926
78	3	3	5	13	15	153	0.278	0.125	0.509	0.911	0.858	0.945
79	1	0	2	16	12	156	0.111	0.031	0.328	0.929	0.879	0.959

80	0	2	1	17	12	156	0.056	0.010	0.258	0.929	0.879	0.959
81	0	1	1	17	10	158	0.056	0.010	0.258	0.940	0.894	0.967
82	1	6	1	17	9	159	0.056	0.010	0.258	0.946	0.901	0.972
83	0	1	0	18	3	165	0.000	0.000	0.176	0.982	0.949	0.994
88	0	2	0	18	2	166	0.000	0.000	0.176	0.988	0.958	0.997

cl=95% confidence limit; D=With Deep Vein Thrombosis; FN=False Negative; FP=False Positive; ND=Without Deep Vein Thrombosis; Se=Sensitivity; Sp=Specificity; TN=True Negative; TP=True Positive

Para o prognóstico hospitalar, considerando os modelos lineares tendo como desfecho o tempo de permanência e o tempo de ventilação mecânica, o diagnóstico de TVP não apresentou efeito preditor. O escore SAPS 3 apresentou pequeno efeito em ambos os casos. Adicionalmente, mesmo removendo o ajuste pelo SPAS 3, a presença de TVP não modifica a interpretação inicial. (Tabela 5 e Tabela 6).

Table 5: Least square linear model DVT and SAPS 3 coefficients predicting log length of stay among COVID-19 patients.

Variables	Effect	S.E.	Lower 0.95	Upper 0.95
SAPS 3	0.312	0.081	0.153	0.471
TVP - Yes:No	0.059	0.170	-0.276	0.395

Lower = confidence limit; Upper = confidence limit; S.E. = standard error; R2 adjusted: 0.071

Table 6: Least square linear model DVT and SAPS 3 coefficients predicting log length of mechanical ventilation among COVID-19 patients

Variables	Effect	S.E.	Lower 0.95	Upper 0.95
SAPS 3	0.346	0.133	0.083	0.610
TVP - Yes:No	-0.445	0.231	-0.904	0.015

Lower = confidence limit; Upper = confidence limit; S.E. = standard error; R2 adjusted: 0.075

8. DISCUSSÃO ADICIONAL

Nenhum dos escores de comorbidade ou de gravidade (Charlson, SIC escore, SOFA, SAPS3) foram capazes de prever TVP. Adicionalmente TVP não foi capaz de prever tempo de permanência hospitalar ou tempo de ventilação mecânica.

Historicamente o número de comorbidades e o grau de comprometimento do estado de saúde são úteis para estabelecer o prognóstico, desta forma o escore de comorbidade de Charlson, desenvolvido para estimar a mortalidade em 10 anos, vem sendo validado para doenças específicas (BAHLIS; DIOGO; FUCHS, 2021). Cientes de que 20% a 50% dos pacientes com COVID-19 possuem algum tipo de comorbidade e ainda, que essas condições podem ser prejudiciais aos pacientes que se encontram com a doença (FEITOZA et al., 2020, p. 19), alguns estudos foram desenvolvidos em terapia intensiva. Dentre eles, Sosa (2021) (SOSA et al., 2021) avaliou o desempenho da ultrassonografia pulmonar para determinar a evolução em curto prazo de pacientes com COVID-19 internados em UTI e identificou o escore de comorbidade de Charlson como preditor independente de mortalidade, quando ajustado por idade, após 10 dias de internação em UTI. Contudo, os achados de Peruzzo (2022), que avaliou a sua capacidade preditiva para mortalidade em receptores de transplante renal com COVID-19, corroboraram nossos achados, não encontrando pontuação elevada no escore de comorbidade de Charlson.

Os critérios estabelecidos no SIC escore já foram utilizados para orientar a terapia anticoagulante e prever mortalidade no início da pandemia (ZHENG et al., 2021). O escore SIC vem sendo estudado com outros critérios de gravidade em associação a gravidade da doença COVID-19, mortalidade intra-hospitalar e risco de embolismo pulmonar, assim como o tromboembolismo venoso vem sendo associado a piores resultados na evolução clínica do COVID-19 (KAPOOR et al., 2021).

O escore SIC escore para pacientes COVID-19 do nosso estudo não se mostrou capaz de prever TVP, todavia, o SIC escore dos pacientes acompanhados em nosso estudo foi em média inferior a 4.0 e Zheng (2021) (ZHENG et al., 2021) apontou que pacientes com COVID-19 e SIC >4 tem maior chance de morte que os com SIC <4. Kapoor (2021) (KAPOOR et al., 2021) encontrou sensibilidade 67% na pontuação SIC \geq 2 como pontos de corte para predizendo embolismo pulmonar, o que possivelmente justifica não termos identificado relação, visto que este foi o valor da

mediana em nosso estudo (participantes com TVP 2.00 [1.00, 4.00] e participantes sem TVP 2.00 [0, 4.00]).

O SIC score é comumente utilizado quando se considera a possibilidade de coagulopatia induzida por sepse, a partir dos valores de pontuação da Avaliação Sequencial de Falha de Órgãos (SOFA) juntamente com os parâmetros de coagulopatia [International Normalized Ratio (INR) e contagem de plaquetas (KAPOOR et al., 2021)].

O score SOFA tem sido usado para prever os resultados clínicos de pacientes com falência de múltiplos órgãos que requerem cuidados intensivos e tanto o SOFA, quanto APACHE II e SAPS3 já foram validadas para prever a mortalidade em pacientes gravemente enfermos, no entanto, os dados da aplicabilidade e validação do score SOFA em pacientes críticos com COVID-19 ainda é limitada (MARTINEZ et al., 2020; YANG et al., 2021, p. 19).

Um dos poucos estudos na área salienta que o aumento no score SOFA nas primeiras 48 horas após a admissão entre os pacientes gravemente com COVID-19 está associado a maior chance de morte (MARTINEZ et al., 2020). Em nosso estudo fizemos ainda modelagem estatística do score de SOFA que não se mostrou adequado de forma isolada para predição de TVP; o que é corroborado pelo estudo de Koleilat (2021) (KOLEILAT et al., 2021) em seu estudo de caracterização dos pacientes com TVP identificada após admissão por COVID-19; e contradizer o estudo de Chein (2021) (CHEN et al., 2021) que relacionou a presença de hipoalbuminemia, score SOFA mais alto e dímero D elevado com elevação de risco independentes de TVP.

A modelagem estatística do SAPS3 score para pacientes COVID-19 em nossa amostra populacional também não se mostrou capaz de prever TVP, permanência hospitalar ou necessidade de ventilação mecânica; corroborando os achados de Peruzzo (2022) (PERUZZO et al., 2022) que não encontrou diferença entre o SAPS 3 dos pacientes que foram a óbito e os demais, e de Bachler (2021) (BACHLER et al., 2021) que não encontrou diferença entre o SAPS3 pacientes COVID-19 com alteração ou não na função de coagulação. Apontando para a importância da discussão do tema, uma vez que a trombose na COVID-19 grave tem sido discutida como provavelmente relacionável à gravidade da doença crítica com disfunções de múltiplos órgãos (PELLEGRINI et al., 2021).

8. CONCLUSÃO

Percebeu-se que embora nossa incidência de TVP não tenha sido tão alta quanto em outros estudos, a evidência da presença de TVP aumenta a gravidade da infecção por COVID-19, aumentando a necessidade de ventilação mecânica e mortalidade. Ele levanta a importância do diagnóstico precoce da TVP e traz evidências de que é possível diagnosticar com precisão a TVP com escore de Wells mesmo em pacientes graves com COVID-19.

9. REFERENCIAS:

ANDRADE, V. H. O. Análise in silico da interação entre proteínas spike de novas variantes de SARS-CoV-2 e isoformas da enzima conversora de angiotensina 2. 28 mar. 2022.

BACHLER, M. et al. Impaired fibrinolysis in critically ill COVID-19 patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 126, n. 3, p. 590–598, 1 mar. 2021.

BAHLIS, L. F.; DIOGO, L. P.; FUCHS, S. C. Índice de Comorbidade de Charlson e outros preditores de mortalidade hospitalar em adultos com pneumonia adquirida na comunidade. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, 24 fev. 2021.

BASTOS, G. A. N. et al. Características clínicas e preditores de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 hospitalizados no sul do país. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n. 4, p. 487–492, 1 jan. 2010.

BASTOS, G. A. N. et al. Características clínicas e preditores de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 hospitalizados no sul do país. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, p. 487–492, 27 nov. 2020.

BERLIN, D. A.; GULICK, R. M.; MARTINEZ, F. J. Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, p. NEJMcp2009575, 15 maio 2020.

BULUT, C.; KATO, Y. Epidemiology of COVID-19. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, n. 9, p. 563–570, 1 jan. 2020.

CHEN, S. et al. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 51, n. 1, p. 33–39, 1 jan. 2021.

CHOWDHURY, S. D.; OOMMEN, A. M. Epidemiology of COVID-19. **Journal of Digestive Endoscopy**, v. 11, n. 1, p. 3–7, mar. 2020.

COUTINHO, J. M.; ZUURBIER, S. M.; STAM, J. Declining Mortality in Cerebral Venous Thrombosis. **Stroke**, v. 45, n. 5, p. 1338–1341, maio 2014.

CUNHA, M. J. S. et al. Incidence, diagnosis, treatment methods, and outcomes of clinically suspected venous thromboembolic disease in patients with COVID-19 in a quaternary hospital in Brazil. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 20, 11 jun. 2021.

DE ALMEIDA, J. O. et al. COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. **Rev. Virtual Quim. ISSN**, v. 12, n. 6, p. 1464–1497, 2020.

Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. **N Engl J Med**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020.

FEITOZA, T. M. O. et al. COMORBIDADES E COVID-19. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 8, n. 3, p. 711–723, 31 out. 2020.

GARCIA, L. P. Uso de máscara facial para limitar a transmissão da COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 22 abr. 2020.

GODOY, J. M. P. DE et al. Mortality and Change in the Prevalence of Deep Vein Thrombosis Associated With SARS-CoV-2 P.1 Variant. **Cureus**, v. 14, n. 7, 8 jul. 2022.

HANFF, T. C. et al. Thrombosis in COVID-19. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 12, p. 1578–1589, 2020.

HASAN, Z. T.; ATRAKJI, DR. M. Q. Y. M. A. A.; MEHUAIDEN, DR. A. K. The Effect of Melatonin on Thrombosis, Sepsis and Mortality Rate in COVID-19 Patients. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 114, p. 79–84, 1 jan. 2022.

HUANG, C.-W. et al. Characteristics of patients discharged and readmitted after COVID-19 hospitalisation within a large integrated health system in the United States. **Infectious Diseases (London, England)**, v. 53, n. 10, p. 800–804, out. 2021.

JASINOWODOLINSKI, D.; MARINS FILISBINO, M.; GUEDES BALDI, B. COVID-19 pneumonia: a risk factor for pulmonary thromboembolism? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 4, p. e20200168–e20200168, 2020.

KAPOOR, M. et al. **A Retrospective analysis of DIC score and SIC score in prediction of COVID-19 severity.** medRxiv, , 2 jul. 2021. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.26.21259369v1>>. Acesso em: 22 nov. 2022

KOLEILAT, I. et al. Clinical characteristics of acute lower extremity deep venous thrombosis diagnosed by duplex in patients hospitalized for coronavirus disease 2019. **Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, v. 9, n. 1, p. 36–46, 1 jan. 2021.

LEVI, M.; HUNT, B. J. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19: An illustrated review. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 4, n. 5, p. 744–751, 2020.

LI, B. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. **Clinical Research in Cardiology**, 11 mar. 2020.

LI, J. et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 3, p. 1449–1458, mar. 2021.

LIAO, S.-C. et al. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 464, 27 jul. 2020.

LIGIA, A. et al. **Vacinação contra a covid-19 em Mato Grosso: primeiros resultados**. [s.l: s.n.].

LONGCHAMP, G. et al. Proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Journal**, v. 19, n. 1, p. 15, 9 mar. 2021.

MARTINEZ, A. C. et al. VALIDATION OF SOFA SCORE IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH COVID-19. **CHEST**, v. 158, n. 4, p. A613, 1 out. 2020.

MEDEIROS, E. A. S. A luta dos profissionais de saúde no enfrentamento da COVID-19. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 33, 11 maio 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico Nº 46 - Boletim COE Coronavírus — Português (Brasil)**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_46-final.pdf/view>. Acesso em: 4 nov. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico Nº 133 - Boletim COE Coronavírus — Português (Brasil)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-133-boletim-coe-coronavirus/view>>. Acesso em: 12 out. 2022a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico Nº 137- Boletim COE Coronavírus — Português (Brasil)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-137-boletim-coe-coronavirus/view>>. Acesso em: 17 nov. 2022b.

NÆSS, I. A. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 4, p. 692–699, 2007.

PELLEGRINI, J. A. S. et al. Incidence of venous thromboembolism among patients with severe COVID-19 requiring mechanical ventilation compared to other causes of respiratory failure: a prospective cohort study. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 52, n. 2, p. 482–492, 1 ago. 2021.

PERAZZO, H. et al. In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 11, p. 100244, 1 jul. 2022.

PEREIRA DE GODOY, J. M. et al. Increased prevalence of deep vein thrombosis and mortality in patients with Covid-19 at a referral center in Brazil. **Phlebology**, v. 37, n. 1, p. 21–25, 1 fev. 2022.

PERUZZO, M. B. et al. Capacidade preditiva de escores de gravidade e desfechos para mortalidade em receptores de transplante renal com COVID-2019 admitidos em unidade de terapia intensiva: resultados de um estudo de coorte brasileiro de um único centro. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, p. 383–394, 9 fev. 2022.

PROJETO DIRETRIZES SBACV - SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR. **TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**. , 2015.

RAFAEL, R. DE M. R. et al. Epidemiologia, políticas públicas e pandemia de Covid-19: o que esperar no Brasil? [Epidemiology, public policies and Covid-19 pandemics in Brazil: what can we expect?] [Epidemiologia, políticas públicas y la pandemia de Covid-19 en Brasil: que podemos esperar?]. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 28, n. 0, p. 49570, 2 abr. 2020.

RIZZATTI, E.; FRANCO, R. TRATAMENTO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 34, p. 269–275, 2020.

SANTOLIVADO, A. et al. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 9, p. 2358–2363, set. 2020.

SCHUCHMANN, A. Z. et al. Isolamento social vertical X Isolamento social horizontal: os dilemas sanitários e sociais no enfrentamento da pandemia de COVID-19 / Vertical social isolation X Horizontal social isolation: health and social dilemmas in coping with the COVID-19 pandemic. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 3556–3576, 24 abr. 2020.

SOSA, F. A. et al. Ultrassonografia pulmonar como preditor de mortalidade em pacientes com COVID-19. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, 3 set. 2021.

The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, 2020.

YANG, Z. et al. The prognostic value of the SOFA score in patients with COVID-19. **Medicine**, v. 100, n. 32, p. e26900, 13 ago. 2021.

ZHENG, R. et al. COVID-19-associated coagulopathy: thromboembolism prophylaxis and poor prognosis in ICU. **Experimental Hematology & Oncology**, v. 10, n. 1, p. 6, 1 fev. 2021.

ANEXO

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

— DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: Rede Colaborativa para Geração de Evidência Científica em COVID-19 para o Sistema Único de Saúde no Brasil - RECOVER SUS-BRASIL
Pesquisador Responsável: Beatriz Grinsztejn
Contato Público: Beatriz Grinsztejn
Condições de saúde ou problemas estudados: COVID-19
obesidade
diabetes
hipertensão
Descritores CID - Gerais: Infecção por coronavírus, não especificada
Descritores CID - Específicos: Infecção por coronavírus, não especificada
Descritores CID - da Intervenção:
Data de Aprovação Ética do CEPICONEP: 09/07/2022



— DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ
Cidade: RIO DE JANEIRO

— DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5262 - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI / FIOCRUZ
Endereço: Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva
Telefone: (21)33865-9585
E-mail: cep@ini.fiocruz.br

— CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

— CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

[Voltar](#)