

Trombose venosa profunda em pacientes com COVID-19: revisão integrativa da literatura

Deep vein thrombosis in patients with COVID-19: integrative literature review

Camila Piveti Farias¹, Vitor Moreira Alvarenga², Maria Cristina Almeida de Souza^{3*}

Como citar esse artigo. Farias, C. P.; Alvaenga, V. M.; Souza, M. C. A. Trombose venosa profunda em pacientes com COVID-19: revisão integrativa da literatura. *Revista de Saúde* 2021 Ago/Nov.; 12 (3): 20-25.

Resumo

A doença respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2, identificada como COVID-19, é uma doença infecciosa que apresenta uma rápida e descontrolada propagação, sendo a causa da pandemia mundial atualmente em andamento. Esse vírus gera uma resposta desregulada progressiva, com a síntese de IL-6 e outros mediadores inflamatórios que contribui para ativar o sistema complemento e a cascata de coagulação, causando um estado de hipercoagulabilidade, que potencializa a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP). O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura sobre a TVP em pacientes diagnosticados com COVID-19. O presente estudo é do tipo qualitativo, retrospectivo, realizado através de uma revisão integrativa de literatura nas bases de dados eletrônicas PubMed, Science Direct e Biblioteca Virtual em Saúde, artigos publicados nos anos de 2020 e de 2021. Foram selecionados 25 artigos que atenderam aos critérios de inclusão. Foi observada uma expressiva incidência de TVP em pacientes com COVID-19, principalmente nos admitidos em unidade de terapia intensiva, do sexo masculino com comorbidades. Esse estudo demonstrou a necessidade de despertar a atenção da equipe médica sobre a TVP como sintoma clínico da COVID-19, mesmo nos pacientes que não apresentam sintomas típicos da virose.

Palavras-chave: Trombose; Trombose Venosa Profunda; COVID-19

Abstract

The acute respiratory disease caused by SARS-CoV-2, identified as COVID-19, is an infectious disease that has a rapid and uncontrolled spread, being the cause of the worldwide pandemic currently in progress. This virus generates a progressive deregulated response, with the synthesis of IL-6 and other inflammatory mediators that contribute to activating the complement system and the coagulation cascade, causing a state of hypercoagulability, which potentiates the occurrence of deep vein thrombosis (DVT). The aim of the present study was to review the literature on DVT in patients diagnosed with COVID-19. This is a qualitative, retrospective study, carried out through an integrative literature review in the electronic databases PubMed, Science Direct and Virtual Health Library, articles published in 2020 and 2021. Twenty-five articles were selected that met the Inclusion criteria. A significant incidence of DVT was observed in patients with COVID-19, especially in male patients admitted to the intensive care unit with comorbidities. This study demonstrated the need to draw the attention of the medical team to DVT as a clinical symptom of COVID-19, even in patients who do not present typical symptoms of the virus.

Keywords: Thrombosis; Venous Thrombosis; COVID-19

Introdução

A doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, conhecida como COVID-19, é uma enfermidade viral altamente contagiosa que envolve principalmente o sistema respiratório superior e inferior¹⁻². A doença que começou em Whuan, na China, em dezembro de 2019, se espalhou rapidamente por todo o mundo, tornando-se uma pandemia³⁻⁴. Apesar de afetar principalmente os pulmões, os pacientes acometidos

pela virose apresentam distúrbios de coagulação e marcada predisposição para trombose venosa profunda (TVP), sendo esse distúrbio secundário associado a 10% das causas de morte nos pacientes com diagnóstico de COVID-19. A TVP é uma condição clínica em que ocorre formação de um coágulo sanguíneo em uma veia profunda, geralmente, na parte inferior da perna, na coxa ou na pelve. A sua complicação mais grave é a chamada embolia pulmonar, quando um coágulo percorre os vasos sanguíneos do nosso corpo e atinge os pulmões,

Afiliação dos autores:

¹Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0628-0333>

²Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8696-8148>

³Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7631-723X>

* Email de correspondência: mcas.souza@uol.com.br

Recebido em: 06/08/2021. Aceito em: 30/08/2021.

podendo ser fatal⁵.

O coronavírus SARS-CoV-2 utiliza como principal receptor para adentrar na célula, a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2). Esta proteína de membrana é expressa nos pulmões, coração, rins e vários outros tecidos. Nesse contexto, infere-se que a ligação do SARS-CoV-2 à ACE-2 leva a resposta inflamatória (local e sistêmica), lesão endotelial e a um desequilíbrio nos sinais pró e anticoagulante, com consequente trombose macro e microvascular⁶.

Os receptores ACE-2 também são expressos no endotélio dos vasos sanguíneos, o que permite a entrada do SARS-CoV-2 na corrente sanguínea ocasionando lesão endotelial, vasculite sistêmica, miocardite, encefalite e falência de múltiplos órgãos. Os vasos sanguíneos inflamados e lesados facilitam o recrutamento das células de defesa - leucócitos, macrófagos e mastócitos - que têm papel importante na imunidade e, conseqüentemente, quanto mais agressiva a doença, maior o recrutamento. Assim, o sistema imunológico protetor leva à liberação de moléculas como a proteína C reativa, fibrinogênio, ferritina, dímero D e citocinas pró-inflamatórias, incluindo a interleucina-6 (IL-6). Uma resposta desregulada e progressiva à infecção viral, com a síntese de IL-6 e outros mediadores inflamatórios (denominada tempestade de citocinas) contribui para ativar o sistema complemento e a cascata de coagulação, causando, dessa forma, um estado de hipercoagulabilidade, que potencializa a ocorrência de trombose⁷⁻⁸.

Adicionalmente, o desenvolvimento da TVP relaciona-se também a fatores de risco individuais como, por exemplo, idade, obesidade, trombofilia hereditária ou adquirida, câncer ativo, gravidez e pós-parto que, quando presentes, podem favorecer as complicações trombóticas⁸. Deve-se considerar ainda a estase sanguínea, que provém do repouso prologando no leito hospitalar e da imobilização em pacientes internados, principalmente na unidade de terapia intensiva (UTI)⁷⁻⁹. As comorbidades como obesidade, doença autoimune, patologia decorrente de estados inflamatórios dos vasos e malignidade tendem a aumentar a carga inflamatória, o que piora o quadro clínico. Alterações como aumento no tempo de protrombina, fibrinogênio e incremento no dímero D são frequentemente observadas em pacientes com COVID-19 e estão associadas a pior evolução clínica e maior mortalidade hospitalar¹⁰⁻¹¹.

Em decorrência da atual pandemia pela COVID-19, sua gravidade e sua gama de manifestações clínicas, incluindo complicações vasculares, torna-se essencial o estudo da sua relação com eventos trombóticos que podem levar à morte. O objetivo do estudo foi revisar a literatura sobre a incidência de TVP em pacientes com COVID-19.

Metodologia

Trata-se de um estudo qualitativo, retrospectivo, realizado por meio de uma revisão integrativa de literatura nas bases de dados eletrônicas PubMed, Science Direct e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram incluídos artigos publicados nos anos de 2020 e de 2021.

Os descritores utilizados foram: “Venous Thrombosis”, “Thrombosis” e “COVID-19”, utilizando o operador booleano “AND”, empregados na língua inglesa e 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 resultados¹². Foram incluídos artigos originais, com delineamento observacional (estudos de caso-controle, de coorte, de prevalência, relatos e série de casos).

Resultados

A busca resultou em um total de 1.966 trabalhos. Foram encontrados 337 artigos na base de dados PubMed, 1.250 artigos na Science Direct e 379 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 37 artigos, sendo que desse total, 12 artigos foram excluídos por estarem duplicados nas plataformas. Por fim, foram utilizados 21 artigos da base de dados PubMed, um artigo da Science Direct e três artigos da BVS, totalizando 25 conforme demonstrado na Figura 1.

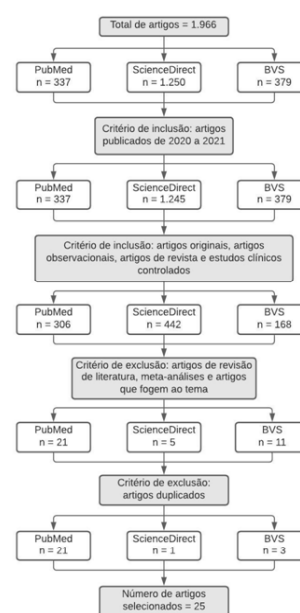


Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos nas bases de dados PubMed, Science Direct e BVS.

Fonte: Autores, 2021.

Dos 25 estudos selecionados quatro relatos de casos, seis são estudos de prevalência, oito são coortes prospectivos, cinco coortes retrospectivos, um é caso-controle e há um que é uma série de casos (Tabela 1).

Nos relatos de caso de pacientes com diagnóstico de COVID-19 que desenvolveram TVP, todos com idade superior a 50 anos, observou-se o acometimento de indivíduos de ambos os sexos, com comorbidades

Tabela 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais resultados.

AUTOR	ANO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Koleilat et al.	2021	Caso-Controle	Após 2 anos atingido a maturidade esquelética e com 6 meses de tratamento, os ângulos de Cobb eram 21° e 15°, respectivamente.
Motaganahalli et al.	2021	Coorte Retrospectivo	A correção da coluna através das técnicas de quiropraxia mostraram efeitos positivos, portanto, uma correção direita da coluna é essencial no tratamento da coluna.
Chang et al.	2021	Coorte Retrospectivo (n=443)	O estudo comparou a incidência de TVP entre pacientes com COVID-19 e sem a doença, e concluiu que 31% dos pacientes doentes desenvolveram a complicação, em comparação ao grupo não doente, cujo total foi de 19%.
Jimenez-Guiu et al.	2021	Coorte Prospectivo, não randomizado (n=67)	Entre os pacientes selecionados, 6 apresentaram TVP.
Pancani et al.	2021	Coorte Prospectivo (n=68)	Nesse estudo, 2 pacientes foram acometidos por TVP.
Erben et al.	2021	Coorte Prospectivo (n=915)	Observou-se TVP em 45 pacientes.
Nauka, Oran, Chekuri	2020	Relato de caso (n=1)	Paciente do sexo masculino, portador Hipertensão Arterial Sistêmica, com a forma leve da doença tratada na fase inicial, desenvolveu TVP.
Cai et al.	2020	Coorte Prospectivo (n=1.419)	O estudo demonstra o risco aumentado de pacientes com COVID-19 a progredir com TVP.
Pizzolo et al.	2020	Prevalência (n=43)	Dos 43 indivíduos, 12 apresentaram TVP.
Devi et al.	2021	Relato de caso (n=1)	O paciente do sexo masculino, diabético, acometido por forma grave da COVID-19 apresentou TVP.
Giorgi Pierfranceschi et al.	2020	Prevalência (n=70)	Entre 66 pacientes selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão, 6 evoluíram com TVP.
Lerardi et al.	2020	Prevalência (n=263)	Nesse estudo 67 pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 desenvolveram TVP.
Voicu et al.	2020	Coorte Prospectivo (n=56)	Foi observado TVP em 20 pacientes.
Davoodi et al.	2020	Relato de caso (n=1)	Paciente sexo feminino apresentou quadro de TVP durante o curso da COVID-19.
Rouyer et al.	2020	Prevalência (n=30)	O estudo constatou que 5 pacientes com diagnóstico de COVID-19 desenvolveram TVP.
Yee et al.	2020	Relato de caso (n=1)	Paciente sexo feminino, 62 anos, com alterações mentais desenvolveu COVID-19 e TVP.
Zerwes et al.	2020	Coorte prospectivo (n=40)	Entre os 20 pacientes com COVID-19, 4 apresentaram TVP.
Poggiali et al.	2020	Série de casos (n=2)	Um dos pacientes acometido pelo SARS-CoV 2 desenvolveu TVP.
Baccellieri et al.	2020	Coorte Retrospectivo (n=200)	O estudo concluiu que 29 pacientes evoluíram com TVP.
Franco-Moreno et al.	2020	Coorte Prospectivo (n=26)	Dos indivíduos, 2 manifestaram TVP.
Chen et al.	2020	Coorte Retrospectivo (n=316)	TVP ocorreu em 40 pacientes.
Demelo-Rodríguez et al.	2020	Coorte Prospectivo (n=156)	Entre os pacientes 23 desenvolveram TVP.

Tabela 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais resultados.

AUTOR	ANO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Karaali et al.	2020	Prevalência (n=480.931)	Detectou-se TVP em 82 pacientes com diagnóstico de COVID-19.
Yu et al.	2020	Coorte retrospectivo (n=142)	Diagnosticou-se TVP em 50 pacientes com COVID-19.
Zhang et al.	2020	Prevalência (n=143)	Nesse estudo 66 pacientes que positivaram para COVID-19 apresentaram TVP.

Fonte: Autores, 2021.

preexistentes. Houve registros de casos de pacientes que desenvolveram TVP previamente à internação – quando o diagnóstico da COVID-19 e da TVP foram simultaneamente realizados - assim como aqueles que desenvolveram a alteração vascular durante a progressão da virose, já no hospital. Em todos os casos de TVP, terapia anticoagulante foi instituída simultaneamente ao tratamento indicado para o quadro clínico de COVID-19.

Nos estudos de prevalência foi possível verificar que indivíduos infectados pelo novo coronavírus podem apresentar distúrbios de coagulação, aumentando o risco de trombose. Os testes laboratoriais de pacientes que contraíram o SARS-CoV-2 forneceram indícios sugestivos de dímero D elevado, fibrinogênio reduzido e uma taxa elevada de trombocitopenia nos grupos que sofreram TVP.

Os estudos de coorte retrospectivo mostraram também que dentre pacientes acometidos pela COVID-19 houve trombose venosa profunda de membros inferiores, evidenciando a associação entre a virose e distúrbios de coagulação.

O autor do estudo de caso-controle está em consenso com os demais: houve relação entre TVP e COVID-19. O único estudo de coorte prospectivo não randomizado demonstra conclusões semelhantes: uma parte dos pacientes doentes pela COVID-19 desenvolveu TVP. Dentre os oito estudos coortes prospectivos, observou-se que a TVP foi manifestada por alguns pacientes.

Discussão

A COVID-19 é uma doença respiratória aguda causada pelo vírus SARS-CoV-2 e é a causa da pandemia mundial atual. É uma doença infecciosa com uma propagação rápida e descontrolada, principalmente pelo seu longo período de incubação, de 2 a 14 dias, durante o qual o indivíduo pode não apresentar sintomas ou manifestar apenas sintomas leves¹¹⁻¹². Em janeiro de 2020, o Comitê de Emergência da Organização Mundial da Saúde declarou a COVID-19 como emergência

de saúde global. Tosse seca e febre são os sintomas mais comuns da doença porém, esta pode evoluir para complicações como pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência de órgão alvo, embolia pulmonar e TVP¹³⁻¹⁴.

Conforme o paciente com COVID-19 tem seu quadro agravado, novos sintomas se somam àqueles já conhecidos. Além da síndrome respiratória aguda, que afeta o pulmão, muitos pacientes apresentam problemas neurológicos, renais e hematológicos, tornando-se necessário o desenvolvimento de pesquisas que evidenciem essa possível associação. Nesse contexto, a trombose atrelada à COVID-19 vem se tornando uma complicação recorrente em pacientes internados em UTI.

A doença pelo SARS-CoV-2 é caracterizada por uma alta prevalência de tromboembolismo venoso nos pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19, principalmente os que evoluem para o estado mais grave da doença e são internados em UTI¹⁵⁻⁶. A coagulopatia possui uma alta prevalência - em torno de 40% - em pacientes com COVID-19 devido aos níveis elevados de fibrinogênio e dímeros D. Foram atribuídos também como fatores de risco para o desenvolvimento da trombose venosa nesses pacientes, o grande tempo de imobilização, a necessidade de ventilação mecânica e a associação com outras infecções¹⁷⁻¹⁸.

Fatores que compõem a tríade de Virchow - hipercoagulopatia, estase e lesão endotelial – são predisponentes para a TVP e devem ser investigados na história da doença. Além dos fatores de risco para TVP citados, história prévia de TVP, malignidade, história de cirurgia, trauma, gravidez e obesidade foram observados em um estudo realizado na Turquia¹⁹. Um estudo realizado com pacientes diagnosticados com COVID-19 e que desenvolveram uma TVP, evidenciou que o principal acometimento vascular foi dos membros inferiores, sendo 34,8% em veias proximais e 65,2% em veias, havendo consenso entre os estudos sobre serem os membros inferiores a principal localização da TVP²⁰.

Um estudo observacional prospectivo realizado em pacientes em cuidado intensivo na França demonstrou que a prevalência da trombose venosa em pacientes com

COVID-19 é maior naqueles que necessitam de cuidados na UTI. Em 56 pacientes que participaram do estudo, 26 foram diagnosticados com TVP e foi observado um aumento significativo no dímero D nesses pacientes em relação aos que não foram diagnosticados com TVP²¹. Outro estudo realizado com 156 pacientes em Madrid também relatou um valor de média do dímero D de 4.527 ng/ml em pacientes com COVID-19 que apresentaram TVP e 2.050 ng/ml naqueles que não apresentaram, revelando que incremento de dímero D merece atenção pela equipe médica²².

Duzentos pacientes com COVID-19 hospitalizados participaram de um estudo e a média de idade foi de 62 anos, sendo 72% do sexo masculino, revelando uma prevalência da doença em homens, o que demanda atenção pelos profissionais ao atenderem pacientes com sinais e sintomas da patologia. A taxa de TVP de membros inferiores foi parecida em pacientes internados em UTI e não UTI sendo 12,5% e 15% respectivamente. Os pacientes que apresentaram TVP eram mais velhos, sendo a maioria hipertensos e com elevado Escore de predição de Pádua, que identifica o alto risco de trombose²³. Outro estudo, realizado na Itália com 60 pacientes internados com COVID-19 e TVP, também demonstrou uma maior prevalência em pacientes do sexo masculino representando 57,6% e hipertensos 63,3%. Outras comorbidades também prevalentes nesse grupo foram doenças cardiovasculares com 39,4%, doenças respiratórias com 16,6% e neoplasias também com 16,6%²⁴.

Devido à alta prevalência de trombose nestes pacientes as diretrizes baseadas em evidências recomendam o uso de anticoagulantes parenterais em baixa dosagens para pacientes clinicamente enfermos e com alto risco de tromboembolismo. A enoxaparina 40mg por dia é atualmente o padrão de prevenção do tromboembolismo venoso neste estudo, sendo utilizada por 6 a 14 dias podendo ser prorrogada em pacientes com fatores de risco adicionais e persistentes²⁵. Porém, apesar do uso da tromboprolifaxia na dosagem padrão, um estudo relatou que independente desta profilaxia a prevalência de eventos trombóticos venosos nos pacientes com COVID-19 é bem mais elevada do que em pacientes com doenças agudas que fazem o mesmo regime de tromboprolifaxia. Cerca de 27% dos pacientes em uso de tromboprolifaxia adequada com as doses padrão desenvolveram TVP²⁶⁻²⁷. Outra análise estatística realizada em pacientes internados com COVID-19 e uso de anticoagulantes evidenciou que no total de 58 casos de TVP 48 pacientes utilizavam o anticoagulante sendo destes 23 mulheres e 25 homens⁴.

Em relação ao perfil dos pacientes acometidos, um estudo observou uma elevada prevalência de TVP em pacientes com COVID-19 do sexo masculino em relação ao feminino e em pacientes afro-americanos. O sexo masculino representou 67% do grupo de pacientes

e os afro-americanos 61%²⁸. Outro estudo apresenta números ainda mais elevados de prevalência de TVP nos pacientes do sexo masculino com COVID-19 representando 77% do grupo observado²⁹. Outro aspecto importante da relação do COVID-19 com a TVP é que o coronavírus já possui uma elevada mortalidade, e um estudo com 915 pacientes hospitalizados com COVID-19 demonstrou que os que desenvolveram TVP apresentaram maior mortalidade, maior permanência em UTI e hospitalização mais longa quando comparado aos pacientes sem TVP³⁰.

Alguns casos foram relatados com a associação de COVID-19 com trombose venosa profunda. Uma mulher com 57 anos, diagnosticada com COVID-19 e TVP, sem nenhum fator de risco para TVP, deu entrada no hospital com tosse associada a inchaço, dor, calor e vermelhidão na perna esquerda. Ao exame físico a saturação de oxigênio era 90% e apresentava a veia superficial dilatada da panturrilha³¹. Outro caso de um paciente com 48 anos também evidenciou sintomas semelhantes como dificuldade de sustentar o peso da perna, dor, eritema e edema e ao realizar a ultrassonografia duplex da perna direita demonstrou uma trombose venosa profunda parcialmente oclusiva nas veias femorais comum, poplítea e coágulo oclusivo agudo na veia gastrocnêmio³². Apesar da TVP poder ter uma apresentação assintomática outros casos também evidenciaram sintomas semelhantes como os relatados anteriormente³³⁻³⁴.

Conclusões

Por meio desta revisão integrativa da literatura observou-se, entre os artigos selecionados, incidência de TVP em pacientes com COVID-19, principalmente nos admitidos em UTI, do sexo masculino e com comorbidades associadas. Mesmo em uso de tromboprolifaxia, pacientes infectados podem evoluir com TVP, principalmente grupos com alta probabilidade para predisposição de trombos. Tendo em vista os escassos estudos sobre estado pró-trombótico da COVID-19, pesquisas tornam-se imprescindíveis para verificar a anticoagulação como terapia promissora. Assim, esse estudo demonstrou a necessidade de despertar a atenção da equipe médica sobre a TVP como sintoma clínico da COVID-19, mesmo nos pacientes que não apresentam sintomas típicos da virose.

Referências

1. Bhatt H, Singh S. Venous thromboembolism and COVID-19: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2020 Dec;14(1):188.
2. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a

higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2020 Dec;29-30:100639.

3. Longchamp A, Longchamp J, Manocochi-Besson S, Whiting L, Haller C, Jeanneret S, et al. Venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19: Results of a screening study for deep vein thrombosis. *Cannegieter S, organizador. Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Jul;4(5):842–7.
4. Cai C, Guo Y, You Y, Hu K, Cai F, Xie M, et al. Deep venous thrombosis in covid-19 patients: a cohort analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan; 26:107602962098266.
5. Voicu S, Ketfi C, Stépanian A, Chousterman BG, Mohamedi N, Siguret V, et al. Pathophysiological processes underlying the high prevalence of deep vein thrombosis in critically ill covid-19 patients. *Front Physiol*. 2021 Jan; 11:608788. Publish Ahead of Print
6. Goswami J, MacArthur TA, Sridharan M, Pruthi RK, McBane RD, Witzig TE, et al. A review of pathophysiology, clinical features, and management options of covid-19 associated coagulopathy. *Shock* 2020 Dec. Publish Ahead of Print
7. Mehta JL, Calcaterra G, Bassareo PP. COVID -19, thromboembolic risk, and virchow's triad: lesson from the past. *Clin Cardiol*. 2020 Dec;43(12):1362–7.
8. Sebuhyan M, Mirailles R, Crichi B, Frere C, Bonnin P, Bergeron-Lafaurie A, et al. How to screen and diagnose deep venous thrombosis (Dvt) in patients hospitalized for or suspected of COVID-19 infection, outside the intensive care units. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 2020 Dec;45(6):334–43.
9. Avruscio G, Camporese G, Campello E, Bernardi E, Persona P, Passarella C, et al. Covid-19 and venous thromboembolism in intensive care or medical ward. *Clin Transl Sci*. 2020 Nov;13(6):1108–14.
10. Pereira AS, Shitsuka DM, Parreira FJ, Shitsuka R. Metodologia da pesquisa científica 2018. Disponível em https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1. Acesso em 27 de abril de 2021.
11. Ierardi AM, Gaibazzi N, Tuttolomondo D, Fusco S, La Mura V, Peyvandi F, et al. Deep vein thrombosis in COVID-19 patients in general wards: prevalence and association with clinical and laboratory variables. *Radiol Med*. 2021 Jan; 126:722–728.
12. Zerwes S, Hernandez Cancino F, Liebetrau D, Gossiau Y, Warm T, Märkl B, et al. Erhöhtes Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen bei Intensivpatienten mit COVID-19-Infektion? – Erste Daten. *Chirurg*. 2020 Jul;91(7):588–94.
13. Poggiali E, Bastoni D, Ioannilli E, Vercelli A, Magnacavallo A. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism: two complications of covid-19 pneumonia? *Eur J Case Reports Int Med*. 2020 Apr;7(5):1.
14. Franco-Moreno A, Herrera-Morueco M, Mestre-Gómez B, Muñoz-Rivas N, Abad-Motos A, Salazar-Chiriboga D, et al. Incidence of deep venous thrombosis in patients with COVID -19 and pulmonary embolism: compression ultrasound covid study. *J Ultrasound Med*. 2020 Oct:15524
15. Rouyer O, Pierre-Paul IN, Balde AT, Jupiter D, Bindila D, Geny B, et al. High prevalence of deep venous thrombosis in non-severe covid-19 patients hospitalized for a neurovascular disease. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2020 Dec;10(3):174–80.
16. Chen S, Zhang D, Zheng T, Yu Y, Jiang J. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jan;51(1):33–9.
17. Yu Y, Tu J, Lei B, Shu H, Zou X, Li R, et al. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis in hospitalized covid-19 patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan; 26:107602962095321.
18. Koleilat I, Galen B, Choinski K, Hatch AN, Jones DB, Billett H, et al. Clinical characteristics of acute lower extremity deep venous thrombosis diagnosed by duplex in patients hospitalized for coronavirus disease 2019. *J Vasc Sug: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021 Jan;9(1):36–46.
19. Karaali E, Çiloğlu O, Demirtürk OS, Keklikçioğlu B, Akçay İ, Ekiz T. Increased deep vein thrombosis cases during the COVID-19 quarantine. *Phlebology*. 2021 Mar; 36(2):114–8.
20. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with covid-19 in wuhan, china: prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation*. 2020 Jul;142(2):114–28.
21. Voicu S, Bonnin P, Stépanian A, Chousterman BG, Le Gall A, Malissin I, et al. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated covid-19 patients. *J Am Col Cardiol*. 2020 Jul;76(4):480–2.
22. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, Toledano-Macias M, Toledo-Samaniego N, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thrombosis Res*. 2020 Aug;192:23–6.
23. Baccellieri D, Bertoglio L, Apruzzi L, Ardita V, D'Angelo A, Bossi M, et al. Incidence of deep venous thrombosis in COVID-19 hospitalized patients during the first peak of the Italian outbreak. *Phlebology*. 2020 Nov;026835552097559.
24. Pancani R, Villari L, Foci V, Parri G, Barsotti F, Patrucco F, et al. Lower limb deep vein thrombosis in COVID-19 patients admitted to intermediate care respiratory units. *Thrombosis Res* 2021 Jan;197:44–7.
25. Giorgi-Pierfranceschi M, Paoletti O, Pan A, De Gennaro F, Nardecchia AL, Morandini R, et al. Prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients hospitalized with SARS-CoV-2 pneumonia: a cross-sectional study. *Intern Emerg Med*. 2020 Nov;15(8):1425–33.
26. Pizzolo F, Rigoni AM, De Marchi S, Friso S, Tinazzi E, Sartori G, et al. Deep vein thrombosis in SARS-CoV-2 pneumonia-affected patients within standard care units: Exploring a submerged portion of the iceberg. *Thrombosis Res*. 2020 Oct; 194:216–9.
27. Jimenez-Guiu X, Huici-Sánchez M, Rmera-Villegas A, Izquierdo-Miranda A, Sancho-Cerro A, Vila-Coll R. Deep vein thrombosis in noncritically ill patients with coronavirus disease 2019 pneumonia: deep vein thrombosis in nonintensive care unit patients. *J Vasc Sug: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021 May;9(3):592–6.
28. Motaganahalli RL, Kapoor R, Timsina LR, Gutwein AR, Ingram MD, Raman S, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with novel coronavirus disease-2019 infection and deep venous thrombosis. *J Vasc Sug: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021 May;9(3):605-614.e2.
29. Chang H, Rockman CB, Jacobowitz GR, Speranza G, Johnson WS, Horowitz JM, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021 May;9(3):597–604.
30. Erben Y, Franco-Mesa C, Gloviczki P, Stone W, Quinones-Hinojosa A, Meltzer AJ, 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. *J Vasc Sug: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021 Apr;S2213333X2100175X.
31. Davoodi L, Jafarpour H, Taghavi M, Razavi A. Covid-19 presented with deep vein thrombosis: an unusual presenting. *J Inv Med High Impact Case Reports*. 2020 Jan;8:232470962093123.
32. Nauka PC, Oran E, Chekuri S. Deep venous thrombosis in a non-critically ill patient with novel COVID-19 infection. *Thrombosis Res*. 2020 Aug;192:27–8.
33. Devi S, Mohakud S, Kar N, Muthuvel D. Deep vein thrombosis with pulmonary thromboembolism in a case of severe COVID-19 pneumonia. *BMJ Case Rep*. 2021 Jan;14(1):e240932.
34. Yee MR, Oladunjoye AO, Rotenberg L. Deep venous thrombosis in a 62-year-old female with schizoaffective disorder who developed COVID-19. *Cureus*. 2020 Nov. 1(1): 30-33.