

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIEGO ROBERTO BORGES GOMES DA SILVA

DISFUNÇÕES HEMATOLÓGICAS: TROMBOSE VENOSA PROFUNDA NA SINDROME
INFECCIOSA CAUSADA PELA COVID-19.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIEGO ROBERTO BORGES GOMES DA SILVA

DISFUNÇÕES HEMATOLÓGICAS: TROMBOSE VENOSA PROFUNDA NA SINDROME
INFECCIOSA CAUSADA PELA COVID-19.

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dr. Livia Cristina Lira de Sa
Barreto

Brasília
2023

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO MESTRADO

Presidente

Livia Cristina Lira De Sa Barreto
(1750177)

Externa ao programa

Casandra Genoveva Rosales Martins Ponce De Leon
(1792478)

Externa ao programa

Daniela Castilho Orsi
(1697332)

Externa à instituição

Talita Faraj Faria

Data: 30/01/2023

hora: 08:00

local: Plataforma Microsoft Teams

Brasília

2023

Dedico este trabalho ao Deus Eterno Protetor, e aos meus pais que me ensinaram a viver com dignidade, honestidade e humildade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, eterno protetor que nunca vemos ou ouvimos, mas podemos sentir ao nosso lado. Por ter me concebido força e sabedoria nos momentos dolorosos e cansativos, que com sua mão estendida guiou-me perante todos os obstáculos. Obrigado, Senhor, pelo auxílio com fé e esperança diante dos espinhos que surgiram no caminho.

A orientadora Profa. Dra. Lívia Cristina Lira de Sa Barreto, pela compreensão, inspiração, motivação e aperfeiçoamento nas condições de estudante, pela valorização e reconhecimento da minha capacidade. Agradeço pela atenção, dedicação e ensinamentos na Universidade, e principalmente pela oportunidade de crescimento na carreira profissional.

Aos amigos, Helói Avelino da Silveira e Rafael Siqueira, que impulsionaram e contribuíram para que o estudo fosse realizado, sempre com paciência e dedicação para solucionar todos os problemas. Sinto-me privilegiado por ter encontrado pessoas raras e valiosas como vocês.

A família, pelo entusiasmo, carinho, e valores, que me transformaram em uma pessoa responsável, abrindo a porta do futuro e iluminando meu caminho através do estudo. Agradeço pelo sacrifício dos seus sonhos a favor dos meus, e pelo companheirismo na busca de conquistas que pareciam inatingíveis.

O vocabulário me parece limitado e impossibilita de forma verbal para expressar minha gratidão a todos que contribuíram para a conclusão do mestrado no PPGCS, sendo assim, agradeço imensamente a Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília, pela oportunidade e por todo o conhecimento adquirido.

Sintam-se alcançados pelo gesto de gratidão. Obrigado!

“Faça o teu melhor, na condição que você tem, enquanto você não tem condições melhores, para fazer melhor ainda.”

Mario Sergio Cortella

RESUMO

Introdução: A doença do novo coronavírus (COVID-19) foi responsável pelo aumento no número de casos de pacientes hospitalizados em estado de hipercoagulabilidade e outras alterações hematológicas, tendo como destaque a incidência da trombose venosa profunda (TVP), principalmente na unidade de terapia intensiva (UTI). **Objetivo:** apresentar uma análise do processo infeccioso e incidência da Trombose Venosa Profunda nos pacientes diagnosticados com COVID-19, além de promover critérios para identificação precoce e detecção de riscos para formação de coágulos. **Metodologia:** trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, realizado através da análise dos prontuários eletrônicos de pacientes diagnosticados com COVID-19 no período entre fevereiro a maio de 2021. Foi realizada análise descritiva, teste U de Mann-Whitney, teste exato de Fischer, e análise multivariada para avaliar as variáveis associadas a TVP. **Resultados:** foram avaliados 26 pacientes, a idade média foi de 54 anos (47,0 - 63,0), a prevalência foi do sexo masculino com 69,2%, e a TVP esteve presente em 62% dos pacientes avaliados. Dos pacientes identificados com TVP, 62,5% tiveram trombocitopenia, 37,5% desenvolveram lesão renal aguda com necessidade de hemodiálise, e 31,3% evoluíram a óbito. **Conclusão:** A trombocitopenia foi correlacionada com a progressão da COVID-19 e desenvolvimento da TVP. A necessidade de ventilação mecânica, a utilização de dispositivo arterial e venoso, o período de internação, e o desenvolvimento da lesão renal aguda com necessidade de hemodiálise, demonstraram o impacto que a TVP pode causar nos pacientes hospitalizados.

Palavras-chave: COVID-19; Lesão Renal Aguda; Trombose Venosa Profunda; Trombocitopenia.

ABSTRACT

Introduction: The new coronavirus disease (COVID-19) was responsible for the increase in the number of cases of hospitalized patients in a state of hypercoagulability and other hematological disorders, with emphasis on the incidence of deep vein thrombosis (DVT), mainly in the intensive care unit (UTI). **Objective:** to present an analysis of the infectious process and incidence of Deep Vein Thrombosis in patients treated with COVID-19, in addition to promoting criteria for early identification and detection of risks for clot formation. **Methodology:** this is an observational, retrospective study, carried out through the analysis of electronic medical records of patients diagnosed with COVID-19 in the period between February and May 2021. Descriptive analysis, Mann-Whitney U test, Fisher exact test, and multivariate analysis to assess variables associated with DVT. **Results:** A total of 26 patients were evaluated, the mean age was 54 years (47.0 - 63.0), the prevalence was male with 69.2% and DVT was present in 62% of the evaluated patients. Of the patients identified with DVT, 62.5% had thrombocytopenia, 37.5% developed acute kidney injury requiring hemodialysis, and 31.3% died. **Conclusion:** Thrombocytopenia has been correlated with the progression of COVID-19 and development of DVT. The need for mechanical ventilation, the use of arterial and venous devices, the length of stay, and the development of acute kidney injury requiring hemodialysis, the strain or the impact that DVT can cause in hospitalized patients.

Keywords: COVID-19; Acute kidney injury; Deep Vein thrombosis; Thrombocytopenia.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Representação de pacientes com COVID-19 relacionada a TVP.....	21
Gráfico 2 – Representação do gênero dos pacientes com COVID-19.....	21
Gráfico 3 – Representação de pacientes por faixa etária	22
Gráfico 4 – Alteração nos marcadores de inflamação e coagulação	23
Gráfico 5 – Prevalência da trombocitopenia	24
Gráfico 6 – Alteração da função renal	25
Gráfico 7 – Alteração da função hepática	25
Gráfico 8 – Prevalência e localização do trombo	26
Gráfico 9 – Óbito em pacientes com COVID-19 nos grupos avaliados	28
Gráfico 10 – Principais achados no grupo dos casos	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenho esquemático do estudo	19
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais comorbidades encontradas	22
Tabela 2 – Alterações hematológicas	23
Tabela 3 – Representação das complicações.....	27
Tabela 4 – Análise multivariada UTI	27
Tabela 5 – Principais antibióticos e antifúngicos administrados na UTI	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVCi – Acidente vascular cerebral isquêmico
CAAE – Certificado de apreciação de apreciação ética
CEP – Comitê de ética em pesquisa
COVID-19 - Coronavirus Disease 2019 (Inglês)
D – Dialisável
DM – Diabetes mellitus
DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica
HAS – Hipertensão arterial sistêmica
IL – Interleucina
IC – Intervalo de confiança
LGPD – Lei geral de proteção de dados
LRA – Lesão renal aguda
MD – Moderadamente dialisável
MV200, Sislu, Pro-Nav-Dasa, e Epimed. – Programas Eletrônicos da instituição hospitalar
ND – Não dialisável
OR – Odds Ratio (Inglês)
OMS - Organização Mundial da Saúde
PD – Pouco dialisável
PCR – Proteína C reativa
SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Inglês)
TAP – Tempo de atividade de protombina
TFG – Taxa de filtração glomerular
TTPA – Tempo de tromboplastina parcial ativa
TEP – Tromboembolismo Pulmonar
TC – Tomografia computadorizada
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRS – Terapia renal substitutiva
TVP – Trombose Venosa Profunda
UTI - Unidade de Tratamento Intensivo
USG - Ultrassonografia
VM – Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVOS.....	17
2.1. Objetivo Geral	17
2.2. Objetivos Específicos	17
3. MÉTODOS	17
3.1. Comitê de Ética	17
3.2. Delineamento do Estudo	18
3.3. Local de Realização	18
3.4. Amostra	18
3.5. Critério de Exclusão	19
3.6. Coleta de Dados	19
3.7. Análise Estatística	20
4. RESULTADOS.....	20
5. DISCUSSÃO	29
6. CONCLUSÃO	34
7. LIMITAÇÕES	35
8. REFERÊNCIAS.....	36
ANEXO A- Comprovante de Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa	39
ANEXO B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	40

1. INTRODUÇÃO

O Coronavírus, também conhecido como COVID-19 (SARS-CoV-2), é o agente causador da doença que começou na China e se espalhou por todo o mundo. Ainda existem muitas incertezas sobre o vírus, como o aumento do número de mortes relacionado a complicações extrapulmonares, dentre elas as hematológicas. A trombose é uma condição clínica em que há a formação de coágulos em uma veia profunda do organismo, geralmente nos membros inferiores (CHEN; ZHAO; NING, 2020).

Pacientes hospitalizados, principalmente em unidade de terapia intensiva (UTI), têm maiores chances de desenvolver a trombose venosa profunda (TVP). É notável o aumento do número de solicitações para varreduras com ultrassonografia (USG) para detecção da TVP durante a pandemia, tornando-se necessária a compreensão de sua utilização nos pacientes diagnosticados com COVID-19 (MORONE; RINALDI, 2019).

Pacientes com trombose venosa profunda (TVP) e COVID-19 apresentam alterações significativas nos marcadores inflamatórios e de coagulação, tais como: proteína C reativa (PCR), ferritina, fibrinogênio, leucócitos, D-dímero, tempo de atividade da protombina (TAP), tempo de tromboplastina parcial ativa (TTPA), hemoglobina, hematócrito e contagem de plaquetas. O SARS-CoV-2 pode influenciar na formação de trombos, além da idade e comorbidades que também podem afetar o prognóstico e a forma de tratamento (CAI et al., 2020).

As primeiras informações sobre as características do vírus da COVID-19 (SARS-CoV-2) apresentaram diferentes padrões de manifestação da doença, podendo ocasionar sintomas leves, moderados ou graves. Os diferentes graus de acometimento apresentam relação com a existência de comorbidades como: diabetes, hipertensão, doença hepática e renal (EMAMI et al., 2020).

Outra situação identificada que tem contribuído com a piora do quadro clínico nos pacientes na UTI, e frequentemente vem sendo associada com a mortalidade dos pacientes com COVID-19, é a lesão renal aguda (LRA). Dentre as possíveis causas da sobrecarga renal está a glomerulonefrite, rabdomiólise, administração de medicamentos nefrotóxicos, endotelite sistêmica, e a propensão que o SARS-CoV-2 têm de infectar células tubulares renais e podócitos, induzindo a necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) (GABARRE et al., 2020).

O vírus SARS-CoV-2 possibilita a evolução para eventos tromboembólicos por várias razões, dentre elas, a restrição de movimentos devido ao longo período de internação, na

maioria das vezes ocasionada pela necessidade de ventilação mecânica (VM), disfunção endotelial relacionado com a ativação plaquetária, hipóxia e outros (PIZZOLO et al., 2020).

A associação entre a coagulopatia e TVP nos pacientes hospitalizados e infectados pela COVID-19 tem prevalecido independente da tromboprofilaxia em dose padrão, isso revela que essa complicação pode ter ocorrido com uma frequência maior do que os descritos até o momento, e até mesmo após a alta hospitalar (PIZZOLO et al., 2020).

1.1 Fisiopatologia da trombose venosa profunda

O desenvolvimento da TVP é observado na formação de trombos, que são massas sólidas de componentes sanguíneos, podendo estar associado a fatores intrínsecos e extrínsecos influenciados por parâmetros hereditários ou mistos. A tríade de Rudolf Virchow é um termo que determina os fatores que favorecem o desenvolvimento para a formação do trombo, e são eles: hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão vascular endotelial (RASSAM et al., 2009).

Nos membros superiores, a TVP surge em decorrência da síndrome da veia cava superior, compressão da veia subclávia, ou estado de hipercoagulabilidade. A Síndrome do desfiladeiro torácico é um grupo que abrange os agravos de estruturas neurovasculares devido à pressão de vasos subclávio-axilares e o plexo braquial. As complicações dependem do local afetado, que geralmente envolve o triângulo intercosto-escalênio, costo-clavicular e retrocoracopeitoral (MASOCATTO et al., 2019).

A paget-schroetter, conhecida também como trombose de esforço, é de característica aguda que se refere ao seguimento venoso da subclávia e/ou axilar, entre clavícula e primeira costela, sendo associada com a frequência da atividade vigorosa executado pelos braços. Normalmente ocorre após atividades esportivas que envolve os membros superiores, sugerindo que a prática do exercício causou um microtrauma do endotélio devido a compressão indevida da veia subclávia, e conseqüentemente ativação da cascata de coagulação (MORAIS et al., 2009).

No membro inferior, a TVP ocorre principalmente nas veias da coxa (femoral e poplítea), e nas veias da panturrilha (fibulares e tibiais), e tem maior chance de evoluir para o tromboembolismo pulmonar, provavelmente devido a maior quantidade de coágulos que são originados nessas regiões. Na maioria das vezes é resultado de lesão ou disfunção endotelial, retorno venoso prejudicado, e estado de hipercoagulabilidade. A síndrome pós-trombótica é a principal complicação a longo prazo, mesmo em tratamento terapêutico, determinada pelos sinais e sintomas crônicos da TVP (VIEIRA., 2023).

1.2 Epidemiologia de trombose venosa profunda

A prevalência do tromboembolismo em pacientes hospitalizados com COVID-19 varia de acordo com sua evolução, a justificativa até o momento é que ocorre o aumento da adesão de leucócitos nas paredes das veias devido a resposta inflamatória em relação ao SARS-CoV-2, provocando um estado de hipercoagulabilidade agravado pela hipoxia (GOMES et al., 2019).

Exames laboratoriais como D-dímero, ferritina, fibrinogênio, leucócitos, PCR, e plaquetas, são os que mais sofrem alterações nesse quadro infeccioso, uma vez que estes oscilam progressivamente de acordo com a infecção, indicando maior risco para desenvolvimento de eventos trombóticos (GOMES et al., 2019).

O aumento da taxa de TVP nos pacientes hospitalizados está relacionado com fatores de risco e características hereditárias ou idiopáticas. Algumas situações podem facilitar o desenvolvimento de TVP como: o longo período de internação, dificuldade na locomoção, desidratação, síndrome nefrótica, cirurgias, câncer e gravidez. A COVID-19 também está sendo relacionada, pois induz o organismo a uma resposta inflamatória apresentando alterações na cascata de coagulação (PRESTI et al., 2015).

1.3 Sobrevida

A condição da TVP apresentada como lesão parcial ou oclusão total de um vaso, tem alta prevalência em pacientes internados, porém, independentemente de sua causa, ela pode desencadear várias consequências ao paciente, desde lesões varicosas a situações que podem requerer intervenções cirúrgicas e/ou levar o paciente a óbito com quadros de tromboembolismo pulmonar (TEP), e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), em decorrência do deslocamento de trombos (LUCAS et al., 2019).

A liberação de mediadores inflamatórios, ventilação mecânica, cirurgias, acesso venoso e arterial, podem induzir o dano endotelial e consequentemente aumentar o risco de TVP. Essa condição tem gerado grande impacto na redução da sobrevida dos pacientes internados, podendo estar diretamente associada a gravidade desses, mesmo frente ao tratamento com anticoagulantes, sendo seu acompanhamento e manejo clínico de extrema relevância e prioritário em paralelo às demais doenças em curso e tratamento (SOARES et al., 2018).

1.4 Diagnóstico de TVP

A eventualidade de TVP pode estar relacionado com a dificuldade na identificação

precoce para formação de coágulos. A representação dos principais achados ultrassonográficos permite a identificação da suscetibilidade e prevalência de eventos trombóticos segundo sua localização. A sugestão é realizar a trombopprofilaxia em todos os pacientes hospitalizados e aumentar a vigilância e suspeita clínica nos pacientes diagnosticados com COVID-19 (RAMOS; OTA-ARAKAKI, 2020)

A identificação da TVP com a ultrassonografia beira leito nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-19 mostra-se primordial quando se trata de mortalidade, no entanto, em alguns casos, os pacientes podem desenvolver eventos trombóticos mesmo após a cura do COVID-19, isso demonstra a necessidade de pesquisas capazes de representarem dados que proporcionem a identificação precoce da TVP, bem como sua prevenção e acompanhamento mesmo após a alta hospitalar (FARIAS; AVANRENGA; SOUZA, 2021).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Apresentar uma análise sistêmica do processo infeccioso e incidência da Trombose Venosa Profunda nos pacientes diagnosticados com COVID-19, além de apontar as principais complicações que podem ocorrer em decorrência da associação das duas doenças.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 – Analisar os principais eventos tromboembólicos que ocorreram nos pacientes diagnosticados com COVID-19.

2.2.2 – Descrever os principais exames laboratoriais e de imagem utilizados para diagnosticar a TVP.

2.2.3 – Observar os principais fatores que favorecerem ou favoreceram o desenvolvimento da TVP.

2.2.4 – Apresentar os riscos para o desenvolvimento da forma grave da COVID-19.

3. MÉTODOS

3.1 - Comitê de Ética

O estudo está de acordo com os parâmetros de investigação com seres humanos, e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde. CAAE: 50831121.0.0000.0030 (ANEXO A).

3.2 - Delineamento do Estudo

O estudo teve início logo após a apreciação do comitê de ética em pesquisa (CEP), de acordo com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) dos pacientes incluídos na análise. Em caso de óbito ou qualquer impossibilidade da assinatura do paciente no TCLE, a autorização foi obtida por meio do familiar ou responsável legal. Os dados foram coletados na instituição hospitalar mediante aos pacientes que estiveram internados em fevereiro, março, abril e maio de 2021, através do conjunto de informações obtidos no prontuário eletrônico no programa MV2000, Sislu, Pro-Nav-Dasa, e Epimed.

Foram avaliados os seguintes dados: idade, sexo, principais comorbidades, tomografia computadorizada de tórax (TC), achados ultrassonográficos relacionados a trombose, e exames laboratoriais do perfil inflamatório, renal, hepático, hematológico e de coagulação.

A evolução do quadro clínico grave foi verificada mediante a análise descritiva entre os pacientes com COVID-19 que não evoluíram com TVP, comparados com os que apresentaram COVID-19 em associação com TVP. Além disso, foi realizada uma análise do perfil ventilatório, período de internação, necessidade de hemodiálise e desfecho final, apontando a mortalidade entre os dois grupos.

3.3 - Local de Realização

O estudo foi realizado nas unidades de terapia intensiva (UTI), em um hospital privado do Distrito Federal.

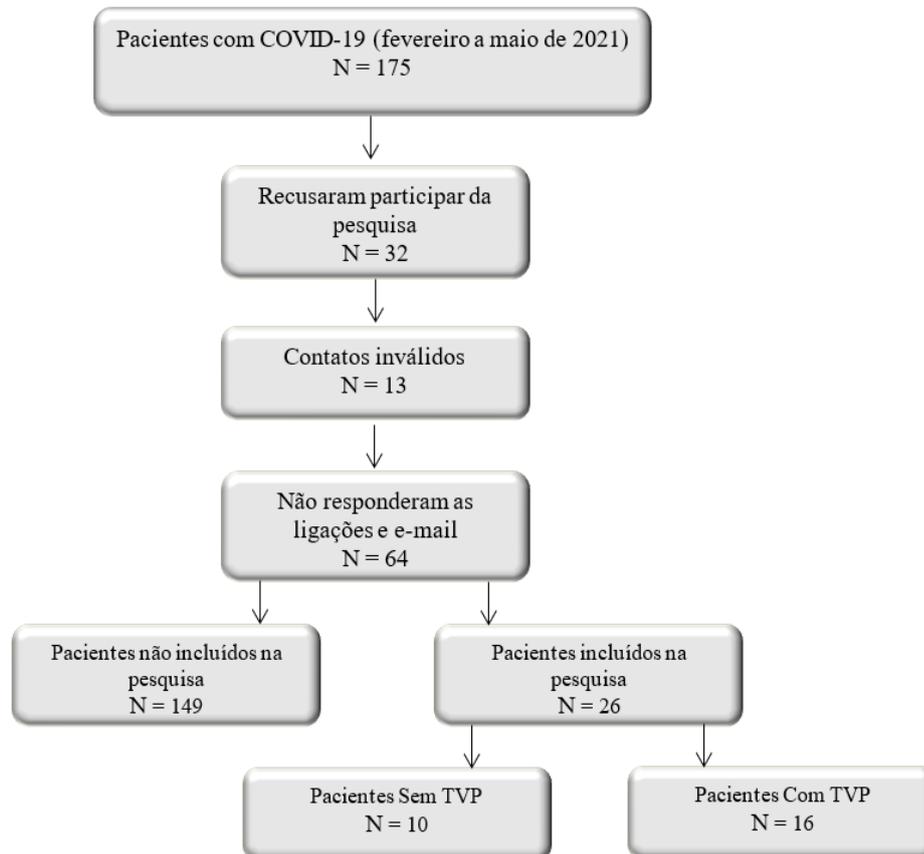
3.4 - Amostra

Foi realizada uma análise retrospectiva de pacientes que tiveram PCR positivo para SARS-CoV-2 com padrão típico para pneumonia em tomografia computadorizada de tórax. A pesquisa foi conduzida mediante a apresentação de questões que indicaram fatores associados a TVP.

Os pacientes foram selecionados de acordo com os objetivos citados atendendo aos critérios de inclusão e exclusão, totalizando 175 pacientes com diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 no período estipulado, sendo que destes, 26 pacientes aceitaram participar da pesquisa, preenchendo o TCLE ou através da autorização por gravação de áudio, conforme artigo XXII da Res. 510/2016 CNS/MS que dispõe sobre as normas aplicáveis do TCLE. Cabe ressaltar que o TCLE foi fornecido por e-mail mesmo nos casos em que a autorização tenha sido concedida por áudio.

A TVP foi rastreada através da avaliação dos resultados da ultrassonografia com Doppler, onde foram identificados 16 pacientes diagnosticados com COVID-19 associados a TVP e 10 pacientes diagnosticado com COVID-19 sem a presença da TVP.

FIGURA 1 - Desenho esquemático do estudo:



Fonte: dados do autor.

3.5 Critério de Exclusão

Não foram incluídos dados de pacientes que não tiveram diagnóstico positivo para COVID-19, gestantes e menores de 18 anos.

3.6 - Coleta de Dados

O procedimento para a coleta de dados ocorreu da seguinte forma:

1º. inicialmente, foi realizada uma busca ativa nos prontuários dos pacientes atendidos nas UTIs de um Hospital privado do Distrito Federal, no qual foram selecionados através dos registros entre (fevereiro/2021 a maio/2021).

2º. O próximo passo foi selecionar os pacientes diagnosticados com COVID-19

através do PCR positivo para SARS-CoV-2, além de achados sugestíveis na TC de tórax que consistem em opacidades de vidro fosco, pavimentação em mosaico, consolidações e outros.

3°. Em seguida, foi feito contato com pacientes selecionados, via telefone e e-mail. Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa assinaram o TCLE ou gravaram áudio autorizando a participação de forma voluntária.

4°. Por fim, todas as informações foram compiladas em uma planilha Excel. Os dados foram obtidos através das plataformas: MV2000, Sislu, Pro-Nav-Dasa, e Epimed,.

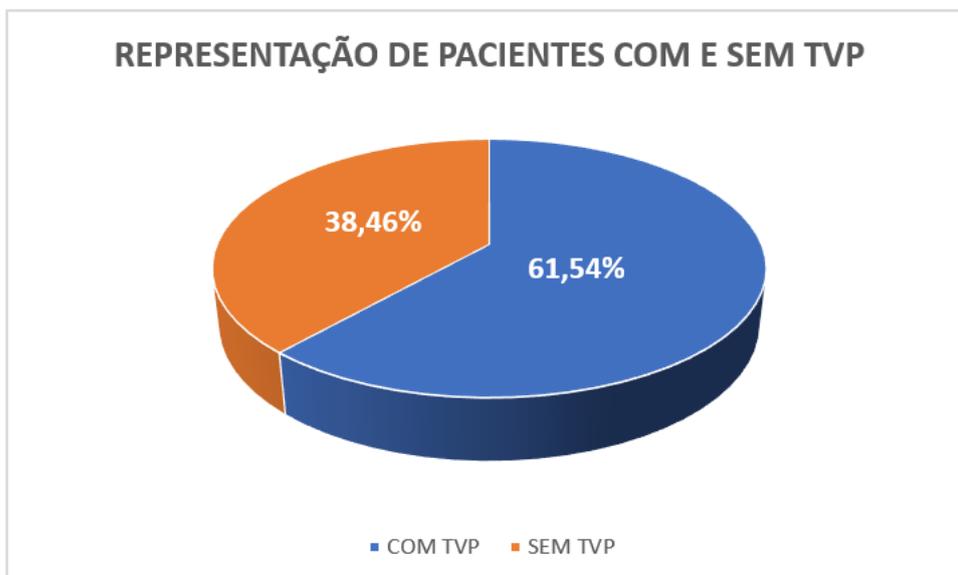
3.7 - Análise Estatística

Os dados obtidos foram representados em dois grupos: pacientes com COVID-19 na qual ocorreu a presença de TVP, e no grupo considerado controle os pacientes diagnosticados com COVID-19 sem TVP. Primeiramente, as características clínicas foram demonstradas apontando o gênero, idade e comorbidades. Em seguida, foi feita uma análise dos exames laboratoriais demonstrando os principais achados e alterações nos parâmetros do sistema renal, hepático, hematológico, inflamatório e de coagulação.

Os grupos foram avaliados mediante a análise descritiva através do teste U de Mann-Whitney, sendo aplicado por se tratar de dois grupos não pareados. No estudo, foi verificado a diferença média com intervalo de confiança IC 95%. O valor-p foi utilizado para determinar se existia diferença estatisticamente na população, e para que tivesse relevância, o valor-p deveria corresponder a $<0,05$. Além disso, o teste estatístico de regressão logística Odds Ratio (OR) foi aplicado para avaliar a relação das variáveis com a TVP.

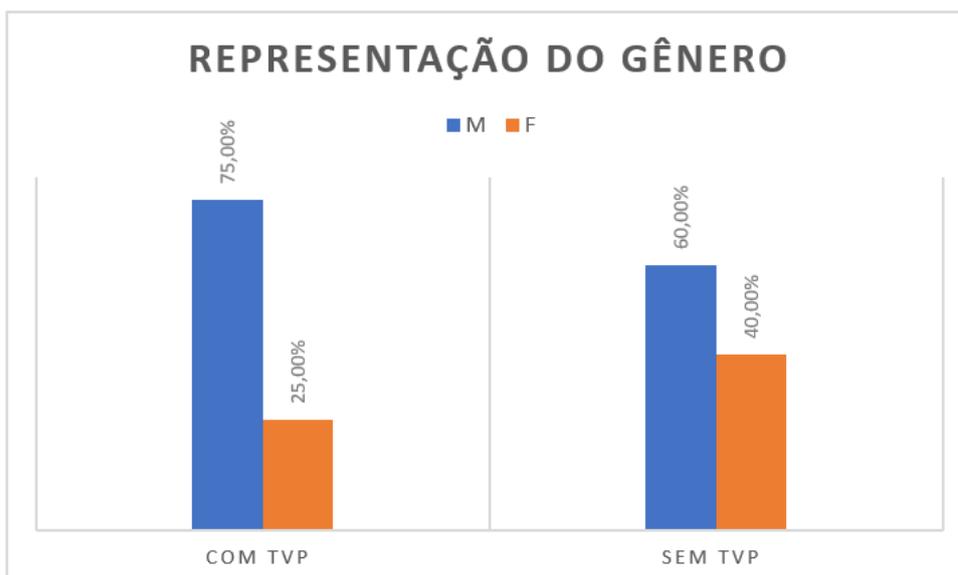
4. RESULTADOS

Este estudo retrospectivo identificou que, após a divisão em dois grupos, 38,46% dos pacientes que apresentavam COVID-19 não desenvolveram TVP, e o segundo grupo foi composto por 61,54% dos pacientes diagnosticados com COVID-19 que desenvolveram TVP, conforme demonstra o gráfico abaixo.

GRÁFICO 1- Representação de pacientes com COVID-19 relacionado a TVP.

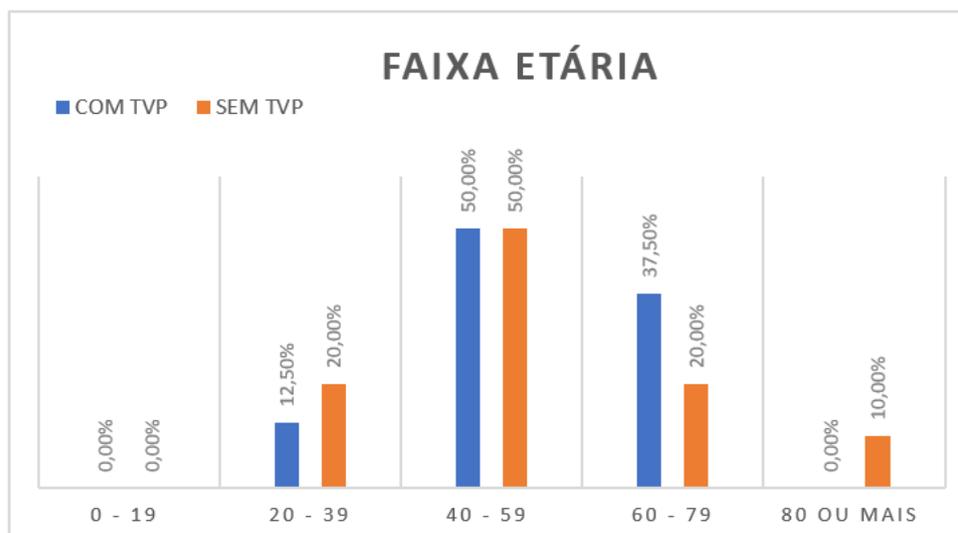
Fonte: dados do autor.

Em relação às características da população estudada dos pacientes que desenvolveram TVP, a prevalência foi do sexo masculino com 75%, e dos pacientes que não apresentaram TVP houve também a prevalência do sexo masculino com 60%.

GRÁFICO 2- Representação do Gênero dos pacientes com COVID-19.

Fonte: dados do autor.

A faixa etária da população estudada teve destaque na idade média entre 40 a 59 anos, as amostras apontaram que pacientes com idade superior a 40 anos tem maior probabilidade de serem infectadas com o SARS-CoV-2.

GRÁFICO 3 – Representação de pacientes por faixa etária.

Fonte: dados do autor.

Todas as doenças preexistentes encontradas foram listadas, tendo maior prevalência da hipertensão arterial sistêmica (HAS) representando 46,2% do total de pacientes e em seguida a obesidade e diabetes mellitus (DM) identificadas em 15,4% do total de pacientes. A HAS teve destaque com 56,3% no grupo dos pacientes com TVP.

TABELA 1 – Principais comorbidades encontradas nos pacientes com COVID-19 nos grupos avaliados.

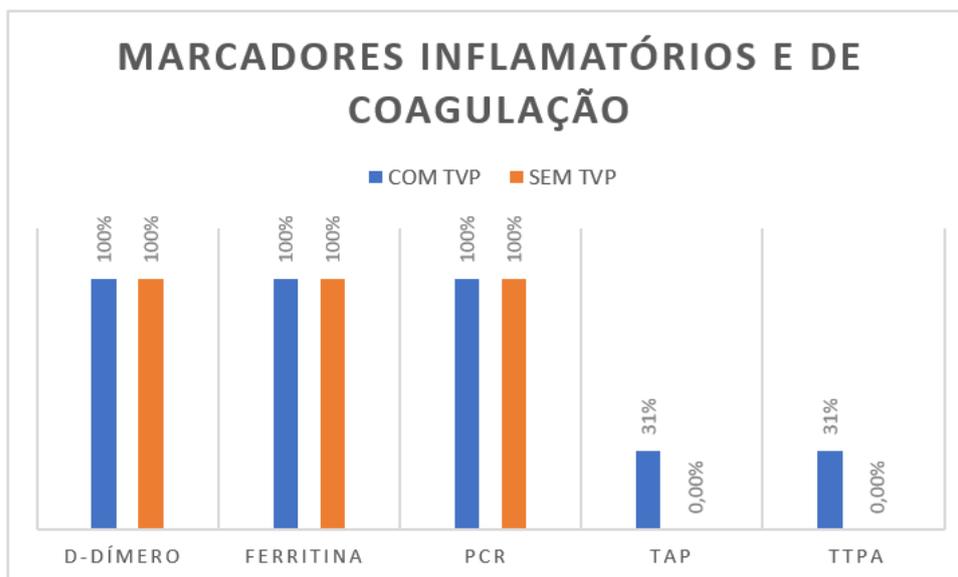
COMORBIDADES	POPULAÇÃO %	COM TVP		SEM TVP		Valor-p
		Nº	%	Nº	%	
HAS	46,2%	9	56,3%	3	30,0%	0,248
Obesidade	15,4%	2	12,5%	2	20,0%	0,625
DM	15,4%	2	12,5%	2	20,0%	0,625
DRC	3,8%	1	6,3%	0	0,0%	1,00
Doença arterial periférica	3,8%	1	6,3%	0	0,0%	1,00
Pneumonia em 12 meses	11,5%	3	18,8%	0	0,0%	0,262
Doença reumática	3,8%	1	6,3%	0	0,0%	1,00
Hipotireoidismo	7,7%	1	6,3%	1	10,0%	1,00
Neoplasia	7,7%	1	6,3%	1	10,0%	1,00
Angina	3,8%	1	6,3%	0	0,0%	1,00
Dislipidemia	7,7%	0	0,0%	2	20,0%	0,046
Arritmia	3,8%	0	0,0%	1	10,0%	0,385

Fonte: dados do autor.

Todos os pacientes tiveram alterações no D-dímero, ferritina e PCR. Apenas pacientes com TVP apresentaram alterações no coagulograma com redução no tempo de atividade de Protombina (TAP) inferior a 70%, e redução no tempo de tromboplastina parcial ativa (TPPA) inferior a 1,25. Cabe ressaltar que no grupo dos pacientes com TVP, não foi

encontrado resultado de TAP e TTPA de 1 paciente, já no grupo dos que não tiveram TVP, não foram encontrados resultados de exames TAP e TTPA de 3 pacientes.

GRÁFICO 4 – Alterações nos marcadores inflamatórios e de coagulação.



Fonte: dados do autor.

Foi observado aumento significativo do número de leucócitos nos dois grupos, sendo que no grupo dos que tiveram TVP 93,75% dos pacientes apresentaram valores elevados acima de 11.000 mm³, e no grupo sem TVP a prevalência foi de 80%.

TABELA 2 – Alterações hematológicas.

PARÂMETROS	COM TVP			SEM TVP		
	Diminuído	Normal	Elevado	Diminuído	Normal	Elevado
PLAQUETAS (150.000 A 450.000)	10 (62,50%)	1 (6,25%)	5 (31,25%)	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)
LEUCÓCITOS (4.000 A 11.000)	0 (0%)	1 (6,25%)	15 (93,75%)	0 (0%)	2 (20%)	8 (80%)
HEMOGLOBINA (11.2 A 16.6 mg/dL)	14 (87,50%)	2 (12,50%)	0 (0%)	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)
HEMATÓCRITO (33 A 43.8 %)	12 (75%)	1 (6,25%)	3 (18,75%)	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)

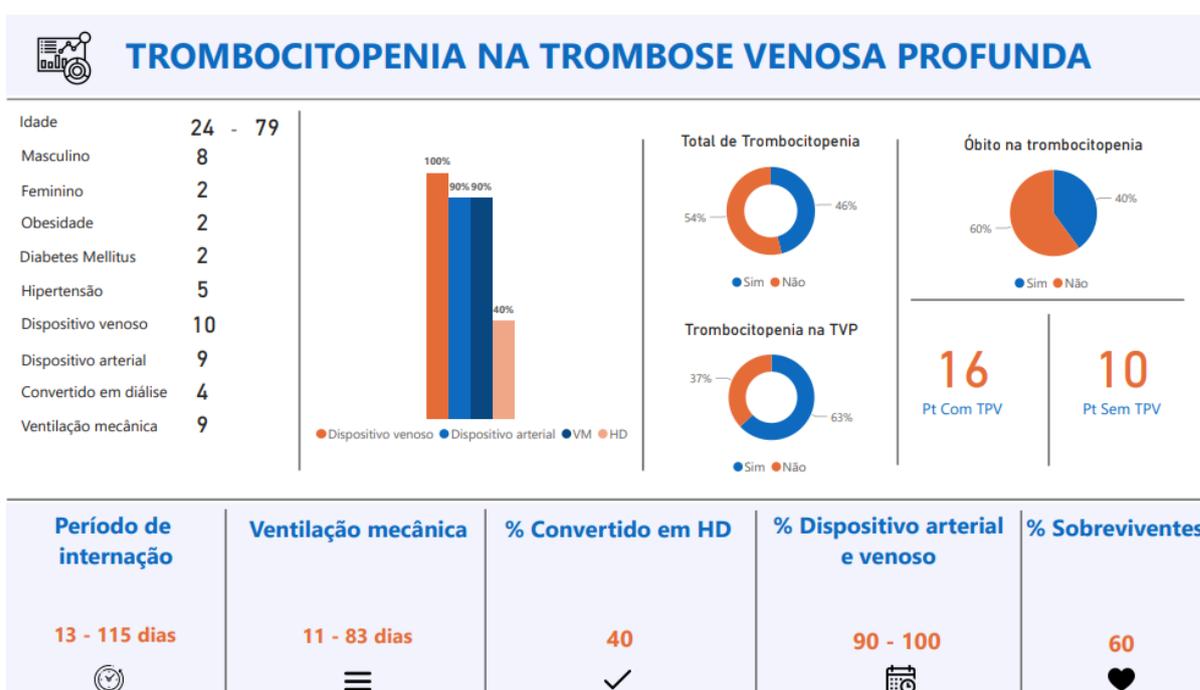
Fonte: dados do autor.

A pesquisa demonstrou que a trombocitopenia é uma característica clínica de pacientes gravemente enfermos, sendo que dos pacientes que apresentaram a trombocitopenia 62,5%

desenvolveram TVP, tornando-se um grande marcador para identificação precoce da formação de coágulos.

Para avaliar a gravidade dos pacientes e o impacto da trombocitopenia na prevalência da TVP, foram avaliadas algumas características clínicas, sendo observado que 90% necessitaram de Ventilação Mecânica, 100% utilizaram dispositivo venoso, 90% dispositivo arterial, 40% necessitaram de tratamento renal com hemodiálise, e a taxa de óbito dos pacientes com trombocitopenia foi de 40%.

GRÁFICO 5 - Prevalência da trombocitopenia

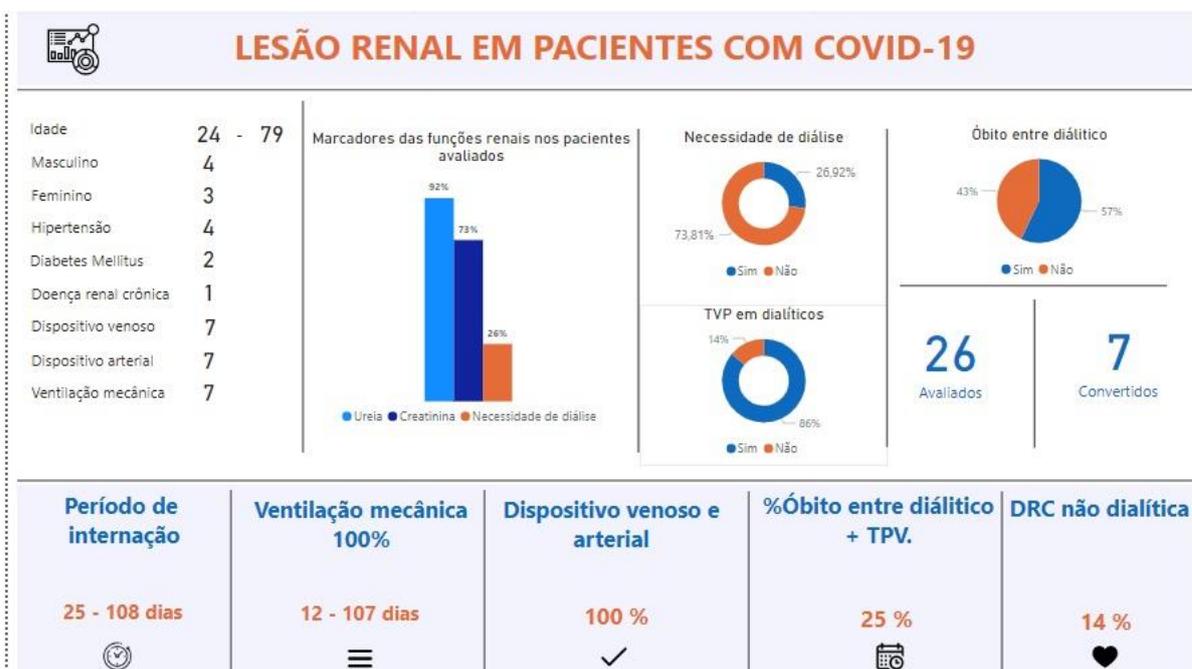


Fonte: dados do autor.

A incidência da lesão renal aguda também foi observada nos pacientes com COVID-19, e de acordo com o gráfico a seguir, os marcadores das funções renais apresentaram-se elevados com ureia acima de 50mg/dL em 92% dos pacientes. O aumento da creatinina acima de 1,20mg/dL também foi identificada em 73,8% dos pacientes. Quanto aos que necessitaram de terapia renal substitutiva (TRS) 26,92% foram convertidos em hemodiálise (HD).

A taxa de óbito entre o total de pacientes com COVID-19 que necessitaram de hemodiálise foi de 57%, a gravidade dos pacientes foi apresentada em 100% dos pacientes baseada na necessidade de ventilação mecânica, dispositivo venoso e arterial, longo período de internação e óbito. Além desses marcadores, 86% dos pacientes que necessitaram de terapia renal substitutiva também foram diagnosticados com TVP.

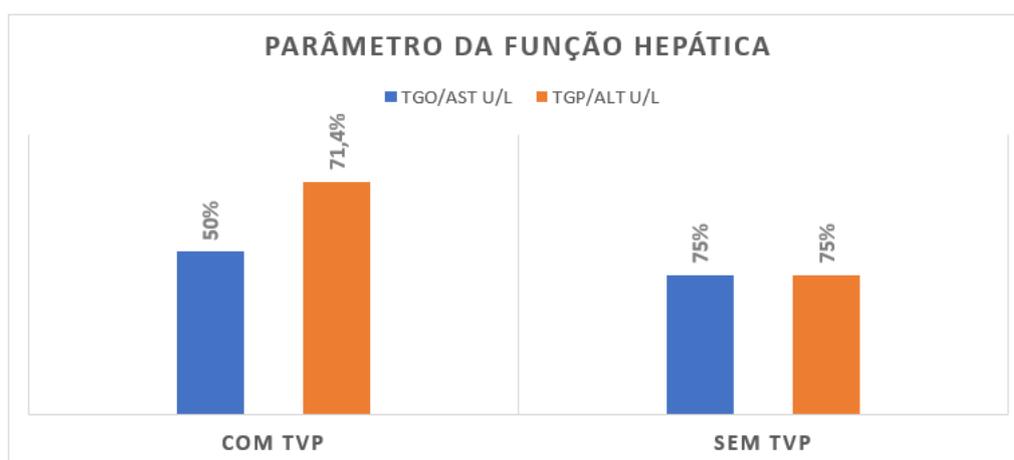
GRÁFICO 6 – alteração da função renal



Fonte de dados: autor

Na análise dos pacientes diagnosticados com COVID-19 que tiveram alterações nas funções hepáticas, mais da metade de ambos os grupos, em algum momento da internação, apresentaram valores elevados de transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP).

GRÁFICO 7 – Alteração da função hepática

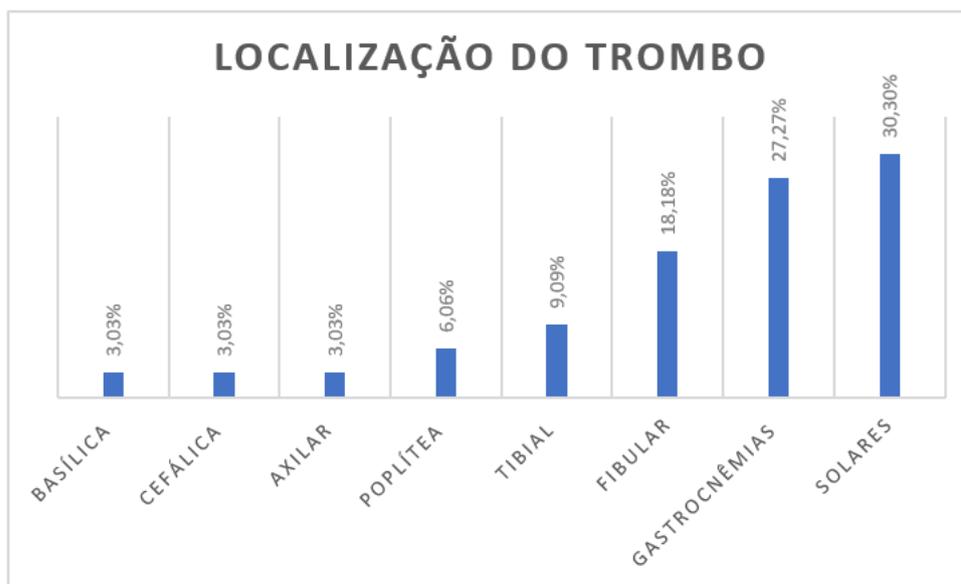


Fonte: dados do autor.

A TVP acomete o sistema circulatório podendo ocorrer em qualquer lugar composto por artérias e/ou veias, porém essa é uma condição na qual ocorre principalmente nos

membros inferiores como: coxa, perna e panturrilha, além disso, também pode surgir nos membros superiores. No estudo, as veias dos membros inferiores foram as mais acometidas, sendo que houve prevalência na panturrilha envolvendo as veias gastrocnêmias e veias solares, conforme demonstra o gráfico a seguir.

GRÁFICO 8 - Prevalência e localização do trombo



Fonte: dados do autor.

Pacientes com COVID-19 em associação com TVP apresentaram período de internação prolongado (média 33,5 e valor-p = 0,007). O perfil respiratório também teve destaque, 93,8% dos pacientes com TVP necessitaram de ventilação mecânica (valor-p = <00,1). Cerca de 93,8% dos pacientes com TVP necessitaram de cateter arterial e 100% de cateter venoso central (valor-p = <001).

TABELA 3 – Representação das complicações.

Complicações	População (n=26)	Com TVP (n=16)	Sem TVP (n=10)	valor-p
Ventilação mecânica	16 (61,5%)	15 (93,8%)	1 (10%)	<00,1
Cateter venoso central	20 (76,9%)	16 (100%)	4 (40%)	<001
Cateter arterial	16 (61,5%)	15 (93,8%)	1 (10%)	<001
Trombocitopenia	12 (46,2%)	10 (62,5%)	2 (20%)	0,051
LRA com diálise	7 (26,9%)	6 (37,5%)	1 (10%)	0,190
Período de internação	35,2 (14,8 - 41,8)	33,5 (23,8 - 60,3)	13,5 (10,0 - 22,0)	0,007
Óbito	6 (23,1%)	5 (31,3%)	1 (10%)	0,352

Fonte: dados do autor.

Na análise multivariada, a trombocitopenia demonstrou-se como um grande fator de risco para o desenvolvimento da TVP (OR = 6.667 e valor-p = 0.0445). Além disso, pacientes com COVID-19 e TVP têm maiores chances de necessitarem de hemodiálise (OR= 5,400), quando comparados com os pacientes com COVID-19 que não desenvolveram TVP.

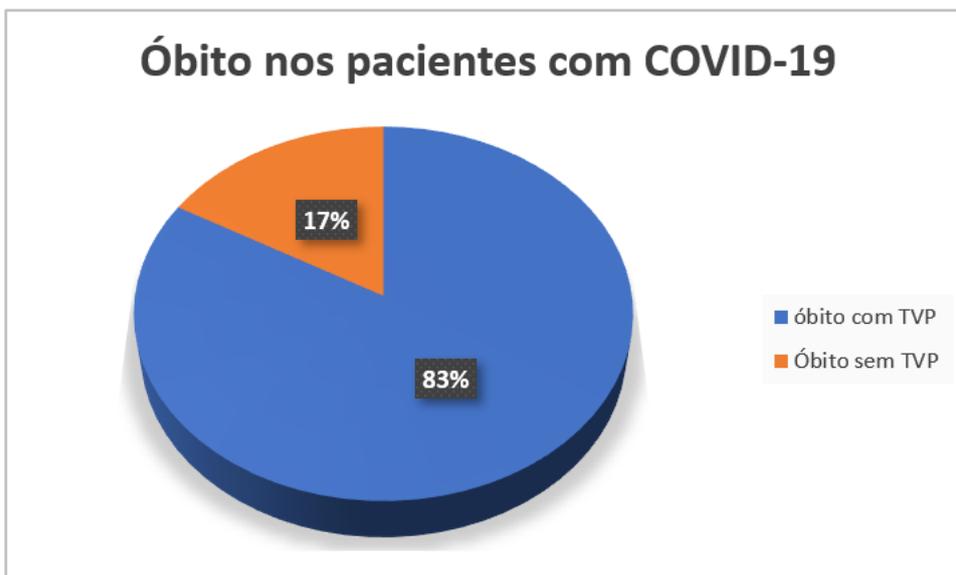
TABELA 4 – Análise multivariada

Características	Razão de chances	IC 95%	valor-p
HAS	3,000	0.5620 - 16.0133	0,1986
DM	0,571	0,0670 - 4,8757	0,6089
Obesidade	0,571	0,0670 - 4,8757	0,6089
LRA com diálise	5,400	0,5411 - 53,8942	0,1508
Trombocitopenia	6,6667	1.0474 - 42.4323	0,0445
Ventilação mecânica	1.350.000	7.4846 - 2435.0066	0.0009

Fonte: dados do autor.

Pacientes com COVID-19 associada a TVP apresentaram o pior desfecho no estudo realizado. Foi identificado que 83% dos pacientes que evoluíram a óbito desenvolveram TVP no período de internação, conforme demonstra o gráfico a seguir.

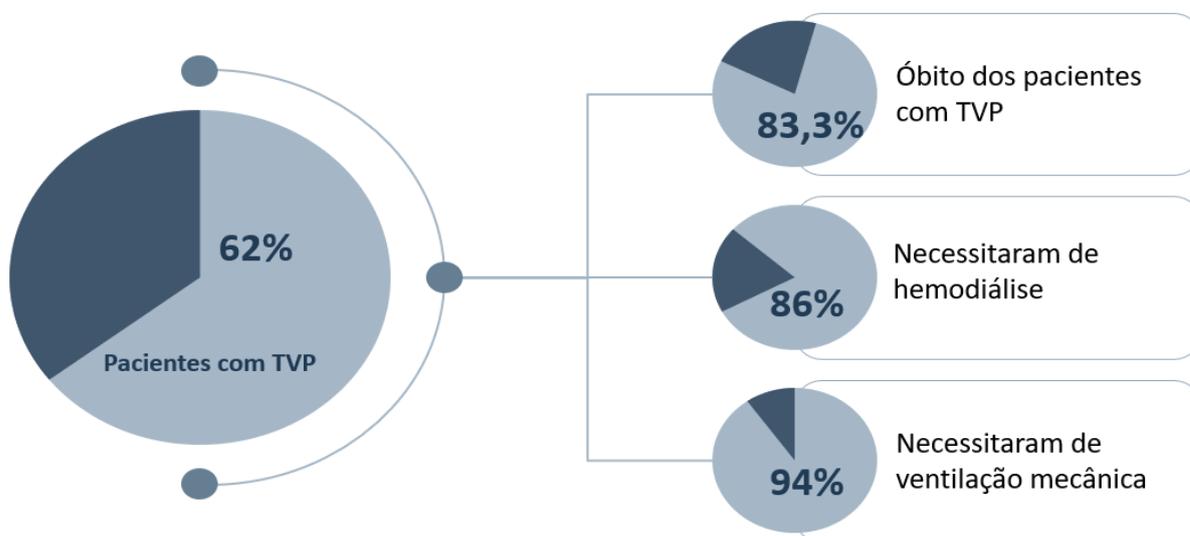
GRÁFICO 9 – Óbito em pacientes com COVID-19 nos dois grupos analisados.



Fonte: dados do autor.

No estudo, foi observado que pacientes com COVID-19 associada a TVP tiveram o pior quadro clínico. 83,3% dos pacientes com TVP evoluíram a óbito, 86% foram submetidos a terapia renal substitutiva, e 94% necessitaram de ventilação mecânica.

GRÁFICO 10 – principais achados no grupo dos casos.



Fonte: dados do autor.

5. DISCUSSÃO

A trombose venosa profunda é resultado de um processo de hipercoagulação sistêmica que pode ser ocasionado mediante várias situações, como: disfunção endotelial, infecção da corrente sanguínea, imobilidade prolongada, neoplasias, idade, sexo, obesidade, insuficiência cardíaca, além de estresse cirúrgico e traumatismo. A manifestação da TVP pode provocar várias complicações ao organismo, uma vez que o trombo já formado é liberado em uma veia profunda que vai ao encontro ao coração, e na sequência pode obstruir uma artéria pulmonar de maneira parcial ou total, denominando o termo conhecido como embolia pulmonar (CAMPO; REIS, 2022).

De acordo com o resultado apresentado, 62,5% da população estudada evoluíram com TVP. Uma pesquisa retrospectiva teve resultado semelhante, no qual foi realizada para analisar a incidência de TVP nos pacientes com e sem COVID-19, no estudo, todos os pacientes incluídos foram submetidos a uma varredura através da ultrassonografia duplex de extremidades venosas superiores e inferiores, e obteve o seguinte resultado: 31% dos pacientes que tiveram COVID-19 desenvolveram a TVP, apoiando o início empírico da trombopprofilaxia nesse grupo específico (CHANG et al., 2021).

Uma estudo que teve como objetivo avaliar a incidência de TVP e TEP nos pacientes hospitalizados com COVID-19, observou a associação entre TVP/TEP e deduziu que havia relação com a evolução do quadro clínico grave com o maior período de internação e maior taxa de mortalidade na UTI (ERBEN et al., 2021).

Entre as características dos pacientes graves em UTI com diagnóstico positivo para COVID-19, a coagulopatia caracterizada pelos altos níveis da contagem de plaquetas, Tempo de Atividade da Protombina (TAP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA) e D-dímero, demonstrou preocupação no seu estado pró-trombótico determinado através da identificação do grande número de TVP independente do tratamento com a trombopprofilaxia farmacológica (GOSHUA et al., 2020).

Após a lesão na veia ou artéria, surge o sangramento no vaso, em seguida, inicia-se a atividade da cascata de coagulação e conseqüentemente a cicatrização. Para que ocorra a hemostasia, o coágulo formado precisa ser fragmentado para posteriormente ser removido. O D- dímero é o produto de degradação da fibrina, sendo um marcador indicativo de anormalidades hemostática e que auxilia no diagnóstico de eventos tromboembólicos (LIMA et al., 2021).

Na pesquisa, todos os pacientes avaliados tiveram aumento nos níveis de PCR,

ferritina e D-dímero. A dosagem do PCR é o mais sensível quando relacionado com resposta a reação da fase aguda, pois reconhece substâncias tóxicas que são liberados pelos tecidos lesionados. O parâmetro do nível de PCR elevado indica que o organismo está sofrendo processo inflamatório, porém, ele tem baixa especificidade (JUNIOR; LOURENÇO, 2020).

A ferritina tem sua importância no armazenamento de ferro, é produzida pelo fígado e tem papel na formação de hemoglobina e hemácias. A secreção da ferritina se dá devido à presença das citocinas inflamatórias. Por acreditar que as citocinas e quimiocinas estão relacionadas com a imunopatologia durante as infecções virais, podemos deduzir que a ferritina é um marcador importante no papel de respostas inflamatórias na COVID-19, indicando severidade dessa patologia (JÚNIOR et al., 2022).

Os leucócitos desempenham papel importante quanto a resposta do organismo contra o agente agressor, em destaque, sua interação com a atividade pró-inflamatória das plaquetas. Acredita-se que as citocinas aumentam o estresse da medula óssea, o que pode induzir a produção e maturação irregular dos leucócitos (CARODI; VIEIRA, 2021).

Um estudo realizado com 452 pacientes, demonstrou que níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas como IL-6, IL-1 β , TNF- α , e IL-1 α , eram mais elevados em pacientes graves, quando comparados com aqueles que apresentavam sintomas leves (CHEN et al., 2020).

As plaquetas são produzidas na medula óssea pelos megacariócitos maduros. As células troncos hematopoiéticas, também chamadas de células pluripotentes, são células com atividade hemoformadora, que no microambiente da medula óssea se proliferam e amadurecem. Devido a capacidade pró-trombótica ocasionadas pelo aumento nos níveis sanguíneos de plaquetas imaturas, sugere-se o aumento das complicações trombóticas (CRUZ; ALMEIDA, 2022).

Um estudo de metanálise incluindo 1.779 pacientes com COVID-19 foi realizado para avaliar a contagem de plaquetas com associação ao quadro clínico grave. A pesquisa apontou a prevalência da trombocitopenia em pacientes graves, além disso, a análise de subgrupo comparando os sobreviventes demonstrou que a contagem de plaquetas era mais baixa ainda nos que evoluíram posteriormente a óbito (LIPPI; PLEBANI; HENRY, 2020).

De acordo com a pesquisa realizada e representada no gráfico 5, 63% dos pacientes que tiveram TVP desenvolveram trombocitopenia. A justificativa para tal situação pode ser caracterizada pela hipótese de que o SARS-CoV-2 pode causar a inibição hematopoiética ou de células do estroma da medula óssea, e a prevalência da trombocitopenia nos pacientes com TVP enfatiza que as alterações no sistema hematopoiético apresentam associação com o

estado de hipercoagulabilidade. Isso significa que o aumento da trombose pode levar ao consumo maior de plaquetas (VOICU, 2021).

De acordo com a presente pesquisa, as principais comorbidades apresentadas foram: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e obesidade. Uma pesquisa sistemática utilizando meta-análise obteve o mesmo achado, além disso, destacou outras comorbidades como: doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal crônica, tabagismo e malignidade (EMAMI et al., 2020).

A prevalência de diferentes doenças endócrinas como diabetes mellitus e obesidade, trouxe grande repercussão. A morbidade e mortalidade da COVID-19 são aumentadas principalmente quando ocorre a associação da obesidade e diabetes mellitus, além disso, a hipertensão e a doença cardíaca prévia também pertencem ao grupo de risco para a manifestação da forma grave do SARS-CoV-2 (PUIGDOMINGO; MARAZUELA, 2020).

A hipertensão e o diabetes mellitus estiveram presentes entre os pacientes mais graves com SARS-CoV-2. Pessoas com diabetes infectadas com COVID-19 podem sofrer uma deterioração do controle glicêmico durante a doença como em qualquer outro episódio infeccioso. A hiperglicemia crônica afeta negativamente a imunidade, promovendo maior risco de infecção devido à depressão da atividade dos neutrófilos, apresentando menor capacidade de fagocitose e impedindo que o organismo elimine o SARS-CoV-2 rapidamente (KAISER; MIRMIRA; STEWART, 2020).

Os indivíduos com diabetes mellitus fazem parte do grupo de risco durante a vigência da COVID-19, devido a sua condição crônica que causa diversas anormalidades metabólicas e vasculares, afetando a resposta do organismo contra o agente patogênico, além do aumento na probabilidade de alteração das funções renais em decorrência da nefropatia diabética (HUSSAIN; BLOWMIK; MOREIRA, 2020).

Foi notável a obesidade no estudo, visto que os obesos e obesos diabéticos apresentam pior quadro clínico do que indivíduos que não apresentam essas comorbidades, devido ao estado de inflamação crônica. Pessoas obesas têm aumento da leptina e diminuição da adiponectina, levando a uma desregulação da resposta imune. Elas têm maior concentração de citocinas pró-inflamatórias, provocando uma falha na imunidade inata. As respostas de células B e T também podem ser prejudicadas causando atraso na resolução de uma infecção viral (LUZI; RADAELLI, 2020).

O aumento de eventualidades tromboembólicas tem gerado preocupações devido ao aumento da taxa de mortalidade por TVP desenvolvida no estado de hipercoagulabilidade e identificada principalmente em pacientes que apresentaram sintomas graves da COVID-19.

Comorbidades como a obesidade, hipertensão arterial sistólica (HAS), diabetes mellitus (DM), câncer, e características como a idade avançada, são condições com maior risco de eventos tromboembólicos (NAHUM et al., 2020).

O envolvimento hepático na infecção pela COVID-19 está relacionado com fatores fisiopatológicos e características clínicas. O acometimento pode ocorrer pelo efeito citotóxico viral e também pela tempestade de citocinas pró-inflamatórias imunomediadas como pela IL-6. Nos casos leves do quadro clínico de COVID-19, as alterações dos marcadores hepáticas podem não apresentar repercussão, sem necessidade de tratamento. Outras causas para o dano hepático incluem a hepatite isquêmica e a lesão induzida por fármacos como os antibióticos e antivirais (RISMANBAF; ZAREI, 2020).

Diante das alterações orgânicas dos pacientes internados com SARS-CoV-2, a Sepse destaca-se por causar falência de vários órgãos, dentre eles, os rins. A Lesão Renal Aguda (LRA), caracterizada pela diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), baixo débito urinário, além dos distúrbios hidroeletrolítico e ácido-base, submetendo o paciente para o tratamento com a terapia renal substitutiva (TRS) (MACHADO; PINHATI, 2014).

Durante o período crítico da pandemia, vários antibióticos foram utilizados para tratar as complicações do vírus. As alterações nas funções hepáticas e renais dificultam o metabolismo e a excreção dos medicamentos, fazendo com que grande parte dos pacientes apresentem o aumento das anormalidades no sistema renal após a infecção do SARS-CoV-2, o que pode significar a evolução do COVID-19 ou a repercussão dos medicamentos utilizados (RISMANBAF; ZAREI, 2020).

A manifestação da infecção respiratória aguda grave foi responsável pela utilização de uma variedade de antivirais, antifúngicos e antibióticos, no qual teve como objetivo tratar complicações decorrentes do SARS-CoV-2. Foram utilizados antibióticos como: azitromicina, amicacina, ceftriaxona, vancomicina, doxiciclina e outros. Todavia, futuras complicações podem surgir devido a utilização inadequada destes, como a progressão da resistência bacteriana (MIRANDA et al., 2020).

Em casos de lesão renal aguda em que ocorre a necessidade de TRS, a hemodiálise (HD) é mais comumente aderida, ela remove as substâncias tóxicas do sangue como se fosse um rim artificial, faz a filtragem e depuração de ureia e creatinina, além da retirada de líquidos através de uma membrana semipermeável, porém, no decorrer desse processo de ultrafiltração alguns antibióticos podem ser dialisados, dependendo do intervalo entre a administração do medicamento com o início da sessão de hemodiálise (XAVIER; LIMA, 2018).

Existem vários fatores que influenciam na concentração plasmática durante o processo físico para depuração de solutos e fluídos na TRS como: taxa de fluxo de dialisato, tempo efetivo, taxa de fluxo de sangue, membrana do capilar, peso molecular, dentre outros, podendo haver a necessidade de ajustes na concentração farmacológica para se obter a capacidade de provocar a morte ou inibição do crescimento bacteriano (OLIVEIRA, 2017).

A farmacocinética e a farmacodinâmica são mecanismos que interferem na posologia e dosagem em que a droga deve ser administrada, porém, a hemodiálise pode contribuir para a depuração de alguns fármacos, conforme apresenta a tabela a seguir com os principais antibióticos e antifúngicos utilizados na UTI.

Tabela 5: Principais antibióticos e antifúngicos administrados na UTI.

ANTIB/ ANTIFÚNG	ALTERAÇÕES NA HD	RECOMENDAÇÕES
AMICACINA	DIALISÁVEL(D)	Administrar a dose pós-diálise; suplementar pós-diálise; acompanhar os níveis.
AMOXICILINA	MODERADAMENTE(MD) DIALISÁVEL 20 a 50%) por hemodiálise	administrar a dose após HD
AMPICILINA+ SULBACTAM	(MD)	administrar a dose após HD
CEFEPIME	Não dialisável (ND) (0 a 5%)	
CEFTAZIDIMA	(D) 50 a 100%	Administrar a dose após HD
CEFTRIAXONA	(ND)	
CIPROFLOXACINO	(PD) somente pequenas quantidades do ciprofloxacino são removidas pela hemodiálise	
CLINDAMICINA	(ND)	Ajuste recomendado para pacientes com doenças hepáticas crônicas.
IMIPENEM	(MD)	administrar a dose após a sessão HD e depois a cada 12 horas.
MEROPENEM	(D) .	Administrar dose após HD
METRONIDAZOL	(D) removido de forma extensiva por hemodiálise e diálise peritoneal (50 a 100%)	A redução da dose não é recomendada; administrar a dose cheia após a hemodiálise
OXACILINA	(ND)	

ACICLOVIR	(D)	administrar a dose após a HD
PIPERACILINA+ TAZOBACTAM ND	(ND) o <i>clearance</i> deste medicamento é altamente dependente, do tipo de filtro e da taxa de fluxo. A dose adequada exige monitorização atenta da resposta farmacológica, de sinais de reações adversas decorrentes da acumulação do medicamento, bem como dos níveis do medicamento em relação aos níveis-alvo antes da próxima dose (quando adequado)	administrar 2,25 g a cada 12 horas, com uma dose adicional de 0,75 g após cada sessão
VANCOMICINA	(ND- PD) variável, dependendo do método; pouco dialisável pela HD convencional (0 a 5%). Utilizar membranas de alto fluxo e terapia contínua de substituição renal aumenta o <i>clearance</i> da vancomicina e geralmente exige terapia de substituição.	dependendo de fatores como tipo de membrana de hemodiálise e taxa de fluxo; monitorizar os níveis atentamente.
ANFOTERICINA B	(PD)	nenhuma dose suplementar é necessária ao utilizar a HD
ANFOTERICINA B LIPÍDICA	(ND)	Não necessita dose suplementar pós-diálise
FLUCONAZOL	(MD) 50% são removidos pela hemodiálise;	administrar 100% da dose diária (conforme a indicação) após cada sessão

Fonte: Drug Information Handbook International. 13ª edição. Lexi-comp ∆ 8364;™s ∆ 8364;“ Drug information series

A taxa de óbito entre todos os pacientes com COVID-19 que necessitaram de terapia renal substitutiva foi de 57,14%. A LRA associada a TVP foi observada em 85,71% dos pacientes. A administração inadequada e o erro de dosagem de antibióticos podem levar a resistência bacteriana progredindo para a piora no quadro clínico e posteriormente contribuindo com o aumento do número de mortes por COVID-19 na UTI (VELLANO; PAIVA, 2020).

6. CONCLUSÃO

A incidência da trombose venosa profunda em pacientes com COVID-19 foi correlacionada com o pior desfecho clínico, mesmo em uso de medidas visando a

trombopprofilaxia. A trombocitopenia foi determinada como preditor para TVP, e quanto as complicações, foi observado o impacto que a associação entre TVP e COVID-19 pode causar nos pacientes internados na UTI, através do longo período de internação, maior necessidade de ventilação mecânica, aumento no número de pacientes com lesão renal aguda com necessidade de hemodiálise, e o alto índice de mortalidade entre eles.

Portanto, é primordial a elaboração de mais estudos capazes de incentivar a trombotopprofilaxia, seja mecânica ou química, nos pacientes que foram diagnosticados com COVID-19, mesmo após a alta hospitalar.

7. LIMITAÇÕES

Por se tratar de uma pesquisa retrospectiva com coleta de dados feita em prontuário eletrônico, foi solicitado ao CEP a dispensa do TCLE. Porém, o pedido não foi concedido, tendo como resposta contida no parecer, a justificativa baseada na Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD) Lei Nº 13. 709/2018.

Para que fosse realizado a aplicação do TCLE, foi oferecido pela instituição coparticipante o telefone, nome completo e e-mail de todos os pacientes elegíveis para realizar o convite explícito para participação de forma voluntária. Todavia, vários contatos telefônicos e e-mails não funcionaram. O fato pode ter ocorrido em decorrência de óbito ou cadastro impreciso no sistema.

Houve dificuldade na coleta de exames laboratoriais devido a mudança de sistema. A instituição utilizava o sistema Sislu e durante o processo de coleta de dados foi substituído pelo sistema pro-NAV-Dasa. Devido a mudança, em alguns momentos, os sistemas apresentavam-se inoperantes.

8. REFERÊNCIAS

CAI, Chuanqi et al. Deep venous thrombosis in covid-19 patients: a cohort analysis. **Clin Appl Thromb Hemost.** Jan/Dec. 2020.

CAMPOS, Julia Mothé; REIS, Bruno Cezario Costa. Trombose venosa profunda pós Covid-19: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 7, p. e10020, 11 maio 2022.

CARODI, Carolina; VIEIRA, Suellen Laís Vicentino. Alterações leucocitárias em pacientes com COVID-19 observadas em extensão de sangue periférico. **Research, Society and Development**, v. 10, n.11, e400101119838, 2021.

CHANG, Heepeel et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. **Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, v. 9, n. 3, p. 597-604, 2021.

CHEN, Guang et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **The Journal of clinical investigation**, v. 130, n. 5, p. 2620-2629, march. 2020.

CRUZ, Letícia Alves da; ALMEIDA, Eliane Borges de. Fração de plaquetas imaturas (FPI) como preditor de gravidade em pacientes com COVID-19: uma revisão integrativa. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 11, n. 1, pág. e39011124959, janeiro. 2022.

EMAMI, Amir, et al. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta- Analysis. **Archives of Academic Emergency Medicine.** 8(1): e35, march. 2020.

ERBEN, Young et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism among hospitalized coronavirus disease 2019–positive patients predicted for higher mortality and prolonged intensive care unit and hospital stays in a multisite healthcare system. **Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.** V. 9, n. 6, pág. 1361-1370, november. 2021.

FARIAS, Camila Piveti; ALVARENGA, Vitor Moreira; SOUZA, Maria Cristina Almeida de. Trombose venosa profunda em pacientes com COVID-19: revisão integrativa da literatura. **Revista de Saúde**, v. 12, n. 3, p. 20-25, novembro. 2021.

GABARRE, Paul et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. **Intensive Care Med.** 46:1339–1348, jun. 2020.

GOMES, A. I. M. et al. Covid-19 e o seu efeito pró-trombótico: uso de tromboprolaxia no tratamento. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 523, nov. 2020.

GOSHUA, George. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 8, p. 575-582, ago. 2020.

HUSSAIN, Akhtar; BHOWMIK, Bishwajit; DO VALE MOREIRA, Nayla Cristina. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. **Diabetes research and clinical practice**, v. 162, p.

108142, april. 2020.

JUNIOR, Elson Cavalcante Silva de Sousa, et al. Relação entre os níveis de ferritina e o prognóstico da COVID-19. **Revista de Medicina**, v. 101, n. 1, fev. 2022.

JUNIOR, Ricardo Brito de Oliveira; LOURENÇO, Patrick Menezes. Alterações Laboratoriais e a COVID-19. **Carta ao Editor. RBAC**. V. 52, n. 2, p. 198-200, ago. 2020.

KAISER, Ursula B; MIRMIRA, Raghavendra G; STEWART, Paul M. Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists. **J Clin Endocrinol Metab**, 105(5):1–3, may. 2020.

LIMA, Alice Marques Moreira, et al. D-Dímero e Covid-19/Covid-19 and D-Dimer. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 18073-18083, ago. 2021.

LIPPI, Giuseppe; PLEBANI, Mario; HENRY, Brandon Michael. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. **Clinica Chimica Acta**, Volume 506. 2020.

LUCAS TC, Seabra F P, Santos L P. et al. Prevalência clínica-epidemiológica dos pacientes cirúrgicos de varizes em membros inferiores. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro**. 2019;9:e3322.

LUZI, Livio; RADAELLI, Maria Grazia. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. **Acta diabetologica**, v. 57, p. 759-764, april. 2020.

MACHADO, Gabriela Rocha Garcia; PINHATI, Fernanda Romanholi. Tratamento de diálise em pacientes com insuficiência renal crônica. **Cadernos UniFOA**. V. 9, n. 26, p. 137–148, dez. 2014.

MARONE, Enrico M.; RINALDI, Luigi F. Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: preliminary data and possible explanations. **Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, v. 8, n. 4, p. 694-695, dec. 2020.

MIRANDA, Carla, et al. Implicações do uso de antibióticos durante a pandemia de COVID-19: presente e futuro. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, V. 75, Issue 12, p. 3413-3416, dec. 2020.

MORAIS, Cláudio Antônio Ramos et al. Síndrome de Paget-schoroetter. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v. 17, p.42, mar. 2009.

MASOCATTO, Nílo Olímpio et al. Síndrome do desfiladeiro torácico: uma revisão narrativa. **Revista do colégio brasileiro de cirurgiões**, V. 46 (5), jul. 2019.

NAHUM, Julien et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **JAMA network open**, v. 3, n. 5, p. e2010478-e2010478, may. 2020.

OLIVEIRA, Maura Salaroli de. **Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica de meropenem e vancomicina em pacientes submetidos a diálise estendida de baixa**

eficiência (SLED). 2017. Tese (Doutorado) Faculdade de medicina da universidade de São Paulo.

PRESTI, C. et al. **Projeto diretrizes SBACV- Trombose venosa profunda: diagnóstico e tratamento**. 2015.

PIZZOLO, Francesca et al. Deep vein thrombosis in SARS-CoV-2 pneumonia-affected patients within standard care units: exploring a submerged portion of the iceberg. **Thrombosis research**, v. 194, p. 216-219, oct. 2020.

PUIG-DOMINGO M, MARAZUELA M, GIUSTINA A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. **Endocrine**. 2020; 68(1): 2-5.

RAMOS, Roberta Pulcheri; OTA-ARAKAKI, Jaquelina Sonoe. Trombose e anticoagulação na COVID-19. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, jul. 2020.

RASSAM, Eric et al. Complicações tromboembólicas no paciente cirúrgico e sua profilaxia. **Arquivos Brasileiros de cirurgia digestiva**, v. 22, p. 41-4, jan. 2009.

RISMANBAF, Ali; ZAREI, Sara. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. **Archives of academic emergency medicine**, v. 8, n. 1, p. e17-e17, mar. 2020.

VELLANO, Patrícia Oliveira; PAIVA, Maykon Jhuly Martins de. The use of antimicrobial agents in COVID-19 and infections: what we know. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, e841997245, set. 2020.

VIEIRA, Luciana Maria Guerra Coimbra Rego et al. A incidência de Trombose venosa profunda em pacientes submetidos a artroplastia de joelho. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 1, p. 1506-1508, jan. 2023.

VOICU, Sebastião et al. Pathophysiological processes underlying the high prevalence of deep vein thrombosis in critically ill covid-19 patients. **Front Physiol**. Jan, 2021.

XAVIER, Vanderléia; LIMA, Carlos Bezerra de. Tratamento da doença renal crônica: abordando as contribuições da teoria do autocuidado. **Temas em Saúde**, João Pessoa, v. 18, n. 1, p. 205-323, 2018.

ANEXO A- Comprovante de Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB

Plataforma
Brasil

COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DISFUNÇÕES HEMATOLÓGICAS: TROMBOSE VENOSA PROFUNDA NA SÍNDROME INFECCIOSA CAUSADA PELA COVID-19

Pesquisador: DIEGO ROBERTO BORGES GOMES DA SILVA

Versão: 1

CAAE: 50831121.0.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 092462/2021

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto DISFUNÇÕES HEMATOLÓGICAS: TROMBOSE VENOSA PROFUNDA NA SÍNDROME INFECCIOSA CAUSADA PELA COVID-19 que tem como pesquisador responsável DIEGO ROBERTO BORGES GOMES DA SILVA, foi recebido para análise ética no CEP Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - UnB em 16/08/2021 às 14:22.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

ANEXO B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar voluntariamente da pesquisa intitulada: **DISFUNÇÕES HEMATOLÓGICAS: TROMBOSE VENOSA PROFUNDA NA SÍNDROME INFECCIOSA CAUSADA PELA COVID-19**, sob a responsabilidade do pesquisador **Enf. Diego Roberto Borges Gomes da Silva** em cooperação com Prof^º. Dr^º. **Lívia Cristina de Sá Barreto e Enf. Helói Avelino da Silveira**.

Solicitamos sua autorização para utilização dos dados clínicos que foram registrados no seu prontuário durante todo o período de sua internação no Hospital Santa Lúcia Sul, localizado no SHLS 716 Blocos A, B e C - Asa Sul, Brasília - DF, 70390-700.

Trata-se de um estudo mediante ao Mestrado no Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UNB).

A trombose é um problema de saúde causado pela formação de um coágulo (trombo devido ao endurecimento do sangue), que na maioria das vezes é desenvolvido nos membros inferiores como panturrilha e coxas. O objetivo principal da pesquisa é identificar situações de trombose no ambiente hospitalar associadas ao COVID-19. A justificativa para a elaboração do trabalho está relacionada com o aumento da mortalidade por trombose em diversas situações mesmo após a cura da COVID-19.

O (a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários e lhe asseguramos que seu nome e seus dados não aparecerão, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). Em caso de óbito ou qualquer impossibilidade da assinatura do paciente, a autorização se dará por meio do familiar ou responsável legal.

A participação será mediante sua autorização para que possamos coletar os seguintes dados do seu prontuário eletrônico: **idade, sexo, principais comorbidades, vacinação contra a COVID19, resultados de exames laboratoriais de D-dímero, fibrinogênio, hemograma e tipo sanguíneo, se houve necessidade da utilização de oxigênio durante o período de internação, uso de medicações, além de exames de imagens que tenham sido realizadas com ultrassonografia, tomografia computadorizada, e ressonância magnética**. Será analisado também se houve ou não alta hospitalar bem sucedida.

Com relação aos riscos sob sua participação nesta pesquisa, informamos que a avaliação de dados em prontuários pode oferecer o risco de exposição acidental com a falha no sigilo e confidencialidade devido ao escape de informações que possa ocorrer no desenvolvimento do estudo. Todavia, este risco será minimizado ocultando sua identidade, não haverá exposição do nome, data de nascimento, registro geral, filiação, ou qualquer característica que facilite sua identificação.

Se o(a) senhor(a) aceitar participar, estará contribuindo para aumentar o conhecimento dos profissionais sobre o tema, o que poderá beneficiar outras pessoas que posteriormente apresentarem casos semelhantes ao seu.

A pesquisa será capaz de encorajar profissionais de saúde para a continuidade na prevenção de problemas sanguíneos mesmo após a cura da COVID-19, além de contribuir com o levantamento de informações e sugestões que serão capazes de reduzir a taxa de mortalidade por trombose no período pós-infecção por COVID-19.

O(a) Senhor(a) pode recusar que seus dados de tratamento sejam utilizados sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a) a qualquer momento. Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Uma vez que o tratamento já está concluído, também não haverá gastos associados ao mesmo. Mas se houverem gastos, esses serão de nossa responsabilidade.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, o(a) senhor(a) deverá buscar ser indenizado pelo pesquisador, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil, e os custos serão arcados pelo pesquisador responsável pelo estudo.

Os resultados do trabalho serão divulgados na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (FS/UNB), podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais originais serão utilizados para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação ao trabalho, por favor telefone para: (61) 99396-3780 Diego Roberto Borges Gomes da Silva, disponível 24 horas, inclusive para ligações a cobrar, e na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília no telefone (61) 3107-1702, em horário comercial. Se preferir, poderá também entrar em contato por e-mail: **diego.borges12@outlook.com**.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do Termo de Consentimento ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail **cepfs@unb.br** ou **cepfsunb@gmail.com**, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus

Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o(a) Senhor(a).

Nome e assinatura do Participante de Pesquisa

Nome e assinatura do Responsável legal (quando necessário)

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____

