



Trombose venosa profunda pós Covid-19: uma revisão integrativa

Deep vein thrombosis after Covid-19: an integrative review

Trombosis venosa profunda post Covid-19: una revisión integradora

Julia Mothé Campos^{1*}, Bruno Cezario Costa Reis¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar o padrão os principais fatores de risco de desencadeiam a Trombose venosa profunda (TVP), relacionando com a pós infecção da Covid-19. Avaliando, assim, a existência da prevalência de fatores que influenciam diretamente tal patologia. **Métodos:** A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Directory of Open Access Journals. Os descritores utilizados foram “Risk Factors”, “Diagnosis”, “Venous Thrombosis” e “Covid-19”. Os critérios de inclusão foram artigos de newspaper article, randomized controlled trial, clinical study e clinical trial, ensaios clínicos, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês, português, espanhol e no intervalo de 2020 a 2022. **Resultados:** Mesmo os fatores de risco para o desenvolvimento do TVP pós a infecção de Covid-19 possuem variações, ocorrem sobretudo em pacientes portadores de obesidade grau III, HAS, DM2, cardiopatias, câncer, história prévia de TVP e outras comorbidades. **Considerações finais:** Dessa forma, pacientes com tal infecção e comorbidades vasculares e cardíacas, como a HAS, estão desenvolvendo maior facilidade de contrair TVP, devido ao aumento da viscosidade sanguínea gerada pela tempestade de prostaglandinas que são liberadas no sangue por consequência da infecção.

Palavras-chave: Fatores de risco, Diagnóstico, Trombose venosa, COVID-19.

ABSTRACT

Objective: To analyze the pattern of the main risk factors that trigger Deep vein thrombosis (DVT), relating to the post-infection of Covid-19. Evaluating, thus, the existence of the prevalence of factors that directly influence such pathology. **Methods:** The methodological approach of this work proposes an integrative review of the literature in the National Library of Medicine, Virtual Health Library and Directory of Open Access Journals databases. The descriptors used were “Risk Factors”, “Diagnosis”, “Venous Thrombosis” and “Covid-19”. Inclusion criteria were newspaper article articles, randomized controlled trial, clinical study and clinical trial, clinical trials, case-control studies, cohort study, open access, published in English, Portuguese, Spanish and between 2020 and 2022. **Results:** Even the risk factors for the development of DVT after Covid-19 infection

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

vary, they occur mainly in patients with grade III obesity, SAH, DM2, heart disease, cancer, previous history of DVT and other comorbidities. **Final considerations:** Thus, patients with such an infection and vascular and cardiac comorbidities, such as SAH, are developing a greater ease of contracting DVT, due to the increase in blood viscosity generated by the storm of prostaglandins that are released into the blood as a result of the infection.

Key words: Risk factors, Diagnosis, Venous thrombosis, COVID-19.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el patrón de los principales factores de riesgo desencadenantes de la Trombosis venosa profunda (TVP), relacionados con la posinfección de la Covid-19. Evaluando, así, la existencia de la prevalencia de factores que influyen directamente en esta patología. **Métodos:** El enfoque metodológico de este trabajo propone una revisión integradora de la literatura en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina, Biblioteca Virtual en Salud y Directorio de Revistas de Acceso Abierto. Los descriptores utilizados fueron “Factores de Riesgo”, “Diagnóstico”, “Trombosis Venosa” y “Covid-19”. Los criterios de inclusión fueron artículos de periódico, ensayo controlado aleatorizado, estudio clínico y ensayo clínico, ensayos clínicos, estudios de casos y controles, estudio de cohortes, acceso abierto, publicados en inglés, portugués, español y entre 2020 y 2022. **Resultados:** Incluso los factores de riesgo para el desarrollo de TVP posterior a la infección por Covid-19 varían, se presentan principalmente en pacientes con obesidad grado III, HAS, DM2, cardiopatías, cáncer, historia previa de TVP y otras comorbilidades. **Consideraciones finales:** Así, los pacientes con dicha infección y comorbilidades vasculares y cardíacas, como la HAS, están desarrollando una mayor facilidad para contraer TVP, debido al aumento de la viscosidad sanguínea generado por la tormenta de prostaglandinas que se liberan a la sangre como resultado de la infección.

Palabras clave: Factores de riesgo, Diagnóstico, Trombosis de la vena, COVID-19.

INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, a China relatou a Organização Mundial de Saúde (OMS) pessoas diagnosticadas com uma doença respiratória, sem etiologia conhecida. Depois de uma semana do ocorrido, pesquisadores chineses compartilharam o sequenciamento do novo vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Ainda no mesmo período a OMS decretou o fato ocorrido como “Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional” devido ao crescente número de casos nos países afetados (ALMEIDA MJ, et al., 2019).

A trombose venosa se destaca entre as complicações associadas à Covid-19. Por causa da inflamação sistêmica excessiva, ativação da placa, disfunção endotelial e infecção da corrente sanguínea, o paciente tem maior probabilidade de desenvolver trombose. Porque as anormalidades hemostáticas com maior correlação são as trombocitopenias e o aumento dos níveis de D-dímeros. A gravidade da doença pode estar ligada ao Púrpura Trombocitopênica Trombótica e tempo de protrombina prolongados, bem como ao aumento de Interleucinas 6, o que pode ser um sinal de perfil pré - coagulante. No entanto, há poucos detalhes sobre essas alterações hemostáticas em relação ao SARS-CoV-2 (ROSSI FH, 2020).

Trombose Venosa Profunda (TVP) é uma condição médica grave que geralmente é tratável. Acontece quando um coágulo de sangue se forma dentro de uma veia profunda, geralmente na perna, coxa ou braço. Se parte desse coágulo migrar para os pulmões, pode ocorrer o desenvolvimento de Embolia Pulmonar (EP), a complicação mais grave da TVP, colocando em risco a vida do paciente. Para evitar que mais coágulos cresçam e se formem, é fundamental que os pacientes com TVP ou EP sejam diagnosticados e tratados o mais rápido possível (HUANG C, et al., 2020).

Aproximadamente metade das pessoas com TVP não apresenta nenhum sintoma. O aparecimento de dor torácica ou falta de oxigênio devido a embolia pulmonar nessas pessoas pode ser o primeiro sinal da presença

de um coágulo sanguíneo. Em outros casos, se uma veia profunda da perna é afetada, a panturrilha se incha e fica dolorida, sensível ao toque e quente. Dependendo das veias envolvidas, a deficiência, pé e coxa também podem lesar. Da mesma forma, se uma veia do braço estiver ferida, ela pode estar infectada (CHEN N, et al., 2020).

Pacientes com tipo grave de Covid-19 costumam apresentar quadros tromboembólicos, incluindo TVP e EP. O TVP se desenvolve em um quarto dos pacientes em terapia intensiva que também apresentam anticoagulação significativa. Uma pandemia de Covid-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, pode causar lesões alveolares pulmonares e insuficiência respiratória rápida, além de alta prevalência de doenças cardiovasculares, principalmente TVP. Os dados clínicos obtidos indicam que esta é uma doença associada a um risco aumentado de trombose, e que conduz a uma evolução clínica pobre e a um prognóstico reservado (TANG N, et al., 2020).

Pacientes com suspeita clínica de Covid-19, mesmo que atendidos em casa, e principalmente aqueles com febre, anorexia e diarreia, devem ser orientados sobre a importância da hidratação, alimentação saudável e atividade física. Em caso de suspeita clínica de TVP, o paciente deve ser orientado a contatar um angiologista ou cirurgião vascular por meio de telemedicina e, se necessário, realizar uma consulta presencial (CONNORS JM e LEVY JH, 2020).

Com o teste positivo para infecção com SARS-CoV-2, dentro de 30 dias após o teste positivo, 0,8% dos pacientes desenvolvem tromboembolismo venoso, comparado a 0,5% dos pacientes com teste negativo. Em relação à fisiopatologia da trombose na Covid-19, novos dados destacam que pacientes com formas graves da doença apresentam ativação plaquetária sustentada, o que contribui para o aumento do risco de trombose. A lesão endotelial é outro fator fisiopatológico que pode intervir, alterando a hemostasia (ULHAQ ZS e SORAYA GV, 2020).

A tempestade de citocinas, que aparece em pacientes com formas graves da doença, também aumenta o risco de coagulopatia e trombose. A superprodução de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-6, interleucina-8 e interleucina-1 é considerada a causa da tempestade de citocinas, que pode causar falência de múltiplos órgãos e possivelmente morte (ZHOU F, et al., 2020).

Devido às consequências clínicas da hipercoagulabilidade em pacientes com Covid-19, hemograma com contagem de plaquetas, esfregaço de sangue periférico, tempo de protrombina, TTPa, fibrinogênio e D-dímeros devem ser monitorados em todos os pacientes hospitalizados. Além disso, esses pacientes devem ser investigados e rastreados para trombose venosa profunda, preferencialmente por duplex scan (XIE Y, et al., 2020).

As complicações trombóticas na Covid-19 apresentam algumas características únicas que devem ser investigadas mais profundamente, para um melhor manejo desta doença (KLOK FA, et al., 2020; SCHÜNEMANN HJ, et al., 2020). De tal maneira, esta revisão teve como objetivo analisar o padrão os principais fatores de risco de desencadeiam a TVP, relacionando com a pós infecção do Covid-19. Avaliando, assim, a existência da prevalência de fatores que influenciam diretamente tal patologia.

MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho propõe uma compilação bibliográfica de pesquisa qualitativa e descrição de personagens por meio de uma revisão abrangente da literatura. *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) foram as bases de dados utilizadas.

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “*Risk Factors*”, “*Diagnosis*”, “*Venous Thrombosis*” e “*Covid-19*” utilizando o operador booleano “*and*”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas

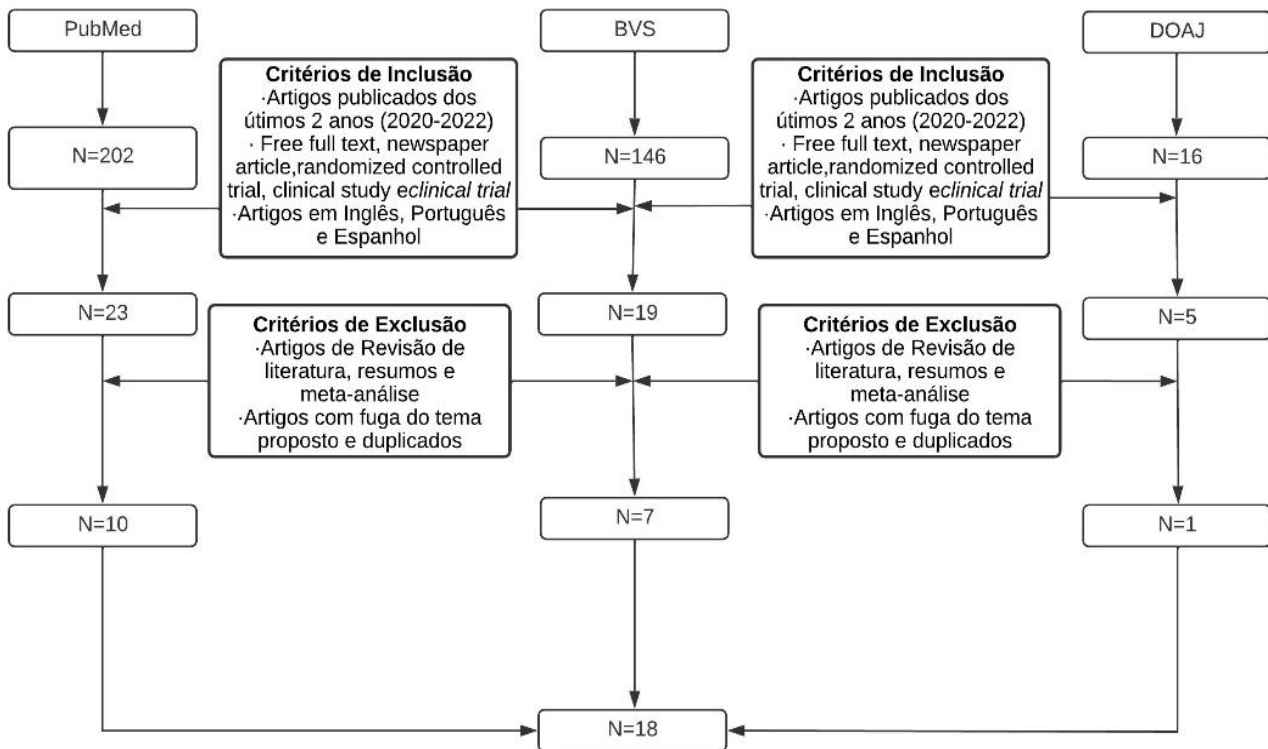
bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão.

Ocorreu a utilização de filtros de pesquisa como *newspaper article*, *randomized controlled trial*, *clinical study* e *clinical trial*. Também foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, português e espanhol. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de publicação de 2020 a 2022. Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e metanálise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de TVP pós Covid-19.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 321 artigos. Foram encontrados 201 artigos na base de dados PubMed, 118 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e dois artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 17 artigos na base de dados PubMed, um artigo no DOAJ e 16 artigos na BVS, sendo que 11 artigos foram retirados por estarem duplicados entre as plataformas PubMed e BVS e um artigo foi retirado por estar em duplicado nas plataformas DOAJ e BVS, resultando em quatro artigos dos selecionados na BVS, totalizando para análise completa 18 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Doaj.



Fonte: Campos JM e Reis BCC, 2022.

Os 18 artigos selecionados, foram avaliados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, principais fatores de risco para o desenvolvimento de TEP pós infecção pelo Covid-19 conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados e principais fatores de risco para o desenvolvimento de TEP pós Covid-19.

Autor e ano	N	Fator de risco para tromboembolismo pulmonar pós Covid-19
Benger M, et al. (2020)	5	Infecção concomitante e Hipertensão arterial sistêmica
Yu Y, et al. (2020)	142	Hipertensão arterial sistêmica e Diabetes Mellitus tipo 2
Zhang P, et al. (2020)	14	Infecção concomitante
Taccone FS, et al. (2020)	31	Insuficiência Renal e Diabetes Mellitus tipo 2.
Atallah B, et al. (2021)	86	Obesidade Grau III
Rivera-Caravaca JM, et al. (2021)	81	Hipertensão arterial sistêmica, Diabetes Mellitus tipo 2, Câncer e Doença cardiovascular
Tholin B, et al. (2021)	82	Obesidade Grau III e Hipertensão arterial sistêmica
Suresh P e Petchey W (2021)	188	Insuficiência Renal, Hipertensão arterial sistêmica e Diabetes Mellitus tipo 2
Bunch CM, et al. (2021)	26006	Hipertensão arterial sistêmica
Kadono Y, et al. (2020)	262	Trombose Venosa profunda prévio
Santo DAE, et al. (2020)	1	Dímero D elevado
Rosovsky RP, et al. (2020)	3	Insuficiência Renal
Bikdeli B, et al. (2020)	852	Hipertensão arterial sistêmica, Diabetes Mellitus tipo 2, Insuficiência Renal e Doença cardiovascular
Barco S, et al. (2020)	1	Acidente vascular cerebral prévio
Tu TM, et al. (2020)	20	Acidente vascular cerebral, Diabetes Mellitus tipo 2 e Doença cardiovascular
Friedrich MS, et al. (2020)	250	Câncer
Lavinio A, et al. (2021)	600	Hipertensão arterial sistêmica
Hill JB, et al. (2020)	4	Hipertensão arterial sistêmica

Fonte: Campos JM e Reis BCC, 2022.

Dos 19 artigos analisados, nove artigos apresentavam hipertensão arterial sistêmica (HAS) como principal fator de risco para o desenvolvimento de TVP pós infecção pelo vírus Covid-19. Além disso, seis artigos apresentam a diabetes mellitus tipo 2, quatro artigos relatam a insuficiência renal, dois artigos abordaram a obesidade grau III e dois relatam o câncer de modo geral como principal fator de risco.

Além disso, três artigos as doenças cardiovasculares como fator de risco, dois artigos a infecção concomitante e apenas um artigo relata o acidente vascular cerebral prévio, dímero D elevado e história de TVP prévio como fator de precipitante no paciente quando se discute trombose venosa profunda.

DISCUSSÃO

A Covid-19 é uma doença respiratória grave causada pelo vírus SARS-CoV-2, e é a atual pandemia global. É uma doença infecciosa de disseminação rápida e incontrolável, devido ao seu período de incubação prolongado, que pode durar de 2 a 14 dias e durante o qual o indivíduo pode não apresentar sintomas ou apresentar apenas sintomas menores. A Covid-19 foi declarada emergência sanitária mundial pelo Comitê de Emergência da Organização Mundial da Saúde em janeiro de 2020. Tosse seca e tão comum como os sintomas da doença, mas ela pode evoluir para complicações como síndrome de desconforto respiratório agudo, insuficiência de órgão alvo, EP e TVP (BENGER M, et al., 2020; BIKDELI B, et al., 2020).

Existem três fatores principais que podem contribuir para o desenvolvimento da TVP: lesão na veia, aumento da tendência de formação de vasos sanguíneos e redução do fluxo sanguíneo. Durante uma cirurgia

ou um lesão em um colete ou uma perna, as veias podem ser lesadas por irritantes, inflamações ou certos distúrbios, como um tromboangíte obliterante. Eles também podem ser feridos por um coágulo, tornando mais provável a formação de um segundo coágulo (YU Y, et al., 2020).

Algumas doenças, como câncer e outros distúrbios hereditários da coagulação do sangue, fazem com que o sangue coagule quando não deveria. Alguns medicamentos, como contraceptivos orais, terapia com estrogênio e medicamentos que agem como o estrogênio, pode acelerar o processo de coagulação. A fumigação também é um fator de risco. Às vezes, após um parto ou um procedimento cirúrgico, os coágulos sanguíneos se formam com mais facilidade. É do conhecimento geral entre os idosos que a desidratação acelera a coagulação sanguínea e, conseqüentemente, contribui para o aparecimento da TVP (ZHANG P, et al., 2020; HILL JB, et al., 2020).

O fluxo de sangue é retardado durante uma repetição prolongada e outras vezes quando as pernas se movimentam normalmente, pois os músculos da panturrilha não se contraem e não empurram o sangue para o coração. Como resultado, a TVP pode ocorrer em pessoas que foram internadas no hospital após sofrer um infarto do miocárdio ou outra doença grave, como insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva (DPOC) ou AVC e que foram incapazes de misturar adequadamente suas pernas vários dias, ou em pessoas que têm paralisia na parte inferior do corpo e pernas (TACCONE FS, et al., 2020; BARCO S, et al., 2020).

De acordo com Lavinio A, et al. (2021) pacientes admitidos por Covid-19, descobriram que 16% dos p tiveram uma complicação trombótica durante a hospitalização. Desses casos, 11,1% tiveram trombose arterial, 8,9% infarto do miocárdio, 1,6% acidente vascular cerebral isquêmico e 1% trombose arterial sistêmica. Tromboembolismo venoso foi encontrado em 6,2% dos pacientes (ATALLAH B, et al., 2021; LAVINIO A, et al., 2021).

Kadono Y, et al. (2020) relata que pacientes testados para Covid-19 apresentam a incidência de TVP em pacientes ambulatoriais e internados, em 30 dias. Após uma grande cirurgia, como uma pelve, quadril ou joelho, é possível que reapareça. Ela pode ocorrer em pessoas saudáveis que ficam confinadas por um longo período de tempo, como em longas viagens de carro ou avião, embora a trombose seja extremamente incomum nessas circunstâncias e, em geral, ocorra naqueles com fatores de risco. Quase um quarto dos pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva apresentou eventos trombóticos, que foram associados a um maior risco de mortalidade intra-hospitalar (RIVERA-CARAVACA JM, et al., 2021; KADONO Y, et al., 2020).

Idade superior a 60 anos, câncer, agentes quimioterápicos como bevacizumabe, modulação hormonal, moduladores do receptor de estrógeno, contraceptivos orais e terapia de reposição de estrógeno, testosterona exógena, insuficiência cardíaca, mobilidade reduzida, cateteres venosos de demora, doença mieloproliferativa, síndrome nefrótica, obesidade, gestação/período pós-parto, tromboembolismo prévio, anemia falciforme, tabagismo, avc, trauma/cirurgia, outras condições associadas à mobilidade reduzida, lesão venosa ou hipercoagulabilidade e distúrbios trombóticos são fatores de risco para o desenvolvimento de TVP (THOLIN B, et al., 2021; TU TM, et al., 2020).

Apesar de os fatores de risco para o desenvolvimento de TVP após a infecção por Covid-19 variarem, essas discrepâncias ocorrem com mais frequência em pacientes com fatores de risco como idade avançada, obesidade grau III, HAS, DM2, cardiopatias, pneumopatias, câncer, trombofilias, TVP história e outras comorbidades. Além disso, imobilização, desidratação e necessidade de ventilação mecânica são fatores que podem contribuir para a alta prevalência de TVP na Covid-19 (SURESH P e PETCHEY W, 2021).

Descobriu-se que altos níveis de D-dímero nas admissões estavam ligados a um prognóstico ruim para o Covid-19. Recomenda-se que, nos casos mais graves da Covid-19, a terapia com heparina seja utilizada sempre que possível, salvo contra-indicações absolutas e evidência de redução da mortalidade do paciente. Resultados anormais de coagulação, particularmente produtos de degradação de D-dímero e fibrina com níveis marcadamente elevados, são comuns em pacientes com Covid-19 que evoluem para a morte (BUNCH CM, et al., 2021; FRIEDRICH MS, et al., 2020).

O fator de risco independente mais importante é a história prévia de TVP, o que aumenta o risco de um novo episódio em 25%. Isso é demonstrado na anatomopatologia pela presença frequente de coágulos antigos em trombos agudos. A arteriosclerose é causada por um fenômeno em que um endotélio lesado facilita a formação de placas ateromatosas, que podem sofrer rupturas que permitem que o sangue flua entre o sistema circulatório e o subendotélio, formando trombos que podem se fragmentar e causar trombose no sistema arterial. A HAS causou arteriais responsáveis por trombozes, tanto no sexo masculino quanto no feminino, e essas trombozes levaram ao quadro de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (KADONO Y, et al., 2020; LAVINIO A, et al., 2021).

Segundo a OMS, a Covid-19 apresenta diversas implicações cardiovasculares importantes, e os pacientes com doença cardiovascular prévia apresentam maior risco de evoluírem com eventos trombóticos. Os efeitos diretos e/ou indiretos do Covid-19, tais como infecções, tempestade de citocinas (IL-6, IL-8, TNF- α) e hipóxia constituem fatores de risco para eventos trombóticos, resultando em quadros clínicos graves de coagulação intravascular disseminada (CIVD) (SANTO DAE, et al., 2020).

Além dessas características, o perfil dos pacientes com Covid-19 que apresentaram TVP incidem associados a idade dos enfermos, revelando que pacientes mais velhos (maior que 65 anos), com história de cirurgia prévia e longos períodos de imobilização a incidência é maior. Outra característica foi a prevalência dos eventos nos pacientes graves internados em UTI com COVID-19, houve a elevada incidência de TVP e no gênero masculino (ROSOVSKY RP, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TVP é um grande efeito colateral que está causando aumento de mortalidade em pacientes com COVID-19 ou gerando sequelas muito severas. Foi observado que pacientes com tal infecção e que possuem comorbidades vasculares e cardíacas, como a HAS, estão desenvolvendo maior facilidade de contrair TVP, devido ao aumento da viscosidade sanguínea gerada pela tempestade de prostaglandinas que são liberadas no sangue por consequência da infecção. As medidas de prevenção de transmissibilidade, vacinação e o monitoramento de trombogênicos são as principais indicações para se evitar a aquisição desses efeitos colaterais com alta taxa de gravidade, para um melhor desfecho da patologia.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA MJ, et al. Diretrizes de conceito, diagnóstico e tratamento da trombose venosa superficial. *J vasc bras*, 2019; 18: e20180105.
2. ATALLAH B, et al. The impact of protocol-based high-intensity pharmacological thromboprophylaxis on thrombotic events in critically ill COVID-19 patients. *Anaesthesia*, 2021; 76(3): 327–335.
3. BARCO S, et al. Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with coronavirus disease-2019 (the OVID study): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2020; 21(1).
4. BENDER M, et al. Intracerebral hemorrhage and COVID-19: Clinical characteristics from a case series. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020; 88: 940–944.
5. BIKDELI B, et al. Intermediate versus standard-dose prophylactic anticoagulation and statin therapy versus placebo in critically-ill patients with COVID-19: Rationale and design of the INSPIRATION/INSPIRATION-S studies. *Thrombosis Research*, 2020; 196, 382–394.
6. BUNCH CM, et al. Thromboelastography-guided anticoagulant therapy for the double hazard of thrombohemorrhagic events in COVID-19: A report of 3 cases. *American Journal of Case Reports*, 2021; 22(1): 4
7. CHEN N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 395(10223): 507-13.
8. CONNORS JM, LEVY JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020; 18(7): 1559-61.
9. FRIEDRICH MS, et al. Coronavirus-induced coagulopathy during the course of disease. *PLoS ONE*, 2020;15.
10. HILL JB, et al. Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: A retrospective study. *Blood Advances*, 2020;4(21).
11. HUANG C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020;395(10223):497-506.
12. KADONO Y, et al. A case of COVID-19 infection presenting with a seizure following severe brain edema. *Seizure*, 2020; 80: 53–55.

13. KLOK FA, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 2020; 191: 145-7.
14. LAVINIO A, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. *Critical Care*, 2021; 25(1).
15. RIVERA-CARAVACA JM, et al. Direct-acting oral anticoagulants use prior to COVID-19 diagnosis and associations with 30-day clinical outcomes. *Thrombosis Research*, 2021; 205: 1–7.
16. ROSOVSKY RP, et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Position Paper from the National PERT Consortium. In *Chest*. Elsevier Inc, 2020; 158(6): 2590-2601.
17. ROSSI FH. Tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. *J vasc bras*, 2020; 19: e20200107.
18. SANTO DAE, et al. In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe Covid-19. *MedRxiv*, 2020.
19. SCHÜNEMANN HJ, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and no hospitalized medical patients. *Blood Adv*, 2018; 2(22): 3198-3225.
20. SURESH P, PETCHHEY W. ChAdOx1 nCOV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis (CVST). *BMJ Case Reports*, 2021; 14(6).
21. TACCONE FS, et al. Higher intensity thromboprophylaxis regimens and pulmonary embolism in critically ill coronavirus disease 2019 patients. *Critical Care Medicine*, 2020; 1087–1090.
22. TANG N, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 2020; 18(4): 844-7.
23. THOLIN B, et al. Incidence of thrombotic complications in hospitalised and non-hospitalised patients after COVID-19 diagnosis. *British Journal of Haematology*, 2021; 194(3): 542–546.
24. TU TM, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Patients with COVID-19 Infection: a Case Series and Systematic Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2020; 29(12).
25. ULHAQ ZS, SORAYA GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*, 2020; 50(4): 382-3.
26. XIE Y, et al. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2020; 2(2): e200067.
27. YU, Y, et al. Incidence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Hospitalized COVID-19 Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2020; 26.
28. ZHANG P, et al. Applicability of bedside ultrasonography for the diagnosis of deep venous thrombosis in patients with COVID-19 and treatment with low molecular weight heparin. *Journal of Clinical Ultrasound*, 2020; 48(9): 522–526.
29. ZHOU F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395(10229):1054-62.