

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical

Warley Cezar da Silveira

**IDENTIFICAÇÃO DE PREDITORES DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM
PACIENTES COM COVID-19 POR MEIO DE TÉCNICAS DE INTELIGÊNCIA
ARTIFICIAL: RESULTADOS DO REGISTRO BRASILEIRO DE COVID-19**

Belo Horizonte
2022

Warley Cezar da Silveira

**IDENTIFICAÇÃO DE PREDITORES DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM
PACIENTES COM COVID-19 POR MEIO DE TÉCNICAS DE INTELIGÊNCIA
ARTIFICIAL: RESULTADOS DO REGISTRO BRASILEIRO DE COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Medicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Milena Soriano Marcolino

Coorientadoras: Prof^a. Dr^a. Suely Meireles Rezende

Prof^a. Dr^a. Magda Carvalho Pires

Belo Horizonte

2022

S587i Silveira, Warley Cezar da.
Identificação de preditores de tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19 por meio de técnicas de inteligência artificial [recursos eletrônicos]: resultados do Registro Brasileiro de COVID-19. / Warley Cezar da Silveira. - - Belo Horizonte: 2023.
113 f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Milena Soriano Marcolino.
Coorientador (a): Suely Meireles Rezende; Magda Carvalho Pires.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. COVID-19. 2. Embolia Pulmonar. 3. Fatores de Risco. 4. Tromboembolia Venosa/prevenção & controle. 5. Inteligência Artificial. 6. Estudos Retrospectivos. 7. Brasil. 8. Dissertação Acadêmica. I. Marcolino, Milena Soriano. II. Rezende, Suely Meireles. III. Pires, Magda Carvalho. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WG 610



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS FACULDADE DE
MEDICINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às **09:00** horas do dia 24 de janeiro de 2023, defesa híbrida, na sala 526, 5o andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 414a defesa de dissertação de **WARLEY CEZAR DA SILVEIRA**, número de registro 2021651643, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE. A presidência da sessão coube a professora **MILENA SORIANO MARCOLINO**, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROF. DANIEL DIAS RIBEIRO (HC-UFG)**, **PROF. VANDACK ALENCAR NOBRE JÚNIOR (UFG)**, **PROFA. SUELY MEIRELES REZENDE – COORIENTADORA (UFG)**, **PROFA. MAGDA CARVALHO PIRES – COORIENTADORA (UFG)**, **PROFA. MILENA SORIANO MARCOLINO – ORIENTADORA (UFG)**. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Dissertação de Mestrado**, intitulada: **"PREDITORES DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES COM COVID-19: RESULTADOS DO REGISTRO BRASILEIRO DE COVID-19"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar **APROVADA** a **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 24 de janeiro de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Documento assinado eletronicamente por **Vandack Alencar Nobre Junior, Professor do Magistério Superior**, em 25/01/2023, às 09:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5o do [Decreto no 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Magda Carvalho Pires, Professora do Magistério Superior**, em 25/01/2023, às 09:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5o do [Decreto no 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Daniel Dias Ribeiro, Médico**, em 25/01/2023, às 10:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5o do [Decreto no 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Milena Soriano Marcolino, Professora do Magistério Superior**, em 25/01/2023, às 11:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto no 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Suely Meireles Rezende, Professora do Magistério Superior**, em 25/01/2023, às 15:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto no 10.543, de 1](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2005010** e o código CRC **1046CDB2**.

Referência: Processo no 23072.200810/2023-11 SEI no 2005010

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof^a. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor Adjunto de Pós-Graduação: Prof. Eduardo Soares Neves Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

Pró-Reitora Adjunta de Pesquisa: Prof^a. Jacqueline Aparecida Takahashi

Diretora da Faculdade de Medicina: Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof^a. Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Eli Lola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof^a. Eliane Viana Mancuzo

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Vandack Alencar Nobre Junior

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical:

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Unaí Tupinambás

Prof^a. Maria do Carmo Pereira Nunes

Prof^a. Mariana Costa Duarte

Prof. Vandack Alencar Nobre Junior

Fernanda Fonseca Ramos – Representante Discente

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Vanessa e Luiz, por todo carinho, cuidado e por me permitirem sonhar. Nada disso teria sido possível sem vocês.

À minha esposa, Sarah, por compartilharmos sonhos e por me ajudar a fazer do nosso lar um refúgio de paz e alegrias. Obrigado pelo apoio imensurável nesse período, mesmo com as turbulências inerentes à chegada do nosso primeiro filhote.

Ao nosso pequeno “Pipe”, por ressignificar o amor e a felicidade. Obrigado por renovar as minhas esperanças em um mundo melhor.

Aos meus irmãos, pela amizade, boas prosas e pela torcida genuína a cada conquista.

À minha cunhada, Lílian, e à florzinha, Bubu, por trazerem ainda mais alegria à nossa família.

À família da minha esposa (Antônio, Selma e cunhados) pela acolhida e pelos excelentes momentos juntos. Ao meu sogro, pela inspiração como médico.

À família Silveira, pela presença e pelas memórias inesquecíveis.

À Professora Milena Soriano Marcolino, cujo título exerce com uma maestria e um comprometimento intangíveis. Você é uma inspiração como médica e pesquisadora. Obrigado pela oportunidade e por tanto aprendizado nesse período. À Professora Suely Meireles Rezende pelas valiosas contribuições durante a coorientação, sempre enriquecendo nossas discussões. À Professora Magda Carvalho Pires pelas orientações e apoio estatístico cruciais. Agradeço à todas pela disponibilidade e pela prazerosa convivência durante esses anos.

Um agradecimento à excelente equipe de estatísticos (Lucas Ramos e Rafael Silva) por tanto aprendizado e por tantas vezes me socorrerem com as infinitas análises.

À Polianna Delfino Pereira e toda equipe do projeto Registro Covid-19. Agradeço também aos colaboradores de cada um dos 16 centros brasileiros participantes.

Ao Reginaldo Valacio, por sempre compartilhar o conhecimento de maneira tão generosa e por nos inspirar a tantos.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação por compartilharem sua expertise conosco e abrirem as portas desse mundo tão ímpar da produção científica.

Aos colegas que dividiram comigo as angústias desse duro período de assistência aos pacientes com Covid-19 e, principalmente, aos pacientes, razão maior na busca incessante de uma formação com excelência.

RESUMO

Introdução: Estudos prévios que avaliaram fatores de risco para tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes com covid-19 mostraram resultados inconsistentes. O objetivo deste estudo foi investigar os preditores de TEV por duas abordagens de análise - regressão logística (RL) e *machine learning* (ML) - devido à sua potencial complementaridade.

Métodos: Este é um estudo de coorte retrospectiva que usa como base um registro brasileiro de covid-19, que incluiu pacientes adultos com a doença confirmada, admitidos em 16 hospitais entre março e setembro de 2020. Gestantes e pacientes que manifestaram covid-19 durante a internação foram excluídos. Os eventos tromboembólicos sintomáticos foram confirmados por exames de imagem. Todas as variáveis foram coletadas à admissão hospitalar, com exceção do uso de anticoagulante durante a internação. A avaliação dos preditores de TEV foi analisada utilizando estatística tradicional (RL) e ML, mais especificamente algoritmo baseado em árvore e *bagging* combinados com *Shapley Additive ExPlanation* (SHAP) para investigar a associação das variáveis com TEV.

Resultados: Entre os 4.120 pacientes incluídos (55,5% homens, 39,3% pacientes críticos), TEV foi confirmado em 274 (6,7%). Na RL multivariada, obesidade (odds ratio (OR) 1,50, Intervalo de confiança (IC) 95% 1,11–2,02); ser ex-tabagista (OR 1,44, IC 95% 1,03–2,01); cirurgia nos últimos 90 dias (OR 2,20, IC 95% 1,14–4,23); temperatura axilar (OR 1,41, IC 95% 1,22–1,63); dímero-D 4 vezes ou mais acima do limite superior do valor de referência (OR 2,16, IC 95% 1,26–3,67), lactato (OR 1,10, IC 95% 1,02–1,19), níveis de proteína C reativa (PCR; OR 1,09, IC 95% 1,01–1,18); e contagem de neutrófilos elevados (OR 1,04, IC 95% 1,005–1,075) foram preditores independentes de TEV. A fibrilação atrial (OR 0,30, IC 95% 0,09 – 0,99), a razão saturação periférica de oxigênio/fração inspirada de oxigênio elevada (SF; OR 0,87, IC 95% 0,83 – 0,93) e uso profilático de anticoagulantes (OR 0,20, IC 95% 0,15 – 0,26) foram protetores. Temperatura à admissão, contagem de neutrófilos, dímero-D, PCR e níveis de lactato foram identificados como preditores também pelos métodos de ML.

Conclusão: Usando análises de ML e RL, mostramos que dímero-D, temperatura axilar, contagem de neutrófilos, PCR e níveis de lactato são fatores de risco para TEV em pacientes com covid-19. Desse modo, até que dados mais definitivos estejam disponíveis, nós sugerimos que pacientes com alterações nesses preditores de risco sejam monitorados com maior atenção para a ocorrência de TEV.

Palavras-chave: covid-19; embolia pulmonar; trombose venosa profunda; fatores de risco; tromboprofilaxia.

Abstract

Introduction: Previous studies that evaluated risk factors for venous thromboembolism (VTE) in patients with COVID-19 found inconsistent results. The aim of this study was to investigate VTE predictors by two analysis approaches - logistic regression (RL) and machine learning (ML) - due to their potential complementarity.

Methods: This is a retrospective cohort study based on a Brazilian COVID-19 registry, which included adult patients with confirmed COVID-19 admitted to 16 hospitals between March and September 2020. Pregnant women and patients who manifested COVID-19 during hospitalization were excluded. Symptomatic thromboembolic events were confirmed by imaging tests. All variables were collected at hospital admission, with the exception of the use of anticoagulants during hospitalization. The assessment of VTE predictors was analyzed using traditional statistics (RL) and ML, more specifically tree-based algorithm and bagging combined with Shapley Additive ExPlanation (SHAP) to investigate the association of variables with VTE.

Results: Among the 4,120 patients included (55.5% men, 39.3% critically ill patients), VTE was confirmed in 274 (6.7%). In the multivariate analysis of LR, obesity (Odds ratio (OR) 1.50, Confidence interval (CI) 95% 1.11–2.02); being an ex-smoker (OR 1.44, 95% CI 1.03–2.01); surgery in the last 90 days (OR 2.20, 95% CI 1.14–4.23); axillary temperature (OR 1.41, 95% CI 1.22–1.63); D-dimer 4 times or more above the upper limit of the reference value (OR 2.16, 95% CI 1.26–3.67), lactate (OR 1.10, 95% CI 1.02–1.19), C-reactive protein levels (CRP; OR 1.09, 95% CI 1.01–1.18); and elevated neutrophil count (OR 1.04, 95% CI 1.005–1.075) were independent predictors of VTE. Atrial fibrillation (OR 0.30, CI 95% 0.09 – 0.99), elevated peripheral oxygen saturation/fraction of inspired oxygen ratio (SF; OR 0.87, CI 95% 0.83 – 0.93) and prophylactic use of anticoagulants (OR 0.20, 95% CI 0.15 – 0.26) were protective. Temperature on admission, neutrophil count, D-dimer, CRP and lactate levels were also identified as predictors by ML methods.

Conclusion: Using ML and RL analyses, we show that D-dimer, axillary temperature, neutrophil count, CRP and lactate levels are risk factors for VTE in patients with COVID-19. Thus, until more definitive data are available, we suggest that patients with

alterations in these risk predictors be monitored more closely for the occurrence of VTE.

Keywords COVID-19; pulmonary embolism; deep vein thrombosis; risk factors; thromboprophylaxis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Patogênese da covid-19	21
Figura 2 – Linha do tempo dos sintomas e complicações da covid-19	22
Figura 3 – Patogênese da trombose venosa profunda	25
Figura 4 – Mecanismos fisiopatológicos da coagulopatia associada à covid-19	26
Figura 5 – Fluxograma de diagnóstico de trombose venosa profunda	29
Figura 6 – Fluxograma de diagnóstico de tromboembolismo pulmonar	30
Quadro 1: Recomendações de diretrizes sobre tromboprofilaxia em pacientes internados por covid-19	33
Figura 7 – Entendendo o Gradiente <i>boosting</i>	38
Figura 8 – Interpretando um gráfico SHAP	39
Figura 9 – Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo	44
Quadro 2: Métodos de dímero-D usados por cada centro do estudo	48

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

AVE - Acidente vascular encefálico

CIVD - Coagulação intravascular disseminada

Covid-19 - Doença coronavírus 2019

DAC - Doença arterial coronariana

DM - Diabetes mellitus

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

DRC - Doença renal crônica

ECA 2 - Enzima conversora de angiotensina 2

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HMOB - Hospital metropolitano Odilon Behrens

HNF - Heparina não fracionada

LDH – Desidrogenase láctica

IA - Inteligência artificial

IAM - Infarto agudo do miocárdio

IC: Insuficiência cardíaca

IC95% - Intervalo de confiança 95%

IIQ - Intervalos interquartis

O₂ – Oxigênio

OR – Odds Ratio

PaO₂ – Pressão arterial de oxigênio

PCR – Proteína C reativa

Razão SF – saturação periférica de O₂/ fração inspirada de O₂

RL – Regressão logística

SC - Subcutâneo

SHAP - Shapley Additive ExPlanation

SRAG - Síndrome respiratória aguda grave

TEP - Tromboembolismo pulmonar

TEV - Tromboembolismo venoso

TFG - Taxa de filtração glomerular

TP - Tempo de protrombina

TVP - Trombose venosa profunda

US - Ultrassonografia

UTI – Unidade de terapia intensiva

VM – Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

1	Considerações iniciais	17
1.1	Introdução	18
1.2	Antecedentes científicos	19
1.2.1.	Breve contextualização da doença covid-19	19
1.2.2.	Incidência de TEV aumentada na covid-19 e sua patogênese	22
1.2.3.	Impacto prognóstico de TEV em pacientes com covid-19	27
1.2.4.	Desafio diagnóstico de TEV na covid-19	27
1.2.5	Anticoagulação profilática em pacientes hospitalizados com covid-19: aumentar a dose resolve o problema?	30
1.2.6	Incertezas quanto aos fatores preditores de TEV	33
1.3.	Potencial contribuição de técnicas de aprendizado por máquina na identificação de preditores de TEV na covid-19	36
2	Objetivos	40
2.1	Objetivo geral	41
2.2	Objetivos específicos	41
3	Métodos	42
3.1	Desenho do estudo	43
3.1.1	População	43
3.1.2	Coleta de dados e variáveis	44
3.2	Análise estatística	49
3.3	Aspectos éticos	50
4	Referências bibliográficas	51
5	Resultados	57
6	Considerações finais	104
	Apêndices	107
	Anexos	122

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Introdução

A doença causada pelo SARS CoV-2, covid-19, apresenta prognóstico variável, visto que sofre influência de diversos fatores, como: idade, comorbidades, gravidade de apresentação clínica(1), bem como de complicações associadas, entre elas, a ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV).(2)

Passados mais de dois anos desde o início da pandemia, está claro que a doença aumenta substancialmente o risco de eventos trombóticos.(3) Apesar de os mecanismos ainda não estarem completamente esclarecidos, as informações disponíveis sugerem que a fisiopatologia envolve os três pilares da conhecida tríade de *Virchow* (lesão endotelial, estado de hipercoagulabilidade e estase venosa).(4) A lesão endotelial desempenha um papel chave no quadro, ocorrendo por diversos mecanismos: desde a invasão direta das células endoteliais pelo vírus até a resposta inflamatória do hospedeiro, mediada por citocinas e outros reagentes de fase aguda, culminando em um quadro pró-trombótico de endotelite.(5)

A incidência de TEV é significativamente aumentada nos pacientes com covid-19, podendo chegar a mais de 40% dos pacientes internados a depender da população estudada.(6) Além disso, o diagnóstico de TEV, principalmente do tromboembolismo pulmonar (TEP), é um grande desafio nesses pacientes, uma vez que compartilha vários sintomas daqueles apresentados na síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Isso, somado ao aumento de mortalidade associado a eventos tromboembólicos,(2) tem motivado um grande esforço mundial na tentativa de identificar preditores de risco de TEV em pacientes hospitalizados por covid-19.(6)

Entretanto, os estudos disponíveis até o momento, incluindo uma metanálise com mais de 8000 pacientes, têm mostrado resultados inconsistentes na identificação desses potenciais preditores.(7) Neste cenário, nós hipotetizamos que, além da análise estatística tradicional, as técnicas de aprendizado por máquina poderiam contribuir nessa investigação, uma vez que permitem identificar correlações mais complexas (não lineares), aproveitando informações relevantes que provavelmente seriam perdidas com o uso exclusivo de métodos estatísticos tradicionais.(8) Não havia, até o momento da publicação do nosso trabalho, estudos utilizando técnicas de aprendizado automatizado para avaliar preditores de TEV em pacientes com covid-

19.

Por que decidi pesquisar esse assunto e fazer do mesmo o tema do meu mestrado? Aqui peço licença para fazer um breve recorte histórico. Desde a residência médica, anticoagulação foi um assunto que me despertou grande interesse, o qual cresceu ainda mais quando, como preceptor do programa de residência em clínica médica do hospital metropolitano Odilon Behrens (HMOB), assumi o ambulatório de anticoagulação por 3 anos. Ciente do meu interesse na área de anticoagulação, a professora Milena me convidou, em outubro de 2020, para participar do Registro brasileiro multicêntrico sobre covid-19. Esse projeto, coordenado pela Dra Milena, é liderado pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e envolve a participação de 37 centros. Além do interesse pela anticoagulação, soma-se o fato de que, naquele período, eu estava trabalhando na assistência de pacientes com covid-19, tanto no pronto-atendimento do Hospital das Clínicas da UFMG, quanto na enfermaria de cuidados respiratórios do HMOB. Assim, aquele honroso convite uniu um interesse antigo com a vontade genuína de contribuir mais para a melhoria nos cuidados dos pacientes com covid-19. Nesse momento, já era de conhecimento global o significativo aumento de risco de evento trombótico associado à covid-19. Dessa forma, tendo a liberdade de definir a minha pergunta clínica, percebi, após revisar o tema, que havia uma lacuna na literatura sobre o porquê de alguns pacientes desenvolverem TEV e outros não. Assim, decidi me dedicar à pesquisa de preditores de TEV nesse subgrupo de pacientes.

1.2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

1.2.1. Breve contextualização da doença covid-19

Coronavírus é uma família de vírus causadores de infecções respiratórias tanto em animais quanto em seres humanos. Ao final de 2019, um novo coronavírus nomeado como SARS-CoV-2 foi descoberto em Wuhan, na China, em um cenário de um grande surto de pneumonia viral, uma das manifestações mais preocupantes da covid-19. Devido à sua elevada transmissibilidade, aliada às atividades de um mundo globalizado, o vírus rapidamente se espalhou pela China e por outros países, sendo declarado pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde

(OMS).(9)

Após contato com o hospedeiro, o SARS-CoV-2 penetra nas células epiteliais do trato respiratório superior por meio da ligação de sua proteína *spike* ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2.(10) Em seguida, inicia-se uma rápida replicação viral e pode ocorrer disseminação do vírus para o trato respiratório inferior, incluindo o acometimento dos alvéolos pulmonares. Alguns pacientes podem evoluir com uma resposta imunológica exacerbada, marcada por uma intensa produção e liberação descontrolada de citocinas inflamatórias tais como a interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1), interleucina-17 (IL-17), fator de necrose tumoral-alfa (*tumor necrosis factor-alpha*-TNF- α) entre outras.(11) Essa “tempestade de citocinas” desempenha um papel chave no prognóstico, pois além de favorecer a ocorrência da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), um dos principais mecanismos de morte relacionados à doença,(12) contribui para o surgimento de um estado pró-trombótico que pode resultar tanto em trombose arterial quanto venosa que impactam de maneira significativa a morbi-mortalidade (figura 1).(13, 14)

As manifestações da doença são extremamente variáveis e há uma parcela relevante de assintomáticos, cuja prevalência pode ser tão alta quanto 30% dos infectados.(15) O espectro de gravidade daqueles sintomáticos varia de infecção leve, que representa cerca de 80% dos pacientes, doença grave e doença crítica. O quadro leve é marcado, predominantemente, por sintomas de infecções de via aérea superior (IVAS), mas podem ocorrer também outras manifestações, como as cutâneas e do trato gastrointestinal. A doença grave é definida pela presença de dispneia, hipoxemia ou acometimento de mais de 50% dos campos pulmonares. Por sua vez, a doença crítica, que ocorre em cerca de 5% dos casos, é caracterizada pela insuficiência respiratória, instabilidade hemodinâmica ou disfunção orgânica múltipla (figura 2).(16, 17)

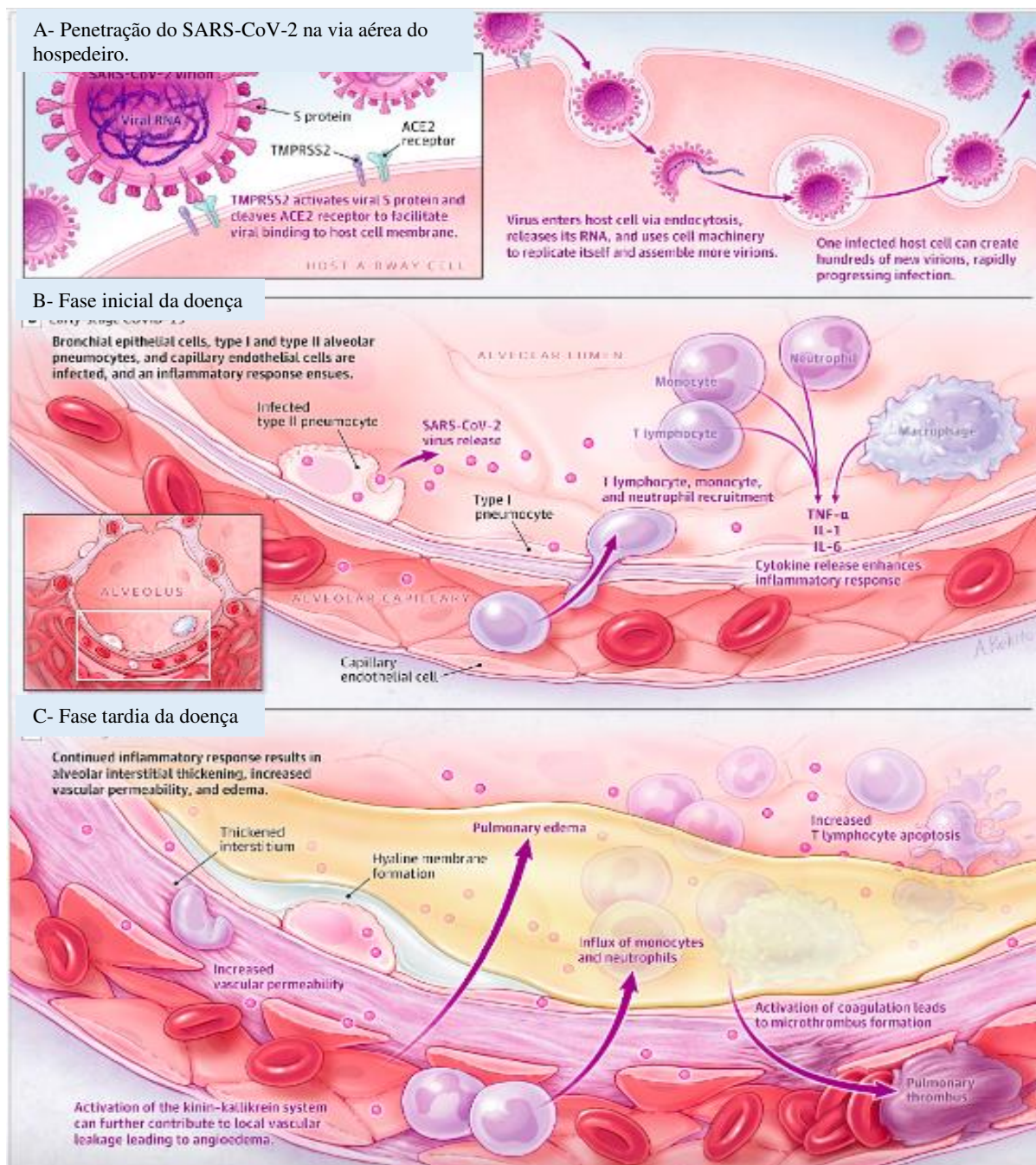


Figura 1. Patogênese da covid-19.

A. O vírus penetra nas células do epitélio da via aérea superior por meio de sua proteína spike (S), que se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2). A serina protease transmembrana do tipo 2 (TMPRSS2) favorece ainda mais a penetração viral, por meio da clivagem da ECA2. Após penetrar nas células, o SARS-CoV-2 utiliza o aparato enzimático do hospedeiro para replicação viral. **B.** Na fase inicial da doença, o vírus pode acometer o trato respiratório inferior, penetrando as células epiteliais dos brônquios e dos alvéolos, desencadeando uma resposta inflamatória local do hospedeiro, através do recrutamento de macrófagos, linfócitos e monócitos com a liberação de citocinas inflamatórias, cursando com pneumonia viral. **C.** Alguns pacientes evoluem com uma resposta inflamatória continuada, com a produção e liberação descontrolada de citocinas inflamatórias, a chamada “tempestade de citocinas”, levando ao espessamento do interstício alveolar, aumento da permeabilidade capilar e edema pulmonar, evoluindo com a síndrome do desconforto respiratório agudo (SRDA).

Adaptado de Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease. JAMA. 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839

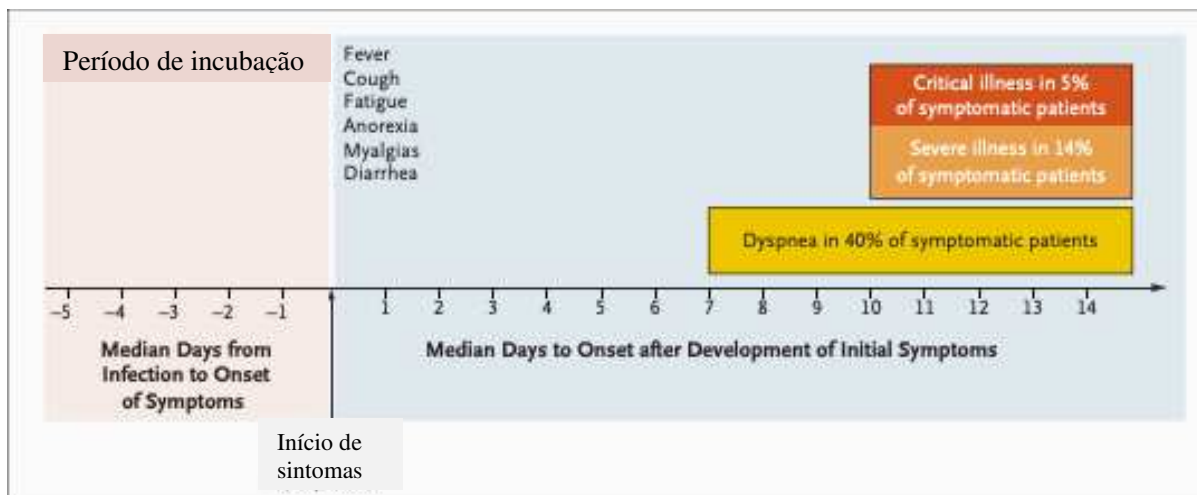


Figura 2. Linha do tempo dos sintomas e complicações da covid-19

O box à esquerda mostra o período de incubação, período em que o paciente é assintomático, mas que já pode transmitir a doença, embora com menor infectividade do que na fase sintomática. O box à direita representa a fase sintomática. Há uma grande variação na duração da doença, bem como na gravidade de apresentação, sendo que a maioria, entre 80-85% apresentarão a forma leve, cerca de 15% evoluirão com a forma grave e 5% com a forma crítica. Geralmente, a dispnéia (um sintoma marco da doença grave), quando ocorre, surge a partir do 7º dia de doença e o agravamento do quadro tende a ocorrer entre o 10-14º dia de doença.

Adaptado de Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020.

1.2.2. Incidência de TEV aumentada na covid-19 e sua patogênese

O TEV é uma doença que afeta cerca de 10 milhões de pessoas no mundo a cada ano. Entre as formas de apresentação estão a trombose venosa profunda (TVP) e o TEP. A TVP ocorre mais frequentemente nas veias dos membros inferiores, mas também pode ocorrer na circulação esplâncnica, cerebral e em veias dos membros superiores. A patogênese envolve a conhecida tríade de Virchow, citada anteriormente, e está sumarizada abaixo (figura 3).(18) O prognóstico é extremamente variável, pois é influenciado por vários fatores, como gravidade de apresentação clínica, idade, comorbidades, além do tipo de manifestação da doença, sendo mais grave no TEP do que na TVP. A mortalidade do TEP tratado com anticoagulante varia de 2-8%(19, 20), enquanto naqueles sem tratamento pode ser tão alta quanto 30%.(21)

O aumento de risco de TEV na covid-19 é inequívoco, uma vez que a incidência dessa complicação varia de 20-40% nos pacientes críticos e de 3-20% naqueles internados em enfermarias.(3, 6, 22) Em geral, as taxas de TEV, incluindo trombose pulmonar *in*

situ, são aproximadamente três vezes maiores quando comparadas aos controles históricos de pacientes internados em terapia intensiva por outras causas.(13) Apesar de uma clara tendência de redução das taxas atuais de TEV, comparado aos dados do início da pandemia, a incidência permanece elevada, uma média de 3-6% nos pacientes não críticos.(14)

Em pacientes com covid-19, há uma alta incidência de trombose na microcirculação. Por isso, a taxa de TEP pode ser maior do que a de TVP.(23) Ao contrário do que ocorre em outros pacientes internados, em que predomina o TEV de grandes vasos, sendo o TEP geralmente consequência de uma TVP. Por outro lado, alguns estudos mostram taxas de TVP superiores à de TEP em pacientes com covid-19 quando utilizada ultrassonografia (US) de membros inferiores (Doppler ou US compressão à beira leito) como estratégia de triagem em pacientes assintomáticos. Nesse caso, devido ao aumento no diagnóstico dos eventos assintomáticos, a incidência de TVP aumenta, podendo chegar a 65%, das quais 40% é bilateral.(24, 25) Do mesmo modo, o predomínio de TEP descrito em pacientes com covid-19 pode ser, em parte, consequência de uma maior exposição à imagem, no caso tomografia de tórax, favorecendo o diagnóstico nesses doentes.

Os mecanismos associados à incidência aumentada de TEV na covid-19 têm sido progressivamente esclarecidos desde o surgimento desta pandemia e, como citado anteriormente, parecem envolver os três componentes da clássica tríade de *Virchow*. Além da invasão direta pelos vírus e da chamada “tempestade de citocinas”, mediada por interleucinas e outros reagentes de fase aguda,(26) há dados sugerindo, também, que parte da injúria endotelial ocorre por meio da ativação do complemento pela proteína “*spike*” do SARS-CoV-2.(27, 28) A existência de marcadores de ativação do complemento circulando em maior quantidade em pacientes com apresentação mais grave da doença corrobora tal hipótese.(29) Além da lesão endotelial, a covid-19 pode acarretar um estado de hipercoagulabilidade por diversos mecanismos, incluindo elevação do fibrinogênio; aumento de fatores de coagulação, como o fator VIII; bem como pela rede formada por restos de neutrófilos mortos, culminando em um estado de hiperviscosidade sérica.(30, 31, 32) (Figura 4)

Uma coorte italiana com 24 pacientes críticos avaliou as alterações de coagulação em pacientes com covid-19, usando tromboelastografia, e destacou uma formação mais precoce de trombos, além de trombos mais resistentes e com um processo de fibrinólise retardado.(33) Uma das evidências desse estado de hipercoagulabilidade pode ser a elevação do dímero-D, um produto da degradação de fibrina, frequente em casos mais graves da doença. Entretanto, trata-se de uma alteração inespecífica, que ocorre também em outros perfis de pacientes críticos.(31) Ao contrário do que havia sido pensado inicialmente, esse distúrbio de coagulação na covid-19 não é devido à coagulação intravascular disseminada aguda (CIVD), dado reforçado por uma coorte holandesa de 184 pacientes críticos, em que nenhum dos pacientes com evento trombótico apresentou critérios de CIVD.(34) Ao contrário da CIVD aguda, as alterações de coagulação da covid-19 parecem ser marcadas por elevação discreta do tempo de protrombina (TP) e do tempo tromboplastina parcial ativada (TTPa), plaqueta normal, elevada ou levemente reduzida, além de elevação do fibrinogênio. Portanto, a única semelhança entre as duas entidades parece ser a elevação do dímero-D.(33) Além do mais, na CIVD aguda predominam complicações hemorrágicas, enquanto na coagulopatia associada ao coronavírus os eventos trombóticos se sobrepõem. Esses dados, somados à elevação significativa de marcadores inflamatórios, têm levado algumas entidades médicas a estimularem o uso dos termos tromboinflamação ou coagulopatia associada à covid-19.(35)

Por fim, a estase venosa, último elemento da tríade de *Virchow*, é frequente em pacientes internados, especialmente naqueles em unidades de terapia intensiva.

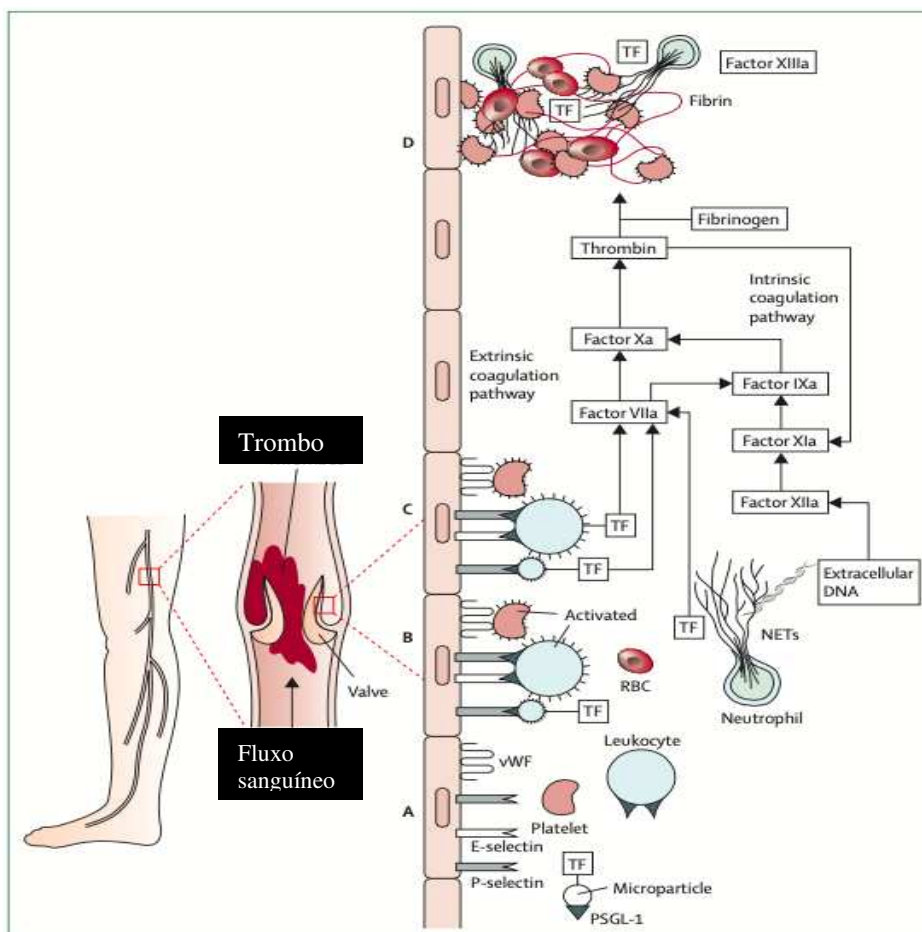


Figura 3. Patogênese da trombose venosa profunda.

Os mecanismos fisiopatológicos que levam à trombose são tradicionalmente explicados pela tríade de Virchow: estase sanguínea, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade. Geralmente, os trombos se formam próximos aos bolsões das válvulas das grandes veias, em virtude de uma maior estase sanguínea nesses pontos, especialmente em indivíduos com imobilização prolongada. A estase e a lesão endotelial podem levar à hipóxia e inflamação, processos que diminuem as propriedades anticoagulantes naturais do endotélio e, assim, induzem um estado de hipercoagulabilidade. A ativação de células endoteliais pró-coagulantes leva a uma expressão aumentada de moléculas de adesão de superfície, como p-selectina e fator de von Willebrand (A) que facilitam a ligação subsequente de leucócitos circulantes, micropartículas e plaquetas (B). Os leucócitos ativados expressam o fator tecidual pró-coagulante que ativa a via extrínseca da cascata de anticoagulação. Já a via intrínseca é ativada pelos fatores XII e XI. Ambas as vias irão ativar o fator X, levando à produção de trombina (C) e consequente formação dos trombos, constituídos por fibrina, hemácias e plaquetas (D). Quando esse trombo se solta e atinge a circulação pulmonar ocorre a chamada embolia pulmonar.

NETs=neutrophil extracellular traps (rede de neutrófilos extracelulares).

PSGL-1=P-selectin glycoprotein ligand-1 (p-selectina glicoproteína ligante 1).

RBC=red blood cell (glóbulo vermelho). TF=tissue factor (fator tecidual).

vWF=von Willebrand factor (fator de von Willebrand).

Adaptado de Venous thromboembolism. *Lancet*, 2021; 398(10294), 64–77.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32658-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32658-1)

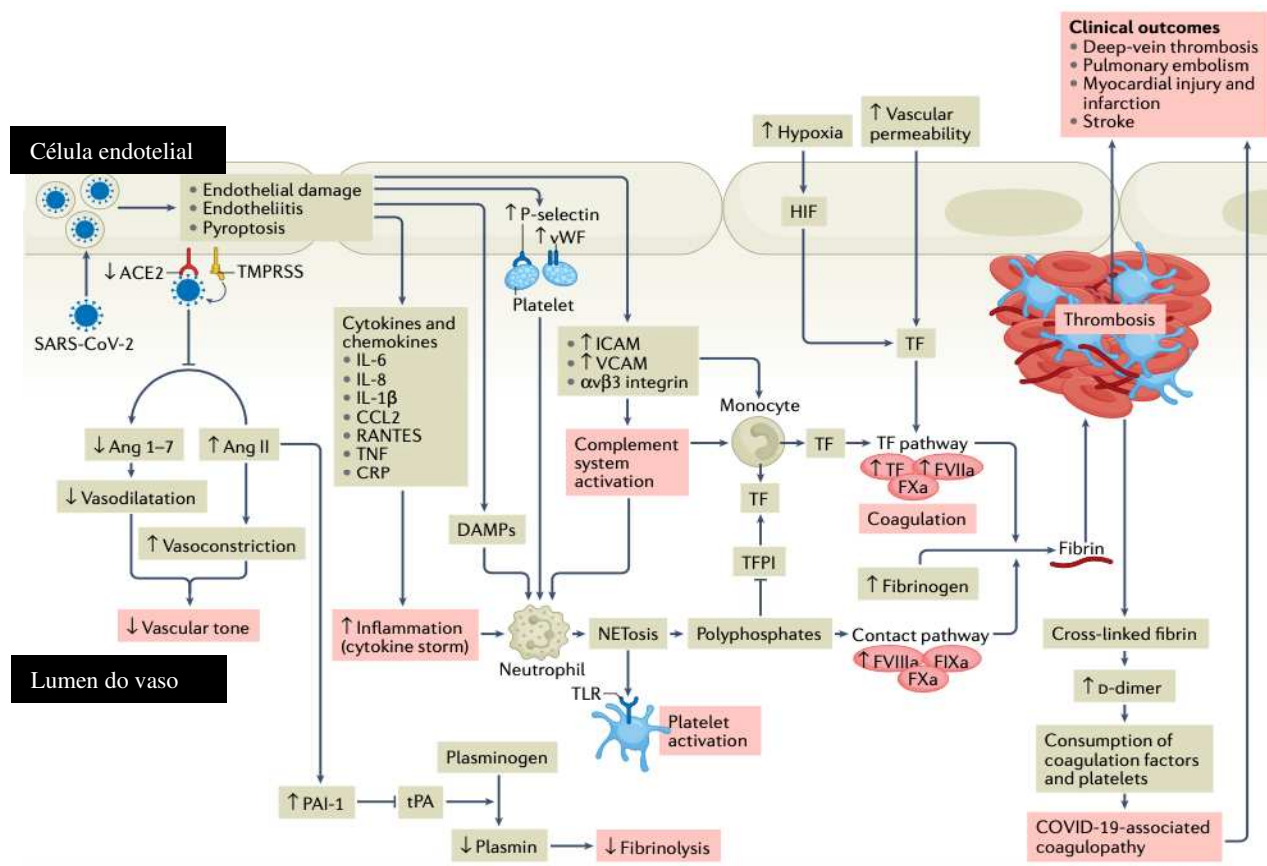


Figura 4. Mecanismos fisiopatológicos da coagulopatia associada à covid-19

Após o SARS-CoV-2 penetrar na célula endotelial do hospedeiro, ligando-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), a expressão e atividade enzimática da ACE2 são reduzidas, resultando em aumento da permeabilidade vascular e expressão do fator tecidual (TF) em células subendoteliais, bem como em leucócitos e plaquetas, disparando o processo de coagulação. A ACE2 pode exercer efeitos antitrombóticos por meio de vários mecanismos, incluindo a via renina-angiotensina, na qual a angiotensina I é convertida pela enzima conversora de angiotensina em angiotensina II (Ang II), que é então degradada pela ACE2 em angiotensina 1-7 (Ang 1-7). A redução na expressão de ACE2 leva a um aumento do nível de Ang II, que estimula a expressão do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) em várias células, incluindo células musculares lisas, células endoteliais e adipócitos. O aumento dos níveis de PAI-1 resulta em redução da fibrinólise. A ativação ou disfunção da célula endotelial culmina em um estado inflamatório generalizado, caracterizado por altos níveis de citocinas inflamatórias, fator de von Willebrand (vWF) e aumento da expressão de moléculas de adesão na superfície da célula endotelial, como a P-selectina, promovendo a formação de trombos e o recrutamento de leucócitos. A inflamação favorece a trombogênese por diversos mecanismos. Citocinas inflamatórias e receptores Toll-like (TLRs) virais específicos induzem a expressão de TF em monócitos, resultando na ativação da cascata de anticoagulação. A ativação plaquetária pela sinalização TLR resulta em aumento da reatividade e agregação plaquetária. A ativação de neutrófilos resulta na liberação de redes extracelulares de neutrófilos (NETosis), levando à ativação da coagulação e servindo como ponto de adesão de plaquetas e glóbulos vermelhos. Paralelamente, a ativação da coagulação via TF também resulta na geração de trombina e na formação de fibrina, que resulta na formação de trombos oclusivos.

Adaptado de Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. Nat Rev cardiol, 2022 jul; 19 (7) 475-495. doi: 10.1038/s41569-021-00665-7

1.2.3. Impacto prognóstico de TEV em pacientes com covid-19

O aumento de mortalidade associado à ocorrência de TEV é amplamente conhecido, especialmente nos pacientes oncológicos.(36) Já nos pacientes com covid-19, os primeiros indícios do impacto prognóstico de TEV surgiram por meio de estudos de autópsia que identificaram TEP *in situ* ou trombose arterial, não previamente suspeitadas, em cerca de 60% dos pacientes.(37, 38)

Desde então, diversos estudos têm reforçado a ocorrência de TEV como determinante na evolução clínica da covid-19.(39, 40, 41, 42, 43, 44) Uma metanálise com mais de 8000 pacientes internados observou 23% de mortalidade no grupo TEV, representando uma chance de morrer 76% maior comparado com aqueles que não tiveram aquela complicação, uma vez que a mortalidade no grupo sem TEV foi de 13%.(2) Enquanto uma segunda metanálise mostrou um aumento da demanda por unidade de terapia intensiva (UTI), bem como necessidade de ventilação mecânica (VM) cerca de duas vezes maior naqueles pacientes com TEV.(7)

Entretanto, não se evidenciou diferença de mortalidade entre os grupos com e sem TEV, possivelmente porque em alguns estudos houve predomínio de TVP em vez de TEP, que tem maior impacto prognóstico. Esta metanálise teve importante heterogeneidade em relação aos estudos incluídos.(7)

1.2.4 Desafio diagnóstico de TEV na covid-19

O processo diagnóstico de TEV em pacientes com covid-19 é o mesmo utilizado para aqueles não infectados pelo coronavírus, conforme sugerido pela diretriz da Sociedade Americana de Hematologia.(45) Sendo assim, deve-se, primeiro, avaliar a probabilidade pré-teste de TVP ou TEP utilizando um modelo de predição clínica, sendo o Wells o mais validado entre os disponíveis. Em seguida, nos pacientes com probabilidade pré-teste baixa ou intermediária, deve-se dosar o dímero-D. Naqueles com dímero-D normal, o diagnóstico está descartado, enquanto naqueles com dímero-D alterado, deve-se estender a propedêutica com exame de imagem (US compressão de membros inferiores, com ou sem doppler, no caso de suspeita de TVP; angiotomografia de tórax, cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão ou US multiorgãos à beira leito no caso de TEP suspeitada). Importante ressaltar que

somente o dímero-D de alta sensibilidade é útil para descartar a doença nos pacientes com probabilidade pré-teste intermediária. Os kits de sensibilidade moderada só são úteis nos pacientes com probabilidade pré-teste baixa.(46) Dímero-D dentro dos valores de referência, embora raro nos pacientes com covid-19 grave, continua suficiente para excluir o diagnóstico de TEV quando a probabilidade pré-teste é baixa ou moderada.(3) Por sua vez, o dímero-D não tem papel nos pacientes com probabilidade pré-teste elevada, visto que não impactam a probabilidade pós-teste de maneira significativa. Por isso, assim como naqueles sem covid-19, esses pacientes devem ser submetidos diretamente ao exame de imagem (figuras 5 e 6). Importante lembrar que os guias de predição clínica para diagnóstico de TEV não performam bem nos pacientes já internados.

Entretanto, ainda há diversas lacunas e incertezas no processo diagnóstico de TEV na covid-19. A começar pelo fato de que a própria suspeição já é muito complexa, especialmente quando se trata de TEP, visto que o quadro clínico pode se confundir com os sintomas de pneumonia causada pelo próprio vírus. Além do que, como a incidência dessas complicações trombóticas é ainda maior em pacientes em terapia intensiva, o fato de alguns desses pacientes estarem sedados e em ventilação mecânica dificulta ainda mais o diagnóstico. Por fim, os principais guias disponíveis para predição clínica de TEV em pacientes não cirúrgicos têm uma performance ruim em pacientes com covid-19.(47, 48)

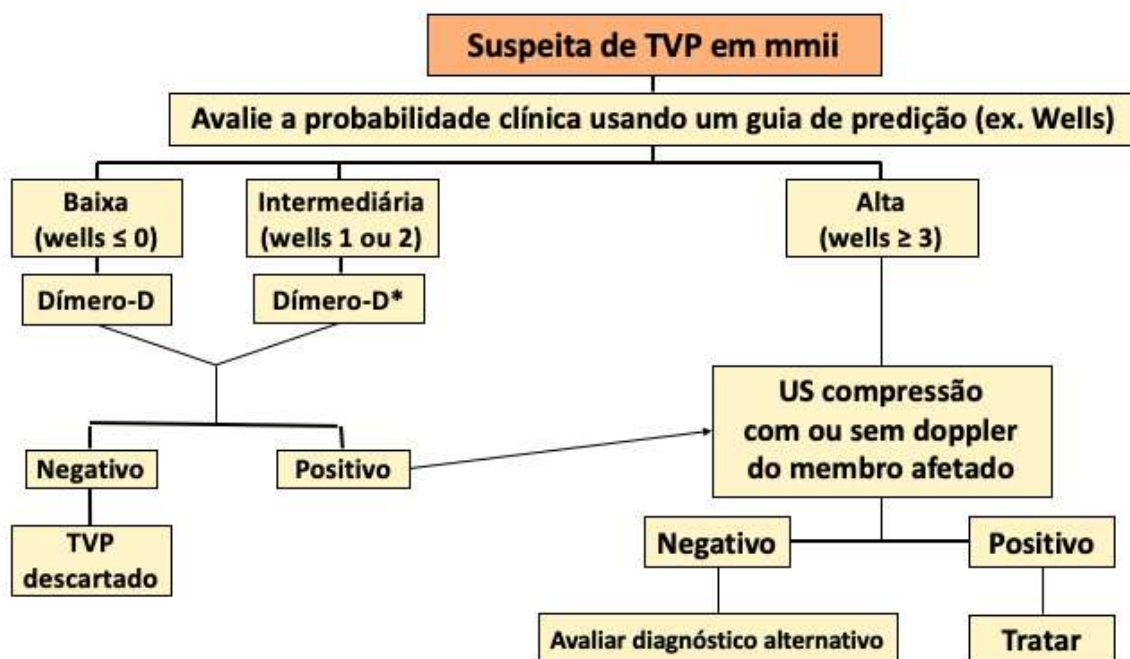


Figura 5. Fluxograma de diagnóstico de trombose venosa profunda

* Somente o dímero-D de alta sensibilidade pode ser usado quando a probabilidade pré-teste for intermediária. O dímero-D de moderada sensibilidade não é útil nesse cenário.

Mmii: membros inferiores; TVP: trombose venosa profunda; US: ultrassom.

Adaptado de : <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-the-nonpregnant-adult-with-suspected-deep-vein-thrombosis-of-the-lower-extremity>. Acessado em 07 de dezembro de 2022.

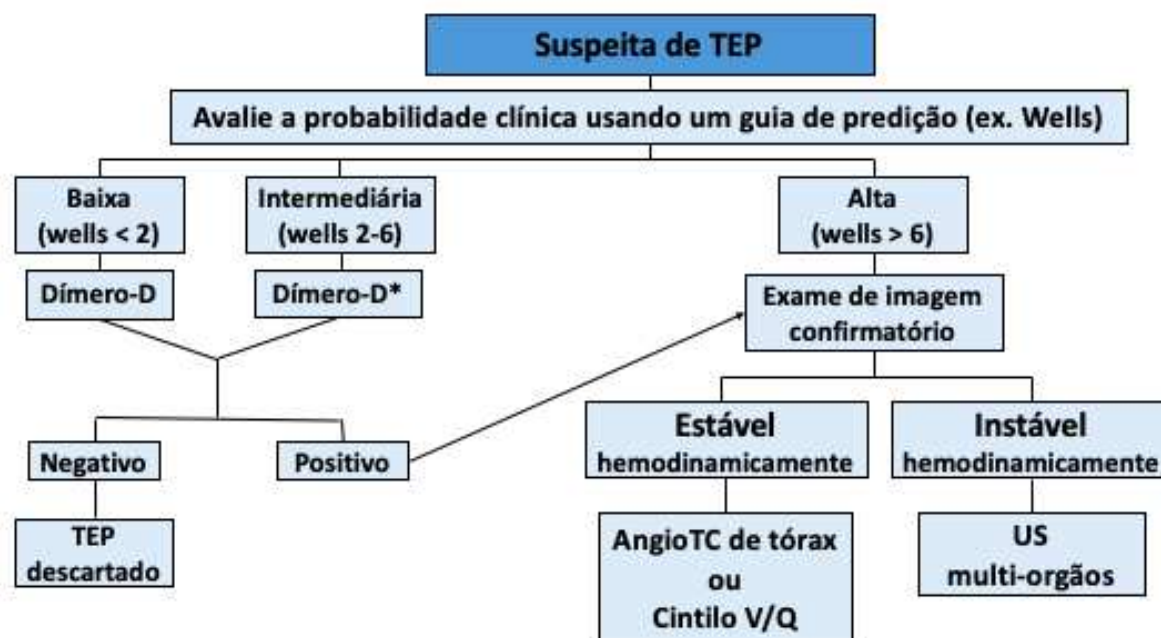


Figura 6. Fluxograma de diagnóstico de tromboembolismo pulmonar

* Somente o dímero-D de alta sensibilidade pode ser usado quando a probabilidade pré-teste for intermediária. O dímero-D de moderada sensibilidade não é útil nesse cenário.

AngioTC: angiotomografia de tórax; Cintilo V/Q: cintilografia ventilação/perfusão pulmonar; TEP: tromboembolismo pulmonar; US: ultrassom.

Adaptado de 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

1.2.5 Anticoagulação profilática em pacientes hospitalizados com covid-19: aumentar a dose resolve o problema?

Anticoagulação profilática ou trombopprofilaxia significa usar anticoagulante em paciente sem evento trombótico agudo com o intuito de prevenir a sua ocorrência.

Além do desafio diagnóstico de TEP na covid-19 e seu importante impacto prognóstico, há estudos evidenciando que a incidência de TEV permanece alta mesmo na vigência de trombopprofilaxia,(23, 24) embora seja reduzida pela mesma.(42)

Assim, tem havido um grande empenho para encontrar o regime ideal de trombopprofilaxia entre as doses profilática usual, terapêutica e a dose intermediária, cuja definição é variável, mas que se encontra entre as duas anteriores. Uma

metanálise com mais de 17 mil pacientes internados, críticos e não críticos, sugeriu que o uso indiscriminado de tromboprofilaxia com doses mais altas de anticoagulante (intermediária ou dose terapêutica) se associou a aumento do risco de morte (*odds ratio* [OR] 1,60; intervalo de confiança [IC] 95% 1,11-2,31), provavelmente às custas de um aumento significativo nas taxas de sangramento, quando comparado a dose profilática (OR 3,33, IC 95% 2,34-4,72). Embora haja uma confiança baixa nas estimativas, esses dados servem como um alerta.(49)

Após essa metanálise, novas evidências sobre o tema surgiram tanto para pacientes críticos quanto para aqueles internados em enfermaria. Em pacientes críticos, Goligher, EC *et al* conduziram um estudo multiplataforma envolvendo três ensaios terapêuticos (REMAP-CAP, ACTIV4a e ATACC). Os autores observaram que o uso rotineiro de dose terapêutica de anticoagulante, com o intuito de tromboprofilaxia primária, não reduziu a mortalidade e teve uma tendência a aumentar as taxas de sangramento.(50) O mesmo aconteceu com a dose intermediária (definida nesse estudo como enoxaparina 1 mg/kg uma vez ao dia, por via subcutânea - SC), comparada a dose profilática padrão (enoxaparina 40 mg, uma vez ao dia, por via SC) em um outro ensaio terapêutico.(51) Vale ressaltar que a dose de anticoagulante considerada intermediária é variável entre os estudos, podendo ser representada também por enoxaparina 40 mg duas vezes ao dia ou 0.5 mg/kg duas vezes ao dia, por via SC, conforme ressaltado pela diretriz da *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*.(52) Já a dose profilática padrão de anticoagulante é representada por enoxaparina 40 mg uma vez ao dia, por via SC, em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) maior ou igual a 30 mL/min/1,73m². Enquanto naqueles pacientes com TFG menor do que 30 mL/min/1,73m², a dose padrão pode ser tanto enoxaparina 30 mg uma vez ao dia quanto heparina não fracionada (HNF) 5000 unidades internacionais, de 12 em 12 horas ou de 8 em 8 horas.

Com relação aos pacientes internados em enfermaria, novas evidências contradisseram os resultados da metanálise citada.(49) O braço com pacientes não críticos do estudo multiplataforma mostrou que, até 21 dias após a randomização, 80,2% dos pacientes que receberam tromboprofilaxia com dose terapêutica estavam livres de suporte respiratório (incluindo oxigênio suplementar) e cardiovascular, comparado a 76.4% daqueles que usaram dose profilática, o que representa uma

redução absoluta do risco de 3.8%.⁽⁵³⁾ Apontando na mesma direção, um outro ensaio terapêutico mostrou tendência na redução do desfecho composto (morte, admissão em UTI e necessidade de ventilação mecânica) com o uso de dose terapêutica, sem diferença na incidência de sangramento maior.⁽⁵⁴⁾ Já o estudo HEP-COVID evidenciou benefício da dose de heparina terapêutica, comparada à profilática, em pacientes não críticos com dímero-D aumentado em mais de 4 vezes o valor de referência, com redução do desfecho composto (morte, TEV e trombose arterial) com risco relativo (RR) 0,68, IC 95% (0,49-0,96) e uma redução absoluta do risco de 13,2%.⁽⁵⁵⁾

Apesar de a elevação da dose de anticoagulante usada para trombopprofilaxia ter o potencial de trazer benefícios para alguns pacientes, as evidências disponíveis alertam que nem todos se beneficiariam e até mesmo poderiam se prejudicar com o uso indiscriminado dessa estratégia.⁽⁴⁹⁾ Os principais guidelines sobre o tema concordam sobre o uso da dose profilática usual em pacientes críticos, em virtude da ausência de benefício e elevação do risco de sangramento associado ao aumento da dose de anticoagulante.^(56, 57, 58) Entretanto, discordam quanto à dose de anticoagulante ideal naqueles internados não críticos. Mesmo os que preconizam a dose terapêutica, o fazem com uma recomendação condicional, em virtude de uma evidência com baixa confiança, e ressaltam a necessidade de individualizar a decisão baseado no risco de sangramento de cada paciente.^(57, 58) O quadro 1 reúne as recomendações de algumas das principais diretrizes sobre trombopprofilaxia em pacientes internados por covid-19. Portanto, quanto mais conseguirmos refinar os pacientes que potencialmente se beneficiariam de doses mais elevadas de anticoagulante, provavelmente mais eficaz e segura seria essa intervenção. Assim, identificar os potenciais preditores de TEV poderia, inclusive, ajudar a selecionar pacientes para uma estratégia mais intensiva de profilaxia de eventos trombóticos.

É importante ressaltar que as recomendações quanto à intensidade da dose são dinâmicas e tendem a alterar ao longo da pandemia, conforme surgimento de novos estudos, bem como de acordo com mudança da própria doença, mediante surgimento de novas variantes, novos tratamentos e ampliação da vacinação.

	<i>ISTH</i>	<i>OMS</i>	<i>ASH</i>	<i>NIH</i>
Não crítico	Dose profilática usual	Dose profilática usual	Dose terapêutica ¹	Dose terapêutica ¹
Crítico	Dose profilática usual	Dose profilática usual	Dose profilática usual	Dose profilática usual

Quadro 1. Recomendações de diretrizes sobre tromboprofilaxia em pacientes internados por covid-19

¹ Recomendação condicional a favor do uso de dose terapêutica de anticoagulante. Condicional pois a confiança na estimativa de uma balança risco x benefício favorável ainda não é inequívoca. Assim, a decisão deve sempre ser individualizada de acordo com o risco de sangramento de cada paciente.

1.2.6 Incertezas quanto aos fatores preditores de TEV

Conforme mencionado, a suspeição diagnóstica de TEV, em pacientes com covid-19, é um grande desafio, a começar pelo fato de que os guias de predição clínica disponíveis apresentam uma performance ruim nesses pacientes.(47, 48) Assim, em fevereiro de 2021, foi derivado um escore para predição de TEV especificamente para pacientes com covid-19, o chamado CHOD score: um acrônimo para **C** reactive protein (proteína C reativa) + **heart rate** (frequência cardíaca) + **O**xigen saturation (saturação de oxigênio) + **D**-dimer levels (nível de dímero-D). O escore mostrou um bom poder preditivo, com área sob a curva (AUC-ROC) de 0,86, IC 95% 0,80-0,93. No entanto, é um estudo de derivação da ferramenta, não validado externamente, que envolveu uma população pequena (119 pacientes) e de um único centro. Assim, é necessária a validação deste escore em populações maiores e diversas antes de considerá-lo aplicável.(59)

Além disso, os demais estudos disponíveis sobre o tema têm mostrado resultados discrepantes, como evidenciado pela marcante heterogeneidade (I^2) em relação à maioria dos preditores identificados pelos 38 estudos incluídos na metanálise de Henrina, J., Putra, I.C.S, Cahyadi. I. *et al.*(7) As variáveis evidenciadas por essa revisão sistemática foram: sexo masculino, global de leucócitos, contagem de linfócitos, relação neutrófilos/linfócitos, dímero – D, TP, alanina aminotransferase (ALT), albumina baixa, desidrogenase láctica (LDH), proteína C reativa (PCR). Entre

essas, apenas sexo masculino e ALT apresentaram heterogeneidade menor do que 50%, o que é considerada heterogeneidade moderada. Os demais apresentaram alta heterogeneidade.(7)

Apesar de resultados inconsistentes entre os estudos incluídos, o nível de dímero-D foi o preditor mais frequentemente identificado naquela metanálise, aparecendo em 26 dos 38 estudos.(7) Uma segunda metanálise, com mais de 2500 pacientes, também identificou nível de dímero-D elevado como um dos fatores mais frequentemente associados à ocorrência de TEV em pacientes internados com covid-19.(6) Entretanto, ainda há dúvidas sobre qual seria o valor de corte a partir do qual o dímero-D seria considerado preditor de evento trombótico. A começar pelo fato de que há vários métodos e unidades de medidas distintos para dímero-D, o que impacta nos valores de referência, limitações frequentemente não abordadas por estudos sobre o tema.(60) Assim, a análise em valores relativos parece mais apropriada, justamente por transpor esses obstáculos. Uma coorte chinesa identificou uma maior força de associação quando nível de dímero-D era de pelo menos uma vez e meia acima do valor de referência,(43) enquanto uma grande coorte americana, com mais de 9000 pacientes, sugeriu a associação com TEV quando nível de dímero-D esteve acima de quatro vezes do valor de referência.(61) Esse foi o mesmo valor de corte identificado pelo HEP-COVID trial para indicar trombopprofilaxia mais intensiva em pacientes internados por covid-19. Conforme previamente mencionado, o HEP-COVID trial evidenciou benefício da dose de heparina terapêutica, comparada à profilática, em pacientes não críticos com dímero-D elevado, com redução do desfecho composto (morte, TEV e trombose arterial).(55)

Além do dímero-D, sexo masculino(7, 39, 42) e PCR(7, 42) estão entre os principais preditores de evento trombótico identificados nos pacientes internados em virtude de infecção pelo coronavírus. Apesar de dados ainda conflitantes, sexo masculino também aparece como um possível fator de risco tanto para a ocorrência(62) quanto para a recorrência(63) de TEV na população geral. A PCR, como um potencial preditor, se adequa bem ao racional fisiopatológico da tempestade de citocinas contribuindo com o quadro de endotelite pró-trombótica(5, 31, 64). Além disso, internação por infecção aguda é um fator de risco independente para TEV na

população geral.(65, 66) Entretanto, ainda há grandes incertezas quanto ao papel preditor da PCR no TEV nos pacientes com covid-19. Um estudo de coorte retrospectivo francês, de pacientes críticos infectados pelo SARS CoV-2, não identificou nenhuma associação entre PCR e TEV.(67) Do mesmo modo, uma das principais metanálises sobre o tema também não detectou tal associação.(6)

A incidência de TEV é reconhecidamente aumentada nos pacientes críticos em geral, inclusive naqueles internados por sepse ou choque séptico.(68) Isso vale também para TVP de sítio atípico (quando a trombose ocorre em veias não localizadas nos membros inferiores, por exemplo, em membros superiores, veias cerebrais, veias mesentéricas, entre outras).(69) Embora a taxa de TEV seja significativamente maior nos pacientes com covid-19 crítica,(3) comparado à doença não crítica, ainda há dúvidas sobre quais marcadores de gravidade seriam os principais preditores de evento trombótico. Alguns estudos, por exemplo, apontam a necessidade de VM, além da internação em terapia intensiva, como preditores independentes de TEV.(6)

Outro ponto de incertezas é se os fatores de risco tradicionais para TEV, como ser submetido a procedimento cirúrgico recente, terapia hormonal, obesidade e malignidade, implicariam também em um aumento de risco de evento trombótico nos pacientes com covid-19. Uma coorte francesa, que incluiu mais de 1000 pacientes, demonstrou que os tradicionais fatores de risco para TEV não foram associados com a ocorrência de TEP nos pacientes com covid-19.(42) Paralelamente, as principais metanálises publicadas sobre o tema também não incluem aqueles fatores de risco.(6, 7) Uma hipótese é de que tenha havido coleta de dados insuficientes sobre essas variáveis e, conseqüentemente, ausência de poder estatístico para identificá-las como preditores de TEV na covid-19.

A presença de doenças cardiovasculares aumenta o risco de evolução grave da covid-19.(40) Embora não pareçam aumentar a incidência de TEV na população em geral,(70) os dados ainda são conflitantes sobre se essas comorbidades aumentam o risco de eventos trombóticos nos pacientes internados por infecção pelo novo coronavírus. Uma coorte retrospectiva americana identificou infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença arterial coronariana (DAC) como preditores de TEV na

covid-19.(39) Enquanto um estudo francês mostrou não haver associação entre doença cardiovascular e a ocorrência de TEV nos pacientes com covid-19.(42)

Ainda é controverso se tabagismo seria um fator de risco para TEV na população geral. Uma grande metanálise de estudos observacionais, contabilizando mais de 63000 pacientes, não evidenciou uma associação significativa entre tabagismo e a TEV.(71) Por outro lado, um estudo caso-controle holandês, com quase 9000 participantes, identificou um risco quatro vezes maior de ocorrência de TEV nos pacientes com carga tabágica maior ou igual a 20 anos-maços, quando comparado a não fumantes.(72) Já entre os pacientes com covid-19, o tabagismo não foi identificado como preditor de risco nos principais estudos disponíveis.(6, 7)

1.3. Potencial contribuição de técnicas de aprendizado por máquina na identificação de preditores de TEV na covid-19

Os métodos estatísticos tradicionais, como a regressão logística (RL), têm a vantagem de conseguir captar, de forma relativamente simples, a presença de associação entre variáveis lineares. No entanto, apresentam desempenho ruim na vigência de colinearidade, levando a perda de informações relevantes, especialmente quando as variáveis não são perfeitamente colineares. Além disso, os dados perdidos podem ser substituídos com valores artificiais (imputação) podendo impactar no resultado final.(73)

Nesse cenário, as técnicas de aprendizado por máquina podem contribuir para minimizar a perda inadvertida de informações valiosas, uma vez que são capazes de capturar padrões muito mais complexos, permitindo tanto avaliar associações não lineares, quanto lidar com colinearidade e redundância.(74, 75) Em contrapartida, demandam uma quantidade muito maior de dados, além de aumentarem o risco de identificação de associações espúrias (não significativas).(76)

Para o nosso estudo, optamos por usar algoritmos de aprendizado automatizado com gradiente *boosting* baseado em árvore, devido à sua maior interpretabilidade, especialmente quando comparado com soluções neurais ou de aprendizado profundo.

O gradiente *boosting*, ou aumento gradual, é uma técnica para a criação de modelos de predição que consiste em identificar variáveis fracas e otimizá-las gradualmente de modo a melhorar seu poder preditivo. Assim, o reforço gradual gera modelos progressivamente mais acurados, sendo o último modelo preditivo um conjunto das previsões globais ponderadas dos modelos anteriores (Figura 7)(77). O gradiente *boosting* também ajuda a resolver problemas de multicolinearidade entre as variáveis. De forma complementar, combinamos essa análise com a Shapley Additive ExPlanation (SHAP), por permitir a inferência de padrões mais complexos, tais como correlações não lineares e a interpretação de modelos individuais de maneira não dicotômica.(73) A partir dos *SHAP values* compreendemos como os valores de cada variável influenciaram no resultado do modelo. Trata-se de uma ferramenta capaz de explicar, de forma gráfica e intuitiva, os resultados de modelos de inteligência artificial (Figura 8).(78)

Até o momento da publicação do nosso trabalho, não há estudos disponíveis, na literatura médica, que tenham utilizado técnicas de inteligência artificial (IA) para identificar preditores de TEV em pacientes com covid-19.

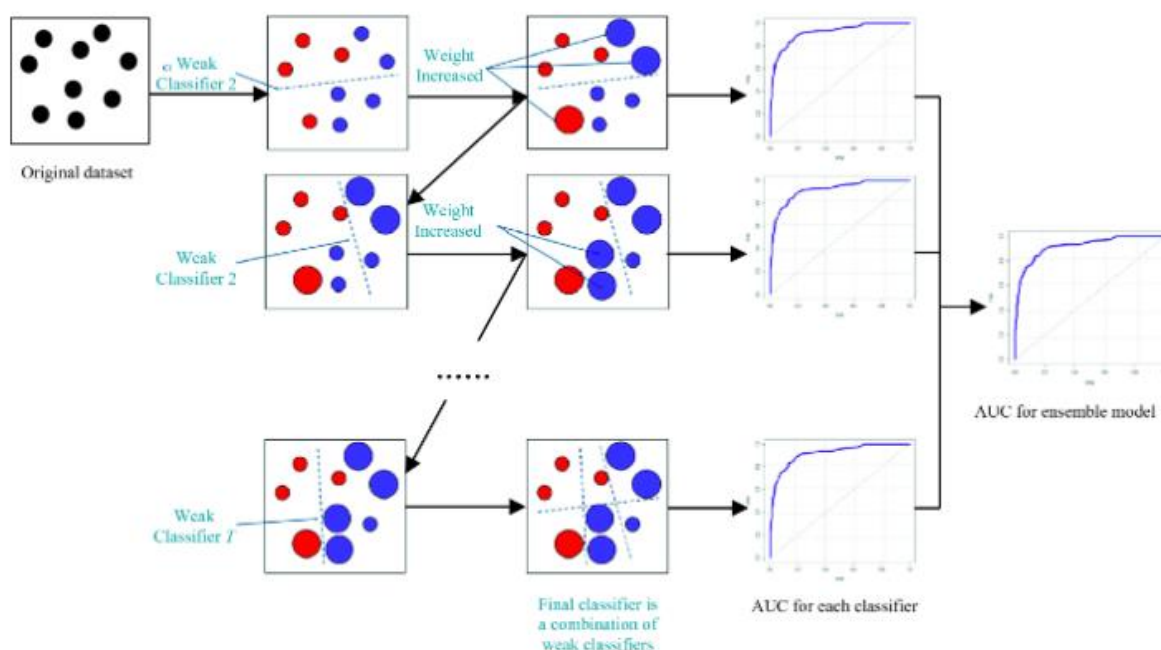


Figura 7. Entendendo o Gradiente *boosting*

É um método para transformar variáveis com poder preditivo fraco em variáveis com poder preditivo forte. A partir da análise da base de dados original, identifica-se as variáveis com maior erro e as otimiza de modo a aumentar seu peso em uma segunda análise, obtendo um novo modelo mais acurado. O mesmo processo é repetido em uma terceira análise e assim sucessivamente, corrigindo os erros identificados nos modelos anteriores. Portanto, o poder preditivo do último modelo representa o poder preditivo ponderado dos modelos de árvores anteriores.

Adaptado de <https://datascience.eu/pt/aprendizado-de-maquina/gradient-boosting-o-que-voce-precisa-de-saber/>. Acessado em 13 de dezembro de 2022.

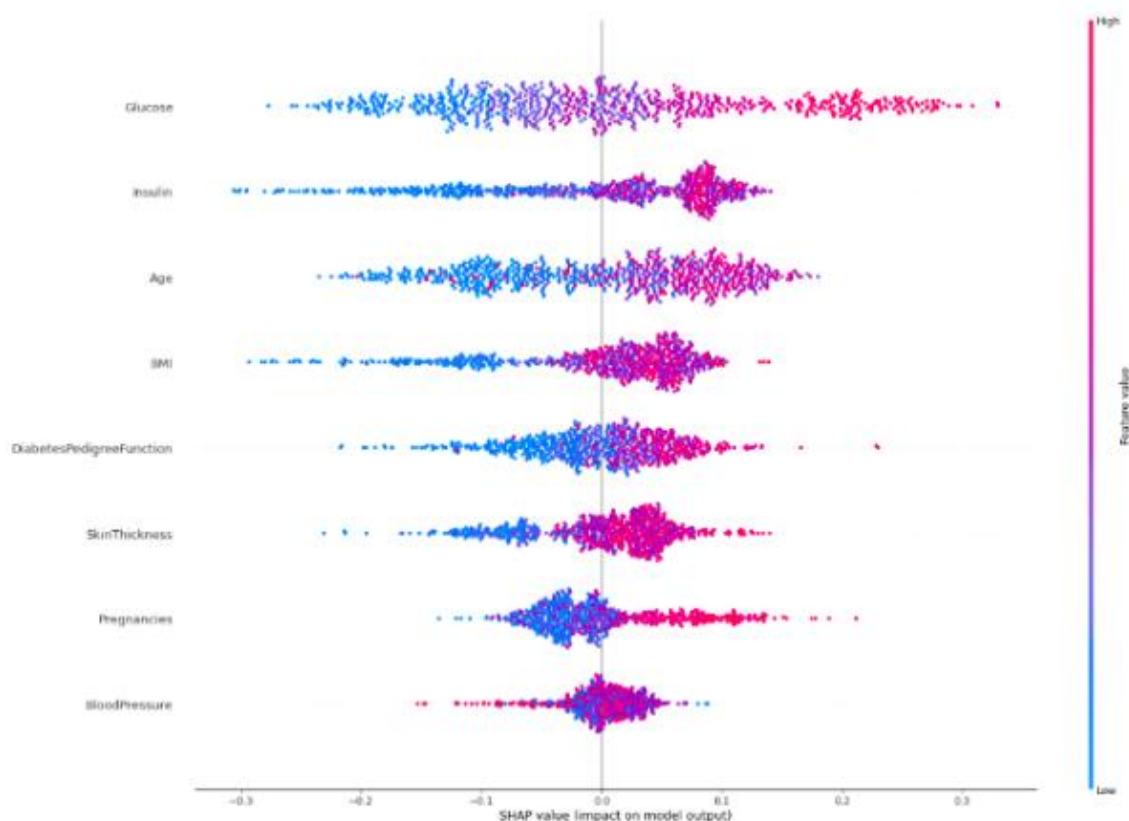


Figura 8. Interpretando um gráfico SHAP

No eixo Y, estão as variáveis do modelo em ordem de importância (de cima para baixo). No eixo X, estão os valores SHAP. Cada ponto no gráfico representa uma amostra. Quanto maior o intervalo de alcance de valores SHAP, melhor será aquela variável para o modelo. Note que essas nuvens de pontos, em algum momento, se expandem verticalmente. Isso ocorre de acordo com a densidade de distribuição de valores daquela variável. As cores representam a probabilidade de a variável prever o desfecho, sendo que o vermelho indica uma maior probabilidade e o azul o contrário (ou seja, diminui a probabilidade de o desfecho ocorrer). De maneira geral, buscaremos variáveis que tenham uma divisão evidente de cores, pois essa informação mostra que elas são boas preditoras.

Adaptado de Braun L. Como eu gostaria que alguém me explicasse SHAP values. BIX Tecnologia, Ciência de Dados, Dados, Inovação, Inteligência Artificial, Machine Learning. Acessado em 13 de dezembro de 2022.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Identificar os preditores de risco de TEV em pacientes com covid-19, internados em hospitais brasileiros, por meio de método tradicional de RL e por técnicas de aprendizado por máquina.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar a incidência de TEV nos pacientes com covid-19 internados em hospitais brasileiros no período investigado.
- Avaliar o impacto prognóstico da ocorrência de TEV nos pacientes com covid-19, em hospitais brasileiros, incluindo mortalidade, necessidade de ventilação mecânica ou de terapia renal substitutiva durante internação em hospitais brasileiros.
- Avaliar a incidência de complicações hemorrágicas nos pacientes internados por covid-19, nos quais foi identificado TEV e iniciada anticoagulação terapêutica.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de coorte retrospectiva, subestudo do "Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (covid 19)"(79), conduzido em 37 hospitais brasileiros. Devido à importância do dímero-D como preditor de TEV em pacientes internados com covid-19, destacada por estudos prévios,(2, 6, 22, 39, 42, 61, 80, 81) foi optado por restringir esta análise aos 16 hospitais em que dímero-D foi rotineiramente mensurado à admissão hospitalar, com uma taxa de perdas de dados menor do que 35%.

3.1.1 População

Foram incluídos pacientes adultos (com idade maior ou igual a 18 anos) consecutivos com diagnóstico confirmado de covid-19 através do RT-PCR detectável em swab de nasofaringe, admitidos nos 16 hospitais participantes, entre março e setembro de 2020. A amostra abrangeu tanto pacientes que evoluíram com necessidade de terapia intensiva quanto aqueles internados em enfermaria. Os centros incluídos são de atenção terciária e quaternária e estão localizados em 3 estados brasileiros, Minas Gerais, Santa Catarina e Rio Grande do Sul.

Pacientes que foram transferidos dos hospitais participantes a outro hospital, não integrante desta coorte, dentro de 30 dias e que não tiveram TEV detectada nesse período não foram incluídos, uma vez que não teríamos acesso à ocorrência ou não do desfecho e, assim, haveria risco de subestimar sua incidência, o que poderia impactar na avaliação de seus preditores. Além disso, foram excluídos gestantes e pacientes admitidos ao hospital por outro motivo e que desenvolveram os sintomas de covid-19 durante a internação (Figura 9).

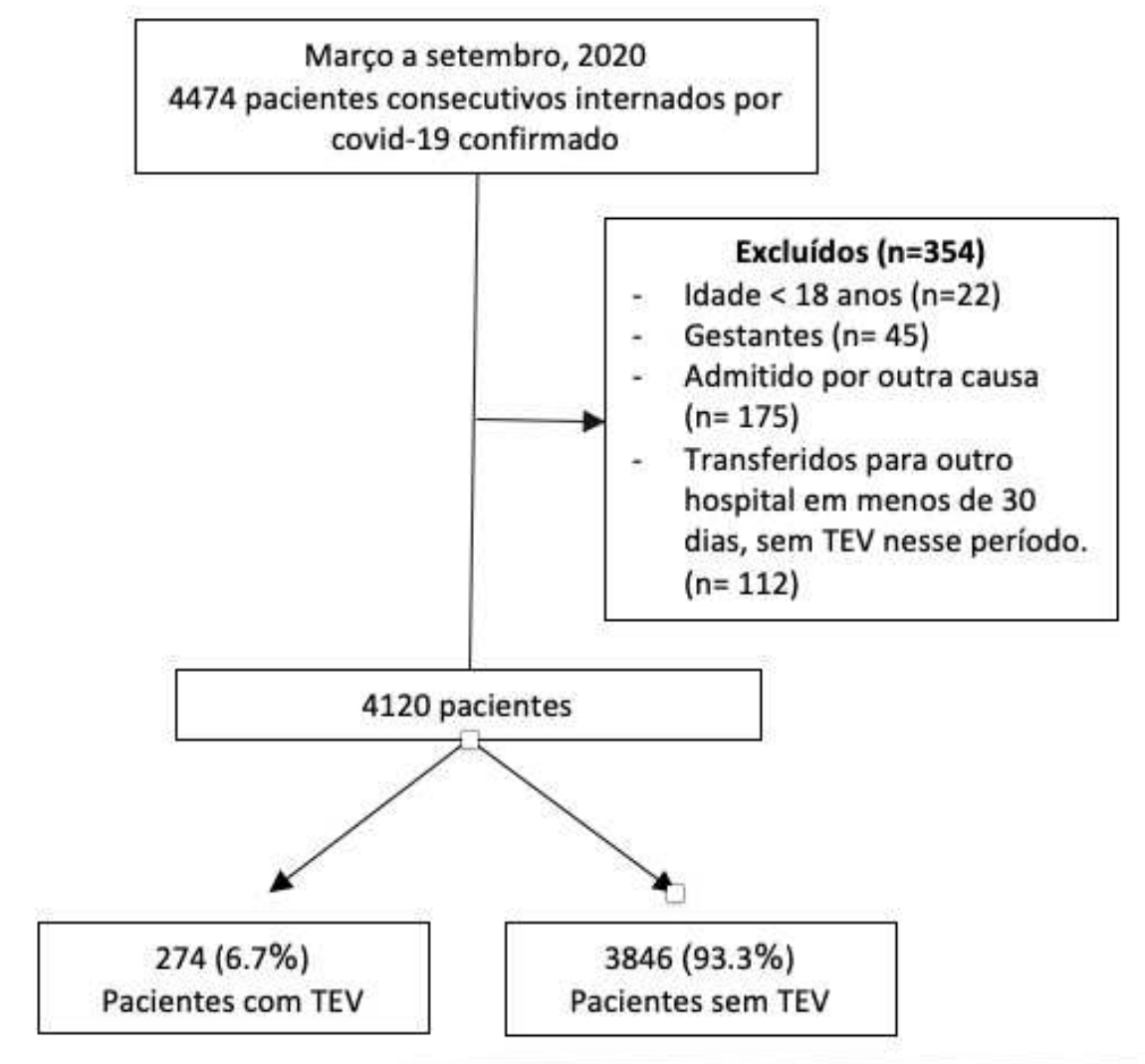


Figura 9. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.
TEV: tromboembolismo venoso

3.1.2 Coleta de dados e variáveis

Os dados foram coletados a partir de registros de internação das instituições participantes e inseridos por profissionais de saúde ou acadêmicos de medicina treinados, conforme protocolo de coleta padronizado em plataforma eletrônica *online* (REDCap[®]) (82, 83), onde cada centro era identificado por um código.

Um manual de coleta de dados foi desenvolvido e fornecido a todos os centros participantes. Além disso, o treinamento *on-line* era obrigatório antes do início da coleta de dados e foram realizadas verificações abrangentes de qualidade de dados, para garantir alta qualidade, incluindo devolução dos dados ao centro de origem sempre que qualquer alteração suspeita fosse detectada.(84) Caso o paciente fosse transferido de um hospital participante para outro, suas informações eram mescladas e consideradas como uma única entrada.

Os dados coletados incluíram informações demográficas, características clínicas e laboratoriais, além dos desfechos investigados. Todas as covariáveis foram obtidas à admissão hospitalar, uma vez que a intenção foi identificar preditores de TEV de maneira mais precoce possível, o que pode contribuir para o diagnóstico e tratamento mais céleres. A única exceção foi o uso de anticoagulação durante a internação, por se tratar de um fator protetor estabelecido, reduzindo o risco de TEV tanto na população geral(85) quanto nos pacientes com covid-19.(49) Sendo assim, seria impossível pesquisar preditores de risco de TEV sem saber a taxa de uso de tromboprolifaxia durante a internação e se o uso de anticoagulante estava equilibrado entre os grupos com e sem TEV, o que impacta de maneira direta e relevante no desfecho de interesse.

Entre as características demográficas, foram coletados dados sobre idade e sexo ao nascimento. Em relação às características clínicas, foram obtidos dados tanto da história pregressa quanto da apresentação clínica à admissão. Sobre a história pregressa obtivemos informações sobre comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), DAC, insuficiência cardíaca (IC), fibrilação e flutter atrial, acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes mellitus (DM), obesidade (definida como índice de massa corporal – IMC maior que 30 kg/m²), cirrose, doença renal crônica (DRC; definida conforme os critérios de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* – KDIGO)(86), doenças reumatológicas, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), câncer, cirurgia nos últimos 90 dias, história de transplante, história de tabagismo prévio ou atual, história de uso de álcool ou outras drogas, bem como sobre as medicações de uso domiciliar. Tanto os usos de álcool quanto de tabaco foram registrados no sistema de maneira dicotômica, se presente ou não, independente da carga.

Com relação aos dados clínicos à admissão hospitalar, foram coletados dados sobre a temperatura axilar, escala de coma de Glasgow, pressão arterial, frequências cardíaca e respiratória, saturação de oxigênio (O₂) e uso de O₂ suplementar). Para o propósito do presente estudo, a escala de coma de Glasgow foi avaliada apenas se alterada (<15 pontos) ou não, sem estratificação de gravidade do rebaixamento do sensório. A pressão arterial sistólica foi estratificada em 3 grupos (≥ 90 mmHg sem aminos; < 90 mmHg sem aminos; qualquer valor com o uso de aminos). A pressão arterial diastólica foi estratificada seguindo essa mesma linha (≥ 60 mmHg sem aminos; < 60 mmHg sem aminos; qualquer valor com o uso de aminos). A frequência cardíaca foi definida em valores absolutos, medidos em batimentos por minuto (bpm), sem definição de ponto de corte. Do mesmo modo foi coletada a frequência respiratória, mensurada em incursões respiratórias por minuto (irpm). Temperatura axilar também foi avaliada em valores absolutos, medida em graus Celsius (°C). A saturação de oxigênio e o uso de O₂ suplementar foram analisadas de maneira agrupada, em números absolutos, como a razão entre saturação periférica de oxigênio sobre fração inspirada de oxigênio (razão SF), uma vez que essa variável já foi validada como um substituto confiável do índice de oxigenação (PaO₂/FiO₂: pressão arterial de oxigênio sobre a fração inspirada de oxigênio) para avaliar a gravidade da hipoxemia em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda.(87)

Em relação aos exames complementares, foram coletados os piores resultados daqueles registrados até, no máximo, 24h da admissão, incluindo: dímero-D, PCR, hemoglobina, global de leucócitos, contagens de neutrófilos e linfócitos, razão de neutrófilos sobre linfócitos, contagem de plaquetas, ALT, aspartato aminotransferase (AST), bilirrubinas, albumina, PaO₂, pressão arterial de dióxido de carbono (PCO₂), razão SF, creatinina, sódio, lactato, LDH, relação normatizada internacional (RNI) e fibrinogênio. Todos os testes foram avaliados em valores absolutos, em suas respectivas unidades, e sem ponto de corte. A exceção foi o dímero-D, que foi avaliado em valores relativos. A avaliação dos níveis de dímero-D não foi realizada com o mesmo método entre os 16 centros (Quadro 2). Para permitir uma análise unificada, apresentamos os níveis do dímero-D em valores relativos, ou seja, o número de vezes que o resultado do paciente estava aumentado em relação ao limite superior do valor de referência do teste utilizado, sem ajuste para idade.

Desfechos

O desfecho TEV sintomático foi diagnosticado com base nas manifestações clínicas e confirmado por exame de imagem, como ultrassonografia de compressão com Doppler ou ultrassonografia de compressão à beira do leito para TVP e angiotomografia pulmonar ou cintilografia de ventilação-perfusão pulmonar, para TEP. Caso a instabilidade hemodinâmica impossibilitasse a realização dos exames prévios em pacientes com suspeita de TEP, o diagnóstico presuntivo era realizado por anormalidades sugestivas de sobrecarga aguda do ventrículo direito ao ecocardiograma ou à ultrassonografia multiorgãos à beira leito.(46) Trombose associada a cateter ou trombose visceral não foram consideradas como desfechos.

Foram avaliados, também, a mortalidade, a necessidade de ventilação mecânica invasiva e de terapia renal substitutiva, bem como a ocorrência de sangramento em pacientes com TEV confirmado. O sangramento foi classificado como: (1) grave se: fatal, localização crítica (intracraniana, espinhal, pericárdica, articular, retroperitoneal ou intramuscular com síndrome compartimental), choque, incapacidade permanente e/ou queda do nível de hemoglobina maior ou igual a 2 g/dL (1,24 mmol/L) ou levando à transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias, (2) não grave, mas clinicamente relevante: quando não atendeu aos critérios para sangramento grave, mas necessitou de intervenção médica, interrupção temporária do tratamento ou causou dor e (3) não grave: se nenhuma das definições anteriores.(88) Todos os desfechos foram avaliados apenas durante o período de internação do paciente.

Quadro 2 - Métodos de dímero-D usados por cada centro incluído no estudo.

Código do centro de estudos	Método	Equipamento	Valores de referência	Unidades de medida	Fluido biológico
1001a	Ensaio fluorescente ligado a enzima (ELFA)	Biomérieux [□]	<500	ng/mL FEU	Plasma citratado
	Ensaio fluorescente ligado a enzima (ELFA)	Alere [□]	<400	ng/mL D-DU	Sangue total em ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA)
	Imunoturbidimetria	Siemens [□]	<550	ng/mL FEU	Plasma citratado
1001b	Ensaio fluorescente ligado a enzima (ELFA)	Biomérieux [□]	<500	ng/mL FEU	Plasma citratado
	Ensaio fluorescente ligado a enzima (ELFA)	Alere [□]	<400	ng/mL D-DU	Sangue total em ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA)
	Imunoturbidimetria	Siemens [□]	<550	ng/mL FEU	Plasma citratado
1002	Ensaio fluorescente ligado a enzima (ELFA)	Biomérieux [□]	<500	ng/mL FEU	Plasma citratado
	Ensaio fluorescente ligado a enzima (ELFA)	Alere [□]	<400	ng/mL D-DU	Sangue total em ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA)
	Imunoturbidimetria	Siemens [□]	<550	ng/mL FEU	Plasma citratado
1004	Imunoturbidimetria	CS-2500 [□] (Sysmex)	<0.5	µg/mL DDU	Plasma citratado
1006	Imunoturbidimetria	ACL TOP [□]	<0.5	µg/mL DDU	Plasma citratado
1008	Imunoensaio	CS-2500 CA660	<500	ng/mL FEU	Plasma citratado
1009	Imunoturbidimetria	CS-2500 [□] (Sysmex)	<0.5	mg/L FEU	Plasma citratado
1012	Imunoensaio fluorescente (FIA)	Ichroma II [□]	<500	ng/mL FEU	Sangue total
1013	Imunofluorescência	Ichroma D-dimer [□]	<500	ng/mL FEU	Plasma citratado
1015	Imunoensaio de polarização de fluorescência (FPIA)	Fanecare	<400	ng/mL FEU	Sangue total
	Imunoturbidimetria	Fanecare	<500	ng/mL FEU	Sangue total
	Imunodeteção fluorescente	Fanecare	<0.5	mg/mL FEU	Sangue total
1018	Imunoturbidimetria	Compact [□]	<0.5	µg/mL DDU	Plasma citratado
1019	Imunoturbidimetria	ACLTOP 550	<500	ng/mL FEU	Plasma citratado
1021	Imunoturbidimetria	ACLTOP 550	< 500	ng/mL FEU	Plasma citratado

1022	Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) (D-dímer HS 500)	ACL TOP 500 [□]	<0.5	µg/mL FEU	Plasma citratado
1027	Imunoturbidimetria	ACL TOP350 Werfen	<500	ng/ml FEU	Plasma citratado
1037	Imunoturbidimetria	Satellite STA [□]	< 500	ng/mL FEU	Plasma citratado

FEU: Fibrinogen Equivalente Units = unidades equivalentes de fibrinogênio; *DDU: D-Dimer Units* = unidades de dímero D. Geralmente, é aceito que um DDU é igual a dois FEU (falta de padronização e diferentes anticorpos reduzem a confiabilidade desse fator de conversão).

3.2 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software R (versão 4.0.2). As análises descritivas foram utilizadas para sumarizar todas as variáveis. Variáveis contínuas (idade, temperatura à admissão, frequências cardíaca e respiratória, PCR, hemoglobina e demais exames laboratoriais, com exceção do dímero-D que foi analisado em números relativos como uma variável qualitativa) foram descritos por meio de medianas e intervalos interquartis (IIQ). Variáveis categóricas (sexo, presença de HAS, DAC, IC, AVE e demais comorbidades, tabagismo e uso de outras drogas, medicações de uso domiciliar, quantidade de pacientes normotensos ou hipotensos - com ou sem aminos, número de pacientes com rebaixamento do nível de consciência – escala de coma de Glasgow menor do que 15, quantidade de pacientes com dímero-D elevado em cada faixa de proporção, número de pacientes em uso de anticoagulantes durante a internação) foram apresentadas em números absolutos e porcentagens.

A RL foi usada para investigar as associações (OR, IC 95%) de variáveis na apresentação hospitalar como potenciais fatores de risco para TEV (características demográficas, comorbidades, medicamentos de uso domiciliar, características clínicas e análises laboratoriais). A análise bivariada foi ajustada considerando o uso de anticoagulantes profiláticos em qualquer dosagem. Para o modelo multivariado, foram incluídas variáveis com $p < 0,15$ na análise bivariada e a seleção do modelo foi baseada no critério de informação de Akaike. Antes da análise multivariada, os valores ausentes foram tratados usando imputação múltipla com equações encadeadas (algoritmo *MICE - Multivariate Imputation by Chained Equations*), sob a suposição de

perdas completamente ao acaso.

Em relação às técnicas de aprendizado por máquina, avaliamos algoritmos de *boosting* baseado em árvore (como máquinas de aumento de gradiente extremo e máquinas de aumento de gradiente de luz) e de *bagging*, combinados com valores *SHAP* sobre os mesmos dados imputados usados no método estatístico tradicional, para obter a importância e o impacto das variáveis nas previsões. Todos os algoritmos foram “treinados” em um procedimento de validação cruzada de dez vezes, usando um algoritmo de busca em grade para ajuste de hiperparâmetros. Nossa escolha particular desses algoritmos baseados em árvore se deve à sua maior interpretabilidade, especialmente quando comparado com soluções neurais ou de aprendizado profundo. Além disso, o uso de valores *SHAP* nos permite aprender e inferir padrões mais complexos, como correlações não lineares, bem como interpretar modelos de previsão individuais.

3.3 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE 30350820.5.1001.0008) (anexo I). O consentimento informado individual foi dispensado devido à gravidade da situação pandêmica e ao uso de dados não identificados, com base apenas na revisão do prontuário médico.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marcolino MS, Pires MC, Ramos LF, Silva RT, Oliveira LM, Carvalho RL et al. ABC 2-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2021;110:281-308.
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. *EClinicalMedicine* 2020;29-30:100639.
3. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2021;298(2):E70-E80.
4. Peter L, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–44.
5. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation*. 2020;142(17):1609–11.
6. Kefale B, Tegegne GT, Degu A, Tadege M, Tesfa D. Prevalence and Risk Factors of Thromboembolism among Patients With Coronavirus Disease-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26:1076029620967083.
7. Henrina J, Putra IS, Cahyadi I, Lawrensia S, Gunawan HF, Cahyadi A *et al*. Clinical characteristics and outcomes of venous thromboembolism in patients hospitalized for COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Update*. 2021;2:100037.
8. Hou L, Hu L, Gao W, Sheng W, Hao Z, Chen Y et al. Construction of a Risk Prediction Model for Hospital-Acquired Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:1-9.
9. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization, 2022. Available from [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
10. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798): 270-273.
11. Montazersaheb S, Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Sorbeni FG et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virol J*. 2022;19(1):1-15.
12. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi, ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54.
13. Spyropoulos AC, Weitz JI. Hospitalized COVID-19 Patients and Venous Thromboembolism: A Perfect Storm. *Circulation*. 2020;142(2):129-32.
14. Spyropoulos AC, Bonaca MP. Studying the coagulopathy of COVID-19 - The Lancet. *The Lancet*. 2022;399(10320):118-9.
15. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann intern med*. 2021;174(5):655-62.
16. Wu Z, McGoogan, JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.

17. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-60.
18. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021;398(10294):64-77.
19. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1992;326(19):1240-5.
20. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MHH, Laterveer L *et al*. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest*. 2007;131(2):517-23.
21. Golhaber SZ, Visani L, Rosa MD. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
22. Hill JB, Garcia D, Crowther M, Savage B, Peress S, Chang K *et al*. Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: a retrospective study. *Blood Adv*. 2020;4(21):5373-7.
23. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X *et al*. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-98.
24. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M *et al*. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743-1746.
25. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet JM *et al*. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;3(5):e2010478.
26. Begbie M, Notley C, Tinlin S, Sawyer L, Lillicrap D. The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP. *Thromb Haemost*. 2000;84(2):216-22.
27. Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein E, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood*. 2020;136(18):2080-89.
28. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J *et al*. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13.
29. Pfister F, Vonbrunn E, Ries T, Jäck HM, Überla K, Lochnit G *et al*. *Front Immunol*. 2021; 11:594849.
30. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP *et al*. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136(10):1169-79.
31. Ranucci M, Ballotta A, Dedda UD, Baryshnikova E, Poli MD, Resta M *et al*. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb and Haemost*. 2020;18(7):1747-51.
32. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY *et al*. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(7):475-495.
33. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Graselli G, Novembrino C, Chantarangkul V *et al*. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-42.

34. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
35. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1559-61.
36. Tagalakis V, patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013;126(9):832.e13-21.
37. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A *et al.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-277.
38. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N *et al.* Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198-209.
39. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020;324(8):799–801.
40. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB *et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-65.
41. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–69.
42. Fauvel C, Weinzman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, pace N *et al.* Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3058-68.
43. Li JY, Wang HF, Yin P, Li D, Wang DL, Peng P *et al.* Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *J Thromb Haemost.* 2021;19(4):1038-48.
44. Chen S, Zheng T, Wang S, Yu Y, Wang P, Song Y *et al.* Association between risk of venous thromboembolism and mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;108:543-49.
45. COVID-19 and VTE-Anticoagulation. American Society of Hematology. 2022. Available from <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.
46. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP *et al.* *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
47. Silva BV, Jorge C, Plácido R, Mendonça C, Urbano ML, Rodrigues T *et al.* Pulmonary embolism and COVID-19: A comparative analysis of different diagnostic models performance. *Am J Emerg Med.* 2021;50:526-5231.
48. Rindi LV, Moghazi SA, Donno DR, Cataldo MA, Petrosillo N. Predictive scores for the diagnosis of Pulmonary Embolism in COVID-19: A systematic review. *Int J Infect Dis.* 2022;115:93-100.
49. Moonla C, Sosothikul D, Chiasakul T, Rojnuckarin P, Uaprasert N. Anticoagulation and In-Hospital Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27: 10760296211008999.
50. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN *et al.* Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):777-789.

51. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M *et al.* Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(16):1620-30.
52. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T *et al.* Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859-1865.
53. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC *et al.* Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790-802.
54. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ainle FN *et al.* Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021;375:n2400.
55. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1612-20.
56. Living guidance for clinical management of COVID-19. World Health Organization; 2021. Available from <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>.
57. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K *et al.* American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. *Blood Adv*. 2022;6(17):4915-23.
58. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2022. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
59. García-Ortega A, Oscullo G, Calvillo P, López-Reyes R, Méndez R, Gómez-Olivas JD *et al.* Incidence, risk factors, and thrombotic load of pulmonary embolism in patients hospitalized for COVID-19 infection. *J Infect*. 2021;82(2):261-269.
60. Favaloro EJ, Thachil J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: some confusion and potential for misinformation. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(8):1191-99.
61. Cohen SL, Gianos E, Barish MA, Chatterjee S, Kohn N, Lesser M *et al.* Prevalence and Predictors of Venous Thromboembolism or Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients. *Thromb Haemost*. 2021;121(8):1043-53.
62. Folsom AR, Lutsey PL, Nambi V, deFilippi CR, Heckbert SR, Cushman M *et al.* Troponin T, NT-proBNP, and venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Vasc Med*. 2014;19(1):33-41.
63. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S *et al.* The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2558-63.
64. Castro RA, Frishman WH. Thrombotic Complications of COVID-19 Infection: A Review. *Cardiol Rev*. 2021;29(1):43-47.
65. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YI, Braekkan SK, Hansen JB. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: Results from a population-based case-crossover study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;2(1):85-92.

66. Schultz MJ, Haitsma JJ, Zhang H, Slutsky AS. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia--a review. *Crit Care Med*. 2006;34(3):871-877.
67. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Chen EC, Cheng V, Connell NT *et al*. VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest*. 2020;158(5):2130-35.
68. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, Men S, Pendleton RC, Kraiss LW *et al*. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest*. 2015;148(5):1224-30.
69. Castellucci LA, Wells PS, Duffett L. Nonleg Venous Thrombosis in Critically Ill Adults. *JAMA*. 2015;313(4):411-2.
70. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism Incidence: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1182-89.
71. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008;117(1):93-102.
72. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol*. 2008;83(2):97-102.
73. Lundberg S, Lee S-I. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. Cornell University. 2017. Available from <https://arxiv.org/abs/1705.07874>.
74. Mohnen SM, Rottevel AH, Doornbos G, Polder JJ. Healthcare Expenditure Prediction with Neighbourhood Variables – A Random Forest Model. *Statistics, Politics and Policy*. 2020;11(2):111-138.
75. Friedman JH. Greedy function approximation: A gradient boosting machine. *Ann Statist*. 2001;29(5):1189-1232.
76. Sagawa S, Raghunathan A, Koh PW, Liang P. An Investigation of Why Overparameterization Exacerbates Spurious Correlations. *PMLR*. 2020;119:8346-8356.
77. Team DS. Gradient Boosting – O que você precisa saber. *Data Science*. 2020. Available from: <https://datascience.eu/pt/aprendizado-de-maquina/gradient-boosting-o-que-voce-precisa-de-saber/>.
78. Braun L. Como eu gostaria que alguém me explicasse SHAP values: BIX Tecnologia. 2021. Available from: <https://www.bixtecnologia.com.br/como-eu-gostaria-que-alguem-me-explicasse-shap-values/>.
79. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MV, Nascimento IJ, Oliveira LM, Monteiro LS *et al*. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis*. 2021;107:300-310.
80. Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, Davis GA, Giri JS, Horowitz J *et al*. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Position Paper From the National PERT Consortium. *Chest*. 2020;158(6):2590-2601.
81. Cerdà P, Ribas J, Iriarte A, Mora-Luján JM, Torres R, Del Río B *et al*. Blood test dynamics in hospitalized COVID-19 patients: Potential utility of D-dimer for pulmonary embolism diagnosis. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243533.
82. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzales N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
83. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, fernandez M, O'Neal L *et al*. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208.

84. Research strategies that result in optimal data collection from the patient medical record. *Appl Nurs Res.* 2012;25(2):108-16.
85. Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane database Syst Rev.* 2014;2014(5):CD003747.
86. Group KDIGOKCW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international supplements.* 2013;3(1):3-150.
87. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest.* 2007;132(2):410-7.
88. Patel MR, Mahaffey KW, garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.

5. Resultados

PREDICTORS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN COVID-19 PATIENTS: RESULTS OF THE COVID-19 BRAZILIAN REGISTRY

Authors:

Warley Cezar da Silveira¹ MD (Silveira WC; warleysilveira@gmail.com, 0000-0003-2540-9083)

Lucas Emanuel Ferreira Ramos¹ BSc (Ramos LEF; luckermos19@gmail.com; 0000-0001-7844-0581)

Rafael Tavares Silva¹ BSc (Silva RT; rafaelsilva@posteo.net; 0000-0002-9270-5328)

Bruno Barbosa Miranda de Paiva¹ MD, MSc (Paiva BBM; brunobarbosa.mpaiva@gmail.com; 0000-0001-8378-3650)

Polianna Delfino Pereira^{1,2} MSc, PhD (Delfino-Pereira P; polidelfino@yahoo.com.br; 0000-0003-2406-6576)

Alexandre Vargas Schwarzbald³ MD, PhD (Schwarzbald AV; alexvspoa@gmail.com; 0000-0002-5535-6288)

Andresa Fontoura Garbini⁴ BSc (Garbini AF; andrygarbini@hotmail.com; 0000-0002-3467-2150)

Bruna Schettino Morato Barreira⁵ (Barreira BSM; brunasmbarreira@gmail.com; 0000-0003-4114-2577)

Bruno Mateus de Castro⁶ (Castro BM; brunocastro1199@gmail.com; 0000-0002-7013-2127)

Carolina Marques Ramos⁷ MD (Ramos CM; carol.marques@live.com; 0000-0002-8258-0891)

Caroline Danubia Gomes⁸ BSc (Gomes CD; carolinegomes.pesquisaclinica@gmail.com; 0000-0002-5254-4320)

Christiane Corrêa Rodrigues Cimini^{9,10} MD, MSc (Cimini CCR; christiane.cimini@gmail.com; 0000-0002-1973-1343)

Elayne Crestani Pereira¹¹ PhD (Pereira EC; elaynepp@yahoo.com.br; 0000-0002-1178-669X)

Eliane Würdig Roesch⁶ PhD (Roesch EW; eroesch@hcpa.edu.br; 0000-0002-9507-6344)

Emanuele Marianne Souza Kroger⁷ MD (Kroger EMS; manu.kroger@gmail.com; 0000-0001-5108-4337)

Felipe Ferraz Martins Graça Aranha¹² (Aranha FFM, felipegracaaranha@hotmail.com; 0000-0003-0429-7641)

Fernando Anschau⁴ MD, PhD (Anschau F; afernando@ghc.com.br; 0000-0002-2657-5406)

Fernando Antonio Botoni⁷ MD (Botoni FA; fbotoni@medicina.ufmg.br; 0000-0001-6268-8507)

Fernando Graça Aranha¹¹ MD (Aranha FG; fgaranha@icloud.com; 0000-0001-9173-8892)

Gabriela Petry Crestani⁸ BSc (Crestani GP; gabrielapetryc@gmail.com; 0000-0002-4991-4941)

Giovanna Grunewald Vietta¹¹ MD, PhD (Vietta GG; ggvietta@gmail.com; 0000-0002-0756-3098)

Gisele Alsina Nader Bastos¹³ MD, MSc, PhD (Bastos GAN; gisele.nader@hmv.org.br; 0000-0001-9668-1434)

Jamille Hemétrio Salles Martins Costa¹⁴ MD (Costa JHSM; jamillesalles@yahoo.com.br; 0000-0002-7577-6060)

Jéssica Rayane Corrêa Silva da Fonseca¹⁵ BSc (Fonseca JRCS; jessicarcsfonseca@gmail.com; 0000-0002-6453-3741)

Karen Brasil Ruschel^{2,8} MSc, PhD (Ruschel KB; karenbruschel@gmail.com; 0000-0002-6362-1889)

Leonardo Seixas de Oliveira¹⁰ BSc (Oliveira LS; seixasleo@yahoo.com.br; 0000-0003-1575-6559)

Lílian Santos Pinheiro¹⁰ (Pinheiro LS; lilian.pinheiro98@hotmail.com; 0000-0003-2957-7674)

Liliane Souto Pacheco³ MD, MSc (Pacheco LS; lilianespacheco@gmail.com; 0000-0002-0229-0692)

Luciana Borges Segala³ MD (Segala LB; lrsegala@gmail.com; 0000-0002-2628-5396)

Luciana Siuves Ferreira Couto¹⁶ (Couto LSF; lucianasiuves@gmail.com; 0000-0002-7948-222X)

Luciane Kopittke⁴ MSc, PhD (Kopittke L; kluciane@ghc.com.br; 0000-0002-6606-7756)

Maiara Anschau Floriani¹³ MSc (Floriani MA; maiara.floriani@hmv.org.br; 0000-0002-2981-9445)

Majlla Magalhães Silva¹³ MD (Silva MM; majlla.mag@gmail.com; 0000-0001-8669-0214)

Marcelo Carneiro¹⁷ MD, PhD (Carneiro M; marceloc@unisc.br; 0000-0003-3603-1987)

Maria Angélica Pires Ferreira⁶ MD, MSc, PhD (Ferreira MAP; mpiferreira@hcpa.edu.br; 0000-0003-0961-524X)

Maria Auxiliadora Parreiras Martins¹ MSc, PhD (Martins MAP; auxiliadorapmartins@hotmail.com; 0000-0002-5211-411X)

Marina Neves Zerbini de Faria⁷ MD (Faria MNZ; marinanzfaria@yahoo.com.br; 0000-0003-3903-2475)

Matheus Carvalho Alves Nogueira^{1,18} MD (Nogueira MCA; mathnogueira42@gmail.com; 0000-0002-0241-9046)

Milton Henriques Guimarães Júnior¹⁴ MD, MSc (Guimarães Júnior MH; miltonhenriques@yahoo.com.br; 0000-0002-2127-8015)

Natália da Cunha Severino Sampaio¹⁹ BSc (Sampaio NCS; natsamster@gmail.com; 0000-0002-5799-8006)

Neimy Ramos de Oliveira¹⁹ MD (Oliveira NR; neimyramos@gmail.com; 0000-0001-5408-9459)

Nicole de Moraes Pertile¹³ (Pertile NM; nicole.pertile@hmv.org.br; 0000-0001-8442-4350)

Pedro Guido Soares Andrade¹⁵ MD (Andrade PGS; peuguido@icloud.com; 0000-0002-4511-5149)

Pedro Ledic Assaf²⁰ MD (Assaf PL; pedro.ledic@hmdcc.com.br; 0000-0002-8419-5719)

Reginaldo Aparecido Valacio²¹ MSc (Valacio RA; ravalacio@hotmail.com; 0000-0003-2666-7092)

Rochele Mosmann Menezes¹⁷ MSc (Menezes RM; rochelemenezes@unisc.br; 0000-0002-1548-1607)

Saionara Cristina Francisco²⁰ MSc (Francisco SC; saionaracf@gmail.com; 0000-0002-9655-6294)

Silvana Mangeon Meirelles Guimarães¹⁵ MD (Guimarães SMM; smangeon@gmail.com; 0000-0002-9655-6294)

Silvia Ferreira Araújo¹⁵ MD (Araújo SF; silviaferreiragastro@gmail.com; 0000-0003-4782-5440)

Suely Meireles Rezende¹ MD, MSc, PhD (Rezende SM; srezende@medicina.ufmg.br; 0000-0002-3083-7093)

Susany Anastácia Pereira¹ (Pereira SA; susany2808@gmail.com; 0000-0001-5039-443X)

Tatiana Kurtz¹⁷ MD, MSc, PhD (Kurtz T; kurtz@unisc.br; 0000-0003-2124-711X)

Tatiani Oliveira Fereguetti¹⁹ MD (Fereguetti TO; tatianifereguetti@gmail.com; 0000-0001-5845-0715)

Carísi Anne Polanczyk² MD, MSc, PhD (Polanczyk CA; carisi.anne@gmail.com; 0000-0002-2447-2577)

Magda Carvalho Pires¹ MSc, PhD (Pires MC; magda@est.ufmg.br; 0000-0003-3312-4002)

Marcos André Gonçalves^{1,2} MSc, PhD (Gonçalves MA, mgoncalv@dcc.ufmg.br; 0000-0002-2075-3363)

Milena Soriano Marcolino^{1,2,23} MD, MSc, PhD (Marcolino MS; milenamarc@ufmg.br; 0000-0003-4278-3771)

Affiliations:

¹Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Belo Horizonte, Brazil.

²Institute for Health Technology Assessment (IATS/ CNPq). Rua Ramiro Barcelos, 2359, Prédio 21 | Sala 507, Porto Alegre, Brazil.

³Hospital Universitário de Santa Maria. Av. Roraima, 1000, prédio 22, Santa Maria, Brazil.

⁴Hospital Nossa Senhora da Conceição and Hospital Cristo Redentor. Av. Francisco Trein, 326, Porto Alegre, Brazil.

⁵Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Rua do Rosário 1081, Betim, Brazil.

⁶Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Brazil.

⁷Hospital Julia Kubitschek. Rua Dr. Cristiano Rezende, 2745, Belo Horizonte, Brazil.

⁸Hospital Mãe de Deus. Rua José de Alencar, 286, Porto Alegre, Brazil.

⁹Mucuri Medical School – FAMMUC, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM. Rua Cruzeiro, 01, Teófilo Otoni, Brazil.

¹⁰Hospital Santa Rosalia. Rua do Cruzeiro, 01, Teófilo Otoni, Brazil.

- ¹¹Hospital SOS Córdio. Rodovia, SC-401, 121, Florianópolis, Brazil.
- ¹²Universidade do Sul de Santa Catarina. Av. Pedra Branca, 25, Palhoça, Brazil.
- ¹³Hospital Moinhos de Vento. Rua Ramiro Barcelos, 910, Porto Alegre, Brazil.
- ¹⁴Hospital Márcio Cunha. Av. Kiyoshi Tsunawaki, 48, Ipatinga, Brazil.
- ¹⁵Hospital Semper. Alameda Ezequiel Dias, 389. Belo Horizonte, Brazil.
- ¹⁶Universidade Federal de Ouro Preto. Rua Diogo de Vasconcelos, 122, Ouro Preto, Brazil.
- ¹⁷Hospital Santa Cruz. Rua Fernando Abott, 174, Santa Cruz do Sul, Brazil.
- ¹⁸Hospitais da Rede Mater Dei. Av. do Contorno, 9000, Belo Horizonte, Brazil.
- ¹⁹Hospital Eduardo de Menezes. Rua Dr. Cristiano Rezende, 2213, Belo Horizonte, Brazil.
- ²⁰Hospital Metropolitano Doutor Célio de Castro. Rua Dona Luiza, 311, Belo Horizonte, Brazil.
- ²¹Hospital Metropolitano Odilon Behrens. Rua Formiga, 50, Belo Horizonte, Brazil.
- ²²Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH). Av. Professor Werneck, 1685, Belo Horizonte, Brazil.
- ²³Telehealth Center, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Professor Alfredo Balena, 110, Belo Horizonte, Brazil.

Corresponding author:

Warley Cezar da Silveira

University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais

Avenida Professor Alfredo Balena, 110

Santa Efigênia – Belo Horizonte – MG

CEP 30130-100

warleysilveira@gmail.com

Tel +55 31 996986545

Introduction

Venous thromboembolism (VTE) is an underdiagnosed disease, with an estimated incidence of 10 million cases per year worldwide, and more than half a million deaths [1]. However, its incidence varies widely, depending on the prevalence of genetic and acquired risk factors, such as age, sex, comorbidities, acute illnesses and immobilization in a population [2]. As it leads to high morbidity and mortality [3], early recognition and prompt treatment are essential [4].

Coronavirus disease 19 (COVID-19) can trigger an intense endotheliitis and hypercoagulability state, which can lead to an increased thromboembolic risk [5–8]. Several reports have described a high incidence of VTE in patients hospitalized with COVID-19, ranging from 20%-60% in critically ill patients admitted to intensive care units (ICU) and 5%-20% in those hospitalized in wards [9–11]. The incidence of VTE remained high even when thromboprophylaxis was used [12, 13]. In those patients, pulmonary embolism (PE) represents a major diagnostic challenge, as its symptoms and signs overlap with the ones of the severe acute respiratory syndrome (SARS). The occurrence of VTE in patients with COVID-19 has been shown to increase mortality [14–17] and thromboprophylaxis appears to reduce mortality in those patients [18]. Therefore, there has been a major worldwide effort to identify predictors of VTE in hospitalized COVID-19 patients, as a path to promote prevention, early diagnosis and treatment [9, 10, 19–21].

The main available scores for predicting VTE in medical patients do not seem to perform well in patients with COVID-19 [22, 23]. Furthermore, the score originally developed to predict VTE in patients hospitalized for COVID-19 (CHOD) still needs to be validated in larger populations to confirm its accuracy [23]. Additionally, there is still a major inconsistency among the potential predictors of VTE identified by previous studies [24]. In this context, machine learning (ML) techniques, which can identify complex (non-linear) correlations among potential predictors, may be useful tools [25]. However, to the best of our knowledge, the use of ML as an approach to assess VTE predictors in COVID-19 patients has not yet been reported. Thus, this study aims at identifying predictors of VTE in a large cohort of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil, using traditional statistical methods as well as ML techniques approaches. We also reported the incidence of thromboembolic complications in COVID-19 and their prognostic impact.

Methods

Study design and settings

This cohort is a substudy of the Brazilian COVID-19 Registry, conducted in 37 Brazilian hospitals, described in detail elsewhere [26]. Due to previous evidence of the importance of D-dimer as a predictor of VTE in COVID-9 patients upon hospital admission [5, 10, 11, 14, 15, 19, 21, 27, 28], we restricted the present analysis to the 16 hospitals in which D-dimer was routinely performed at hospital admission (less than 35% missing values). The hospitals were located in three Brazilian states (Minas Gerais, Santa Catarina and Rio Grande do Sul).

Study subjects

Consecutive adult patients (≥ 18 years) with laboratory-confirmed COVID-19 [29], admitted to participating hospitals between March and September 2020 were enrolled. Patients who were transferred from the participating hospital to another hospital (not part of the cohort) within 30 days and did not have VTE within that period were not included. We also excluded patients who were admitted for other reasons and developed COVID-19 symptoms during their stay (Figure 1).

Data collection and quality assessment

Demographic information, clinical characteristics, laboratory and outcome data were collected by trained hospital staff or undergraduate medical or nurse interns from medical records, by using a validated case report form (CRF) on Research Electronic Data Capture (REDCap) [30, 31].

A detailed data management plan (DMP) was developed and provided to all participating centers, and undergoing online training was mandatory prior to data collection. Comprehensive data quality checks were undertaken, to ensure high quality [32]. In case the patient was transferred from one participant hospital to another, information about the patient was merged and considered as a single entry.

All covariates in the present study were assessed upon hospital admission, except for in-hospital anticoagulation. During hospitalization, prophylactic anticoagulation was considered as the use of low-molecular-weight heparin, such as enoxaparin 40 mg once a day, unfractionated heparin 5,000 international units, twice or three times a day, or fondaparinux at a dose of 2.5 mg a day.

Therapeutic anticoagulation, on the other hand, referred to the use of

enoxaparin 1mg/kg, twice a day (or once a day, if estimated glomerular filtration rate $<30 \text{ mL/min/1.73m}^2$), unfractionated heparin with titrated dose to 1.5-2.5 times the baseline of activated partial thromboplastin time (aPTT) when compared to control or fondaparinux at doses of 5 mg, 7.5 mg or 10 mg once a day, depending on the patient's weight.

Some centers used an intermediate dose of heparin for routine thromboprophylaxis, since this was an available approach at the beginning of the pandemic. Others have used this dose for patients considered to be at high risk for VTE, as defined by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) guideline [33]. The intensity of the intermediate dose varied according to centers, and was either enoxaparin 40 mg twice-daily, enoxaparin 0.5 mg/kg twice-daily or enoxaparin 1mg/kg once daily (in the absence of severe renal dysfunction). Some institutions, on the other hand, used full-dose anticoagulation for prophylaxis, that is treatment dose with the intention of prevention, in the absence of suspected or confirmed VTE.

Outcomes

Symptomatic VTE was diagnosed based on clinical manifestations confirmed by objective imaging such as compression ultrasonography (CUS) with Doppler or bedside compression ultrasonography for deep venous thrombosis (DVT) and computed tomography pulmonary angiography or ventilation-perfusion scan, for PE. If hemodynamic instability made it impossible to perform the previous tests in patients suspected of PE, the presumptive diagnosis was performed by abnormalities suggestive of acute right ventricular overload on echocardiogram or at the point-of-care multi-organ ultrasonography [34]. Catheter-associated thrombosis or visceral thrombosis were not considered as outcomes.

We also assessed mortality, need for invasive mechanical ventilation, renal replacement therapy and bleeding in patients with confirmed VTE. Bleeding was classified as: 1) severe if: fatal, critical location (intracranial, spinal, pericardial, articular, retroperitoneal or intramuscular with compartment syndrome), shock, permanent disability, and/or fall in hemoglobin level $\geq 2 \text{ g/dL}$ (1.24 mmol/L) or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells. 2) not severe, but clinically relevant when it did not meet the criteria for severe bleeding, but required medical intervention, temporary interruption of treatment or caused pain. And 3) Non-

serious if none of the previous definitions.

D-dimer assessment

Assessment of D-dimer levels was not performed with the same method among the 16 centers (Table S.1). To allow for a unified analysis, we presented D-dimer levels in relative values, that is, the number of times the D-dimer was increased in relation to the upper limit of the reference value of the test used. Then, we stratified it into five groups, as shown in Table 1.

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using R software (version 4.0.2). Descriptive analyses were used to summarize all the variables: continuous variables were summarized using medians and interquartile ranges (IQR) and categorical variables with counts and percentages.

Logistic regression (LR) was used to investigate the associations (odds ratio [OR], 95% confidence interval [95% CI]) of variables at hospital presentation as potential risk factors for VTE (demographic characteristics, underlying medical conditions, home medications, clinical characteristics and laboratory analysis at hospital presentation). Bivariate analysis considered the use of prophylactic anticoagulants at any dosage. For the multivariate model, variables with $p < 0.15$ in bivariate analysis were included and model selection was based on Akaike information criterion (AIC). Before multivariable analysis, missing values were handled by using multiple imputation with chained equations, under the missing at random assumption (mice R package, 10 sets of imputations).

Machine learning approaches

We evaluated tree-based boosting (such as extreme gradient boosting machines and light gradient boosting machines) and bagging (essentially random forests) ML algorithms, combined with Shapley Additive ExPlanation (SHAP) values [35] to obtain feature importances and impact of variables on predictions over the same imputed data used with the statistical tools. All algorithms were trained in a 10-fold cross-validation procedure, using a grid search algorithm for hyperparameter tuning. Our particular choice of these tree-based algorithms is due to their higher interpretability [36], especially when compared with neural or deep learning solutions.

Additionally, the use of SHAP values allows us to learn and infer more interesting patterns, such as non-linear correlations, as well as interpreting individual model predictions.

Patient and public involvement

Due to the fact that this was an urgent public health research study in response to a Public Health Emergency of international concern, patients or the public were not involved in the design, conduct, interpretation or presentation of results of this research.

Results

Patients

Among 4,120 consecutive patients included, the median age was 61 years (IQR, 48-72); 55.5% were male; 39.3% critical patients and 60.1% hospitalized in the ward. The most common comorbidities were hypertension, diabetes mellitus and obesity (Table 1). Most patients (91%) received thromboprophylaxis, either at the usual prophylactic (low) dose (78.1%), intermediate (0.7%) or even full dose (12.1%), during hospitalization (Table 1).

Venous thromboembolism was confirmed in 274 (6.7%) patients of whom 74.8% had PE, 19.7% DVT and 5.4% had both conditions.

Among patients with atrial fibrillation (AF), although home anticoagulant use was higher among patients with CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 when compared to those with CHA₂DS₂-VASc < 2 , the VTE event rate in patients with AF was too small to show a difference when compared to the CHA₂DS₂-VASc < 2 group (Table S2).

Risk factors associated with venous thromboembolism

Table S.3 shows the results of the bivariate analysis. In multivariable logistic regression analysis (Table 2), the following variables were shown to be independent predictors of VTE: obesity (OR 1.5, 95% CI 1.11 to 2.02, $p < 0.01$), being an ex-smoker (OR 1.44, 95% CI 1.03 to 2.01, $p = 0.03$), surgery in the past 90 days (OR 2.2, 95% CI 1.14 to 4.23, $p < 0.01$), temperature on admission (OR 1.41, 95% CI 1.22 to 1.63, $p < 0.01$), D-dimer equal or above 4 times the reference value (OR 2.16, 95% CI 1.26 to 3.67, $p < 0.01$), lactate (OR 1.10, 95% CI 1.02 to 1.19, $p = 0.01$) and C-reactive protein

values (OR 1.09, 95% CI 1.01 to 1.18, $p=0.01$), neutrophil count (OR 1.04, 95% CI, 1.01 to 1.08, $p=0.02$). Among the protective factors, there were atrial fibrillation (AF)/flutter (OR 0.30, 95% CI 0.09 to 0.99, $p=0.04$), SF ratio (OR 0.87, 95% CI 0.83 to 0.93), $p<0.01$) and prophylactic anticoagulation (OR 0.20, 95% CI 0.15 to 0.26, $p<0.01$). Patients with confirmed VTE had higher mortality (28.4% vs 18.5%, $p<0.001$), required mechanical ventilation (58.4% vs 26.4%, $p<0.001$) and renal replacement therapy (21.5% vs 9.7%, $p<0.001$) more frequently, and bleed more (5.8% vs 1.5%, $p<0.001$), when compared to the group without confirmed VTE (Table 3).

Machine learning

Figure 2 shows the impact of variables on final prediction of VTE by SHAP values. D-dimer value was the most important feature in predicting VTE, followed by urea, axillary temperature and neutrophils' count. In addition to the D-dimer, axillary temperature and neutrophils count, three other variables identified by the ML methods coincided with those shown by the logistic regression and maintained the direction of the correlation: high C-reactive protein and lactate values increased the risk of VTE (red tone of the graph shifted to the right from point 0), while high SF ratio was associated with lower incidence of the outcome (red tone of the graph left shifted from point 0).

The figure also shows that for hemoglobin, values either too high or too low yield higher risk. For urea, creatinine and lymphocytes count, low values yield higher risk.

Machine learning vs Traditional statistics

Figure 3 shows the comparison of predictors from LR and ML analyses. There is some intersection between the most important variables identified by the regression analysis and the boosting + shap-values analysis. This intersection is, in particular, expected for the important factors, such as D-dimer, but it is also expected that we find more variables in the boosting algorithm's feature importance, seeing as factors like collinearity do not hinder its performance, meaning that collinear variables are still used, to the degree that they encode some level of new information. In the analysis by logistic regression, this collinearity can negatively impact the results, being sometimes necessary to remove some variables. Furthermore, variables like Hemoglobin, in which either values too high and too low increase risk, can only be safely captured as

important by the shap-values approach, seeing as the regression analysis cannot capture nonlinear approaches without explicit modelling.

Discussion

This multicenter study, one of the largest individual studies on risk factors of VTE in COVID-19 patients, observed that among the variables identified by the multivariate logistic regression analysis as predictive of VTE, six were confirmed by ML analysis, which include D-dimer levels, axillary temperature, neutrophil count, C-reactive protein and lactate levels and SF ratio. The incidence rate of VTE was 6.7%, confirming the increased thrombotic risk in COVID-19 patients. Mortality, need for mechanical ventilation and renal replacement therapy were higher in patients who developed VTE in comparison with the patients who did not, highlighting the severity of this complication in the prognosis of COVID-19.

D-dimer was one of the main predictors identified in both methods. It has been shown to be an important predictor of VTE in COVID-19 patients [10, 24, 28]. A recent meta-analysis suggested that the traditional D-dimer cut-off value ($<500 \mu\text{g/L}$) used to exclude VTE in the general population seems applicable also to patients with COVID-19 [9]. However, as a VTE risk predictor, there are still uncertainties about which levels would, in fact, predict a VTE. Additionally, the interpretation of D-dimer results is challenging due to the great diversity of methods, cutoff values, measurement units and whether presented as D-dimer units (DDU) or fibrinogen equivalent units (FEU), which are approximately twice those of DDU. The majority of studies which assessed D-dimer in COVID-19 patients did not make these points about the test clear, impairing the interpretability of the results [37]. Therefore, the analysis of D-dimer in relative values, compared to the reference value, seems to be more proper. A Chinese study indicated that the most significant association with VTE occurred when D-dimer increments ≥ 1.5 fold [38], while in the present analysis this association was observed when it was four or more times above the reference value, the same as observed in a North American retrospective cohort[28]. These data suggest that this cut-off value may be a predictor of VTE in hospitalized COVID-19 patients.

Our study showed other independent risk factors as predictors of VTE in COVID-19 patients, which were not previously identified in other studies [24]. Although some authors have questioned the role of traditional risk factors of venous thromboembolic disease as predictors of VTE among COVID-19 patients [21, 39], our study reassures

recent surgery and obesity as independent predictors. Surgery has been consistently recognized as a major transient risk factor for VTE, among the general population[40]. It was quite unexpected that such association was not observed among COVID-19 patients in previous studies. We hypothesized that this may be due to the lack of power or to lack of collection of information on recent surgery in the previous studies. Obesity has been shown to be associated with severe disease and increased risk of mortality among COVID-19 patients [14, 15, 21, 38, 41], its association with VTE involves venous stasis, decreased mobility, and coagulation abnormalities[42–47]. Increased plasma levels of fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, factors VII and VIII, von Willebrand factor, increased platelet activation and higher circulating procoagulant microparticles as well as endothelial dysfunction have been reported [42–47].

Smoking has not been observed to be a predictor among patients with COVID-19 in the more recent individual studies [24], as well as does not appear to be a predisposing factor for hospitalization for COVID-19 [48]. In our study, previous smoking was an independent predictor of VTE, but current smoking was not. This may be due to underreporting of current smoking, as the rate was less than 4%.

Unlike previous reports, our study identified axillary temperature upon hospital presentation as an independent predictor of VTE risk, which may be the consequence of contraction of volume secondary to insensitve losses, contributing to the venous stasis of the Virchow's triad [7].

The present analysis identified inflammatory markers such as C-reactive protein and neutrophil count to be independently associated with the occurrence of VTE, in agreement with other reports [21, 24]. However, unlike other publications, we also found that lactate level was an independent predictor of VTE. Lactate level is a marker of disease severity and corroborates previous evidence that indicates an increased thrombotic risk in patients hospitalized with severe infections, such as sepsis and septic shock [49].

Hospitalization due to acute infections has shown to be a strong trigger for VTE, independent of immobilization [50, 51]. In hospitalised patients with COVID-19, the cytokine storm, excessive inflammation, and the consequent endothelial injury, inflammatory endotheliitis, besides hypoxia and disseminated intravascular coagulation are believed to play a key role in this process [6, 7, 52].

We found that atrial fibrillation and flutter, SF ratio (peripheral oxygen saturation over inspired oxygen fraction) and prophylactic use of anticoagulant were protective

factors for VTE. The highest levels of SF ratio (peripheral oxygen saturation over inspired oxygen fraction) likely reflect a diminished severity of the inflammatory response. In fact, SF ratio was an important predictor of mortality in the ABC₂-SPH score, derived from this same cohort [53]. This variable has been validated as a surrogate for the PaO₂/FiO₂ ratio to assess the severity of hypoxemia, in patients with acute respiratory distress syndrome [54].

Our findings confirm those of a previous study which showed that pre-existing cardiovascular diseases are not associated with a higher VTE risk, in COVID-19 patients [21]. However, , the presence of atrial fibrillation or flutter was shown to be a protective factor of VTE. This is likely to be a proxy of anticoagulant use, since 60% of these patients in our study were using anticoagulants prior to admission and the vast majority of these patients had oral medication changed to therapeutic heparin during hospitalization. It is unclear why only 60% of patients with AF were reported to be anticoagulated at home. The medical records did not make it clear whether the reason was an increased risk of bleeding. It is possible a problem of underreporting.

Despite this possible reduction in the rate of VTE with full anticoagulation, it does not mean that full-dose anticoagulation should be routinely administered to patients with COVID-19. A recent meta-analysis has shown that the indiscriminate use of a full dose of anticoagulant significantly increased the incidence of bleeding and mortality [55]. On the other hand, a randomized multiplatform trial indicated a potential benefit of routine therapeutic anticoagulation for patients hospitalized for non-critical COVID-19, in relation to days free of cardiovascular or respiratory organ support [56]. Another randomized study not included in the meta-analysis [55] showed that the empirical use of anticoagulant at a therapeutic dose reduced the occurrence of thromboembolic events in patients hospitalized in a ward with D-dimer ≥ 4 times the reference value [57], the same cut-off we observed as a predictor of VTE in the present study. More studies are still needed to better guide when and for whom to use the full dose of anticoagulant as a prophylactic strategy. However, our study corroborates the most recent evidence that a possible cut-off value of the D-dimer four times the upper limit of reference may be a guide for a more aggressive anticoagulation approach. As expected, in our study, the use of anticoagulants at a prophylactic dose reduced the risk of VTE in COVID-19 patients, corroborating data already available [21].

In the present study, ML approaches detected other fourteen potential predictors of VTE in addition to the six variables identified by logistic regression

analysis. One of the main advantages in traditional methods, such as regressions, lies in how simple they are and in how just analyzing the model (i.e. looking at the coefficients, for instance) can properly explain what was learned in the model [35]. Despite that, many of such techniques fall short in the sort of patterns they can learn, mostly remaining restricted to linear associations among variables, manually crafted non-linearities and other simpler variable associations. Additionally, LR's performance usually deteriorates in presence of collinearity, which may be especially problematic when the variables are not perfectly collinear and discarding some of them may result in useful information loss. Furthermore, missing values have to be replaced with some form of artificial values, which may also generate problems. Machine learning approaches have the ability of dealing with collinearity and redundancy, which may have occurred among some variables, as well as the ability to assess non-linear correlations.

Among the chief advantages of using ML models is their learning capacities, enabling them to capture much more complex patterns, sometimes even ascending into semantic and abstract levels, albeit requiring substantially more data points in exchange. In the particular case of decision trees, random forests and gradient boosting machines, collinearity is not a problem, which means no potentially predictive information has to be discarded, and missing values do not require any form of filling [58, 59]. However, there is also an increased risk of identifying spurious (non-significant) associations, mainly due to issues of overfitting [60].

In multivariate logistic regression analysis, we have not observed an association with some variables which were significant in the aforementioned meta-analysis [24], including white blood cell count, alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), and prolonged prothrombin time, but these variables were observed as predictors in the ML model.

The rate of VTE in our study was at the lowest limit of that usually described in the literature [10]. Several factors may have influenced this finding. Some of the previous studies performed routine imaging exams or even excluded patients who had not performed imaging exams for VTE while asymptomatic for the disease, which may have overestimated the rate of thromboembolic events [21]. Additionally, the first cases of infection in Brazil only occurred at the end of February 2020, while the first wave of the disease only happened between April and May of that same year. At that time, the thrombogenic potential of the disease was already known and the routine use of

thromboprophylaxis for patients hospitalized for COVID-19 was already widespread [61]. The rate of use of thromboprophylaxis, either at high or low dose, in our study was high, with more than 90% of the participants having used it. Furthermore, since the publication of the Recovery trial [62], dexamethasone has been included in the treatment of patients with COVID-19, when they require using oxygen therapy or ventilatory support. It is possible that this has also influenced the decreased incidence of VTE, through reduced inflammation and, therefore, the thrombotic potential. [63]. We also hypothesize there could be an underestimation of the occurrence of VTE due to limited access to objective tests, to avoid spreading out the disease. Nevertheless, even considering an incidence of 6.7%, it was higher than that described in other viral infections, supporting the thrombogenic potential of COVID-19 [64].

When compared to the group without VTE, the use of invasive mechanical ventilation, the need for renal replacement therapy and inhospital mortality were about twice as high in patients with VTE, reinforcing the prognostic importance of thrombotic events in patients with COVID-19 [14, 15, 21, 38, 41]. As expected, the bleeding rate was higher in groups with VTE, due to the more frequent use of therapeutic doses of anticoagulants. However, most of these bleeding events were non-serious. Although there was no difference in the severity of bleeding between the groups, the analysis was underpowered as the number of events was quite small. The sources of bleeding in each group are described in the table S.4.

This study has some limitations. First, this is a pragmatic study, with retrospective data collection, which resulted in missing data on some laboratory tests. Second, all variables analyzed were collected upon hospital admission, as we would like to provide evidence to alert clinicians, so they could be able to identify, as soon as possible, patients at the highest risk of VTE, allowing for prompt diagnosis and treatment. Therefore, other relevant factors that could increase the risk of VTE, occurring during hospitalization, were not evaluated. Third, laboratory tests were not centralized. In particular, D-dimer was performed by using different methodologies, according to local hospitals. We strongly believe that the way we analyzed, in relative values, increases the applicability of our findings. Fourth, although we consider the potential of ML to contribute to the identification of VTE risk factors in patients with COVID-19, its predictive performance still needs to be prospectively verified. Fifth, to more properly assess for outcomes, it would be necessary to build prediction models, which is outside the scope of this manuscript. Ultimately, in more than 2 years of a

pandemic and, after the surge of variants and people have been vaccinated, the presentation of the COVID-19 disease has varied greatly, both in clinical manifestation and in severity.

Conclusion

We evaluated predictors of VTE in a large cohort of patients with COVID-19 by using both LR analysis and ML approaches. There was consistency between them, by which we identified that D-dimer, axillary temperature, neutrophils count, C-reactive protein and lactate as risk factors for VTE. We suggest that patients presenting these risk factors at admission should be more closely monitored for VTE development. SF ratio, prophylactic use of anticoagulant and atrial fibrillation, probably as a proxy of anticoagulant use, are protective of VTE development in COVID-19 patients. Finally, we observed that the occurrence of VTE had an impact on higher mortality, the need for mechanical ventilation and renal replacement therapy, reinforcing the importance of early diagnosis and treatment.

References

1. The Lancet Haematology (2015) Thromboembolism: an underappreciated cause of death. The Lancet Haematology 2:e393. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00202-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00202-1)
2. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al (2002) Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Archives of Internal Medicine 162:1245. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.11.1245>
3. Tagalakakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S (2013) Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort. The American Journal of Medicine 126:832.e13-832.e21. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.024>
4. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, et al (2010) Early Anticoagulation Is Associated With Reduced Mortality for Acute Pulmonary Embolism. Chest 137:1382–1390. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0959>
5. Libby P, Lüscher T (2020) COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. European Heart Journal 41:3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
6. Ranucci M, Ballotta A, di Dedda U, et al (2020) The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Journal of Thrombosis and Haemostasis 18:1747–1751. <https://doi.org/10.1111/jth.14854>
7. Lowenstein CJ, Solomon SD (2020) Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. Circulation 142:1609–1611. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354>
8. Levi M, Iba T (2020) COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? Internal and Emergency Medicine. 16(2):309-12. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02601-y>
9. Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al (2021) Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology 298:E70–E80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203557>
10. Kefale B, Tegegne GT, Degu A, et al (2020) Prevalence and Risk Factors of Thromboembolism among Patients With Coronavirus Disease-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 26:107602962096708. <https://doi.org/10.1177/1076029620967083>
11. Hill JB, Garcia D, Crowther M, et al (2020) Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: a retrospective study. Blood Advances 4:5373–5377. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003083>

12. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al (2020) High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine* 46:1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
13. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, et al (2020) High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18:1743–1746. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
14. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al (2020) Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 324:799. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
15. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al (2020) Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 29–30:100639. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>
16. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al (2020) Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 69:759–765. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
17. Wang D, Hu B, Hu C, et al (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323:1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
18. Poli D, Antonucci E, Ageno W, et al (2022) Low in-hospital mortality rate in patients with COVID-19 receiving thromboprophylaxis: data from the multicentre observational START-COVID Register. *Internal and Emergency Medicine*. 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02891-w>
19. Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, et al (2020) Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Chest* 158:2590–2601. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2064>
20. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, et al (2020) VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest* 158:2130–2135. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.031>
21. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, et al (2020) Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French cohort study. *European Heart Journal* 41:3058–3068. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500>
22. Silva BV, Jorge C, Plácido R, et al (2021) Pulmonary embolism and COVID-19: A comparative analysis of different diagnostic models performance. *The American*

- Journal of Emergency Medicine 50:526–531.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.09.004>
23. Rindi LV, al Moghazi S, Donno DR, et al (2022) Predictive scores for the diagnosis of Pulmonary Embolism in COVID-19: A systematic review. *International Journal of Infectious Diseases* 115:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.038>
 24. Henrina J, Santosa Putra IC, Cahyadi I, et al (2021) Clinical characteristics and outcomes of venous thromboembolism in patients hospitalized for COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Update* 2:100037. <https://doi.org/10.1016/j.tru.2021.100037>
 25. Hou L, Hu L, Gao W, et al (2021) Construction of a Risk Prediction Model for Hospital-Acquired Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 27:107602962110408. <https://doi.org/10.1177/10760296211040868>
 26. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, et al (2021) Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *International Journal of Infectious Diseases* 107:300–310. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.019>
 27. Cerdà P, Ribas J, Iriarte A, et al (2020) Blood test dynamics in hospitalized COVID-19 patients: Potential utility of D-dimer for pulmonary embolism diagnosis. *PLOS ONE* 15:e0243533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243533>
 28. Cohen SL, Gianos E, Barish MA, et al (2021) Prevalence and Predictors of Venous Thromboembolism or Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients. *Thrombosis and Haemostasis* 121:1043–1053. <https://doi.org/10.1055/a-1366-9656>
 29. World Health Organization Diagnostic testing for SARS-CoV-2. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>. Accessed 30 January 2022.
 30. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al (2009) Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics* 42:377–381. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
 31. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al (2019) The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *Journal of Biomedical Informatics* 95:103208. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>

32. Gregory KE, Radovinsky L (2012) Research strategies that result in optimal data collection from the patient medical record. *Applied Nursing Research* 25:108–116. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2010.02.004>
33. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al (2020) Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18:1859–1865. <https://doi.org/10.1111/jth.14929>
34. Konstantinides S v, Meyer G, Becattini C, et al (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 41:543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
35. Lundberg S, Lee S-I (2017) A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. *ArXiv*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1705.07874>.
36. Hastie T TR, & FJH (2009) *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction*, 2nd ed. Springer, New York
37. Favaloro EJ, Thachil J (2020) Reporting of D-dimer data in COVID-19: some confusion and potential for misinformation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 58:1191–1199. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0573>
38. Li J, Wang H, Yin P, et al (2021) Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 19:1038–1048. <https://doi.org/10.1111/jth.15261>
39. Bikdeli B, Madhavan M v., Jimenez D, et al (2020) COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology* 75:2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
40. Caron A, Depas N, Chazard E, et al (2019) Risk of Pulmonary Embolism More Than 6 Weeks After Surgery Among Cancer-Free Middle-aged Patients. *JAMA Surgery* 154:1126. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.3742>
41. Chen S, Zheng T, Wang S, et al (2021) Association between risk of venous thromboembolism and mortality in patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 108:543–549. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.06.005>

42. Mertens I, Gaal LF van (2002) Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obesity Reviews* 3:85–101. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789X.2002.00056.x>
43. Basili S, Pacini G, Guagnano MT, et al (2006) Insulin Resistance as a Determinant of Platelet Activation in Obese Women. *Journal of the American College of Cardiology* 48:2531–2538. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.040>
44. Juhan-Vague I, Alessi M-C, Mavri A, Morange PE (2003) Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 1:1575–1579. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00279.x>
45. Pannacciulli N, de Mitrio V, Marino R, et al (2002) Effect of Glucose Tolerance Status on PAI-1 Plasma Levels in Overweight and Obese Subjects. *Obesity Research* 10:717–725. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.98>
46. Goichot B, Grunebaum L, Desprez D, et al (2006) Circulating procoagulant microparticles in obesity. *Diabetes & Metabolism* 32:82–85. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70251-3](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70251-3)
47. Morel O, Luca F, Grunebaum L, et al (2011) Short-term very low-calorie diet in obese females improves the haemostatic balance through the reduction of leptin levels, PAI-1 concentrations and a diminished release of platelet and leukocyte-derived microparticles. *International Journal of Obesity* 35:1479–1486. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.19>
48. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R (2020) Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Internal and Emergency Medicine* 15(5):845-52. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02355-7>
49. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al (2015) VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest* 148:1224–1230. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0287>
50. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, et al (2018) Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: Results from a population-based case-crossover study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2:85–92. <https://doi.org/10.1002/rth2.12065>
51. Schultz MJ, Haitsma JJ, Zhang H, Slutsky AS (2006) Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia—a review. *Critical care medicine* 34:871–7

52. Castro RA, Frishman WH (2021) Thrombotic Complications of COVID-19 Infection. *Cardiology in Review* 29:43–47. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000347>
53. Marcolino MS, Pires MC, Ramos LEF, et al (2021) ABC2-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores. *International Journal of Infectious Diseases* 110:281–308. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.049>
54. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al (2007) Comparison of the Sp o 2 /F io 2 Ratio and the Pa o 2 /F io 2 Ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. *Chest* 132:410–417. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0617>
55. Moonla C, Sosothikul D, Chiasakul T, et al (2021) Anticoagulation and In-Hospital Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 27:107602962110089. <https://doi.org/10.1177/10760296211008999>
56. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators (2021) Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 385:777–789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>
57. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al (2021) Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine* 181:1612. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>
58. Mohnen SM, Rotteveel AH, Doornbos G, Polder JJ (2020) Healthcare Expenditure Prediction with Neighbourhood Variables – A Random Forest Model. *Statistics, Politics and Policy* 11:111–138. <https://doi.org/10.1515/spp-2019-0010>
59. Jerome H. Friedman (2001) Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine. *The Annals of Statistics* 29:1189–1232
60. Sagawa S, Raghunathan A, Koh PW, Liang P (2020) An Investigation of Why Overparameterization Exacerbates Spurious Correlations. *ArXiv*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2005.04345>
61. Ren B, Yan F, Deng Z, et al (2020) Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients With Severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation* 142:181–183. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407>
62. The RECOVERY Collaborative Group (2021) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 384:693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

63. van ZAANE B, NUR E, SQUIZZATO A, et al (2010) Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8:2483–2493. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04034.x>
64. Bunce PE, High SM, Nadjafi M, et al (2011) Pandemic H1N1 Influenza Infection and Vascular Thrombosis. *Clinical Infectious Diseases* 52:e14–e17. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq125>

Table 1. Demographic and clinical characteristics of cohort of Brazilian patients admitted to hospital with COVID-19

Characteristics	Confirmed VTE (n= 274 ^l)		Non VTE (n = 3,846 ^l)	
	Frequency (%) or median (IQR)	Non missing cases (%)	Frequency (%) or median (IQR)	Non missing cases (%)
Age (years)	63.0 (51.0, 72.0)	274 (100%)	60.0 (48.0, 72.0)	3,846 (100%)
Sex at birth		274 (100%)		3,845 (100%)
Men	150 (54.7%)		2,134 (55.5%)	
Comorbidities				
Hypertension	151 (55.1%)	274 (100%)	2,092 (54.4%)	3,846 (100%)
Coronary artery disease	16 (5.8%)	274 (100%)	192 (5.0%)	3,846 (100%)
Heart failure	15 (5.5%)	274 (100%)	242 (6.3%)	3,846 (100%)
Atrial fibrillation/flutter	3 (1.1%)	274 (100%)	137 (3.6%)	3,846 (100%)
Stroke	9 (3.3%)	274 (100%)	141 (3.7%)	3,846 (100%)
Asthma	19 (6.9%)	274 (100%)	272 (7.1%)	3,846 (100%)
COPD	24 (8.8%)	274 (100%)	233 (6.1%)	3,846 (100%)
Diabetes mellitus	87 (31.8%)	274 (100%)	1,084 (28.2%)	3,846 (100%)
Obesity ^a	68 (24.8%)	274 (100%)	698 (18.1%)	3,846 (100%)
Cirrhosis	2 (0.7%)	274 (100%)	21 (0.5%)	3,846 (100%)
Chronic kidney disease	8 (2.9%)	274 (100%)	204 (5.3%)	3,846 (100%)
Rheumatological disease	0 (0.0%)	274 (100%)	3 (0.1%)	3,846 (100%)

HIV infection	4 (1.5%)	274 (100%)	42 (1.1%)	3,846 (100%)
Cancer	14 (5.1%)	274 (100%)	170 (4.4%)	3,846 (100%)
Surgery in previous 90 days	14 (5.1%)	274 (100%)	87 (2.3%)	3,841 (100%)
Previous Transplant	1 (0.4%)	274 (100%)	17 (0.4%)	3,846 (100%)
Medications on admission				
NSAIDs	9 (3.3%)	274 (100%)	135 (3.5%)	3,846 (100%)
Potassium sparing diuretic	9 (3.3%)	274 (100%)	106 (2.8%)	3,846 (100%)
Thiazide diuretic	32 (11.7%)	274 (100%)	496 (12.9%)	3,846 (100%)
Hypoglycemic (non-insulin)	55 (20.1%)	274 (100%)	693 (18.0%)	3,846 (100%)
Immunosuppressant	3 (1.1%)	274 (100%)	21 (0.5%)	3,846 (100%)
ACE or BRA inhibitor	102 (37.2%)	274 (100%)	1,313 (34.1%)	3,846 (100%)
Insulin	19 (6.9%)	274 (100%)	270 (7.0%)	3,846 (100%)
Statin	53 (19.3%)	274 (100%)	714 (18.6%)	3,846 (100%)
Amiodarone	0 (0.0%)	274 (100%)	48 (1.2%)	3,846 (100%)
Oral anticoagulant	13 (4.7%)	274 (100%)	290 (7.5%)	3,846 (100%)
Beta blocker	38 (13.9%)	274 (100%)	694 (18.0%)	3,846 (100%)
Calcium channel blocker	30 (10.9%)	274 (100%)	469 (12.2%)	3,846 (100%)
Inhaled corticosteroid	6 (2.2%)	274 (100%)	127 (3.3%)	3,846 (100%)
Oral corticosteroids	7 (2.6%)	274 (100%)	78 (2.0%)	3,846 (100%)

Digitalis	0 (0.0%)	274 (100%)	20 (0.5%)	3,846 (100%)
Loop diuretic	16 (5.8%)	274 (100%)	278 (7.2%)	3,846 (100%)
Clinical Characteristics at admission				
Temperature (°C)	36.6 (36.1, 37.4)	169 (62%)	36.5 (36.0, 37.2)	2,617 (68%)
Systolic blood pressure (mmHg)		261 (95%)		3,687 (96%)
> 90 mmHg without amine	227 (87.0%)		3,445 (93.4%)	
< 90 mmHg without amine	9 (3.4%)		45 (1.2%)	
Any value, but with amine	25 (9.6%)		197 (5.3%)	
Diastolic blood pressure (mmHg)		261 (95%)		3,685 (96%)
> 60 mmHg without amine	207 (79.3%)		3,010 (81.7%)	
< 60 mmHg without amine	29 (11.1%)		478 (13.0%)	
Any value, but with amine	25 (9.6%)		197 (5.3%)	
Heart rate (bpm)	90.0 (80.0, 103.0)	264 (96%)	88.0 (78.0, 100.0)	3,693 (96%)
Respiratory rate (bpm)	21 (18, 25)	222 (81%)	20 (18, 24)	3,153 (82%)
Glasgow coma score < 15	44 (16.1%)	274 (100%)	504 (13.1%)	3,846 (100%)
Laboratory tests				
D-dimer/maximum reference value		239 (87%)		3,069 (80%)

$\leq 1 \times$	30 (12.6%)		684 (22.3%)	
1-1.9 x	54 (22.6%)		857 (27.9%)	
2-3.9 x	36 (15.1%)		539 (17.6%)	
4-9.9 x	37 (15.5%)		267 (8.7%)	
$\geq 10 \times$	82 (34.3%)		722 (23.5%)	
C-reactive protein (mg/L)	94.3 (54.2, 183.7)	243 (89%)	72.8 (33.4, 130.1)	3,460 (90%)
Hemoglobin (g/L)	13.1 (11.8, 14.2)	269 (98%)	13.4 (12.2, 14.5)	3,777 (98%)
Leukocytes count (cels/mm ³)	8.8 (6.0, 11.9)	269 (98%)	6.9 (5.1, 9.4)	3,777 (98%)
Neutrophils count (cels/mm ³)	6,928.0 (4,310.0, 9,205.0)	269 (98%)	4,946.1 (3,374.0, 7,452.0)	3,658 (95%)
Lymphocytes count (cels/mm ³)	1,000.0 (684.5, 1,355.0)	267 (97%)	1,058.0 (730.0, 1,478.5)	3,656 (95%)
Neutrophils-to-lymphocytes ratio	6.2 (4.0, 10.6)	267 (97%)	4.7 (2.8, 8.0)	3,654 (95%)
Platelet count (10 ⁹ /L)	214.0 (162.0, 282.2)	268 (98%)	197.0 (155.0, 256.0)	3,742 (97%)
TGP/ALT (U/L)	35.5 (23.0, 56.0)	207 (76%)	34.9 (22.0, 56.0)	2,791 (73%)
TGO/AST (U/L)	43.0 (32.0, 63.8)	205 (75%)	40.0 (28.9, 59.6)	2,806 (73%)
Arterial pO ₂ (mmHg)	76.0 (63.0, 100.0)	237 (86%)	76.0 (64.0, 97.8)	3,186 (83%)
Arterial pCO ₂ mmHg	35.7 (32.0, 40.0)	237 (86%)	35.0 (31.9, 39.0)	3,196 (83%)
SF ratio	350.0 (120.0, 441.7)	266 (97%)	428.6 (328.6, 452.4)	3,755 (98%)

Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.7, 1.2)	264 (96%)	0.9 (0.8, 1.2)	3,683 (96%)
Sodium (mmol/L)	138.0 (135.0, 140.1)	260 (95%)	138.0 (135.0, 140.0)	3,507 (91%)
Lactate (mmol/L)		274 (100%)		3,842 (100%)
Lactate dehydrogenase (U/L)	421.0 (336.1, 629.0)	177 (65%)	373.0 (272.0, 511.0)	2,443 (64%)
INR	1.1 (1.0, 1.2)	210 (77%)	1.1 (1.0, 1.2)	2,410 (63%)
Lifestyle habits				
Illicit drugs	1 (0.4%)	274 (100%)	32 (0.8%)	3,846 (100%)
Alcoholism	9 (3.3%)	274 (100%)	155 (4.0%)	3,846 (100%)
Current smoking	8 (2.9%)	274 (100%)	144 (3.7%)	3,846 (100%)
Ex-smoker	53 (19.3%)	274 (100%)	591 (15.4%)	3,846 (100%)
Anticoagulant during hospitalization*				
Prophylactic use of anticoagulant _f	166 (60.6%)	274 (100%)	3,081 (80.1%)	3,846 (100%)
Full-dose anticoagulation for prophylaxis	0 (0.0%)	274 (100%)	498 (12.9%)	3,846 (100%)
Therapeutic use of anticoagulant	204 (74.5%)	274 (100%)	612 (15.9%)	3,846 (100%)
Admission to intensive care	195 (71.2%)	274 (100%)	1,426 (37.1%)	3,846 (100%)

ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blocker; bpm: beats per minute; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FiO₂: fraction of inspired oxygen; HIV: human immunodeficiency virus; INR: international normalized ratio; IQR: Interquartile range; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; O₂ saturation (%): peripheral oxygen saturation; PaO₂: partial pressure of oxygen; PaCO₂: partial pressure of carbon dioxide; SF ratio: peripheral O₂ saturation/FiO₂; TGO/AST: aspartate aminotransferase; TGP/ALT: Alanine aminotransferase; VTE: venous thromboembolism. ^aBMI >30kg/m². ^{*}The rate of anticoagulant use, summing the three strategies (usual prophylactic use, full dose of anticoagulation for prophylaxis and therapeutic use), exceeds 100%, due to the fact that the same patient transitioned from prophylactic dose to full dose of anticoagulation, and vice versa, in the same hospitalization. ^f Of these, 29 patients (0.7% in total) used an intermediate dose of anticoagulation.

Table 2. Multivariable analysis for prediction of symptomatic venous thromboembolism, based on variables available upon hospital presentation

Variable	Frequency (%) or median (IQR)	Confirmed VTE	
		Odds ratio (95% CI)	P value
Obesity ^a	766 (18.6%)	1.50 (1.11-2.02)	<0.01
Atrial fibrillation/flutter	140 (3.4%)	0.30 (0.09-0.99)	0.04
Previous use of beta blocker	732 (17.8%)	0.73 (0.50-1.07)	0.11
Ex-smoker	644 (15.6%)	1.44 (1.03-2.01)	0.03
Surgery in previous 90 days	101 (2.5%)	2.20 (1.14-4.23)	<0.01
Temperature (°C) ^{bc}	36.5 (36.0, 37.2)	1.41 (1.22-1.63)	<0.01
SF ratio ^{bd}	428.6 (317.9, 452.4)	0.87 (0.83-0.93)	<0.01
D-dimer/maximum reference value ^b			

1-1.9x	911 (22.1%)	1.32 (0.83-2.09)	0.239
2-3.9x	575 (13.9%)	1.19 (0.72-1.96)	0.486
4-9.9x	304 (7.3%)	2.16 (1.26-3.67)	<0.01
≥ 10x	804 (19.5%)	1.89 (1.18-3.01)	<0.01
Lactate ^{bc}	1.4 (1.1, 1.9)	1.10 (1.02-1.19)	0.01
C-reactive protein (mg/L) ^{bd}	74.4 (34.0, 134.1)	1.09 (1.01-1.18)	0.01
Neutrophils' count ^{bf}	5,045.0 (3,400.0, 7,613.8)	1.04 (1.005-1.075)	0.02
Prophylactic use of anticoagulant	3,247 (78.8%)	0.20 (0.15-0.26)	<0.01
Full-dose anticoagulation for prophylaxis	498 (12.1%)	NA	0.95

IQR: Interquartile range; SF ratio: oxygen saturation/inspired oxygen fraction. ^aBMI (Body mass index)>30kg/m²; ^bData regarding hospital presentation; ^cIncrement of 1.0°C; ^dIncrement of 50 units; ^eIncrement of 1 unit; ^fIncrement of 1000 units.

Table 3. Outcomes in patients with and without confirmed venous thromboembolism

Outcomes	Diagnosis of VTE		P value ²
	No ¹ (n= 3846)	Yes ¹ (n= 274)	
Invasive mechanical ventilation	1016 (26.4%)	160 (58.4%)	<0.001
Need for renal replacement therapy	373 (9.7%)	59 (21.5%)	<0.001
Death	710 (18.5%)	77 (28.4%)	<0.001
Bleeding	56 (1.5%)	16 (5.8%)	<0.001
Severity of bleeding			0.311
Severe	26 (46.4%)	4 (25.0%)	
Not severe, but clinically relevant	18 (32.1%)	8 (50.0%)	
Not severe	12 (21.4%)	4 (25.0%)	

¹Statistics presented: n (%); ²Statistical tests performed: Chi-square test of independence; Fisher's exact test.

Table S.1 D-dimer methods used by each center included in the study.

Study center code	Method	Equipment	Reference values	Measurement unit	Biological fluid
1001a	Enzyme-linked fluorescent assay (ELFA)	Biomérieux [□]	<500	ng/mL FEU	Citrated plasma.
	Enzyme-linked fluorescent assay (ELFA)	Alere [□]	<400	ng/mL D-DU	Total blood in ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA)
	Immunoturbidimetry	Siemens [□]	<550	ng/mL FEU	Citrated plasma.
1001b	Enzyme-linked fluorescent assay (ELFA)	Biomérieux [□]	<500	ng/mL FEU	Citrated plasma.
	Enzyme-linked fluorescent assay (ELFA)	Alere [□]	<400	ng/mL D-DU	Total blood in ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA)
	Immunoturbidimetry	Siemens [□]	<550	ng/mL FEU	Citrated plasma.
1002	Enzyme-linked fluorescent assay (ELFA)	Biomérieux [□]	<500	ng/mL FEU	Citrated plasma.
	Enzyme-linked fluorescent assay (ELFA)	Alere [□]	<400	ng/mL D-DU	Total blood in ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA)
	Immunoturbidimetry	Siemens [□]	<550	ng/mL FEU	Citrated plasma.
1004	Immunoturbidimetry	CS-2500 [□] (Sysmex)	<0.5	μg/mL DDU	Citrated plasma.
1006	Immunoturbidimetry	ACL TOP [□]	<0.5	μg/mL DDU	Citrated plasma.
1008	Immunoassay	CS-2500 CA660	<500	ng/mL FEU	Citrated plasma.
1009	Immunoturbidimetry	CS-2500 [□] (Sysmex)	<0.5	mg/L FEU	Citrated plasma.
1012	Fluorescent immunoassay (FIA)	Ichroma II [□]	<500	ng/mL FEU	Total blood
1013	Immunofluorescence	Ichroma D-dimer [□]	<500	ng/mL FEU	Citrated plasma.
1015	Fluorescence polarization immunoassay (FPIA)	Fanecare	<400	ng/mL FEU	Total blood
	Immunoturbidimetry	Fanecare	<500	ng/mL FEU	Total blood
	Fluorescent immunodetection	Fanecare	<0.5	mg/mL FEU	Total blood
1018	Immunoturbidimetry	Compact [□]	<0.5	μg/mL DDU	Citrated plasma
1019	Immunoturbidimetry	ACLTOP 550	<500	ng/mL FEU	Citrated plasma
1021	Immunoturbidimetry	ACLTOP 550	< 500	ng/mL FEU	Citrated plasma
1022	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (D-dimer HS 500)	ACL TOP 500 [□]	<0.5	μg/mL FEU	Citrated plasma

1027	Immunoturbidimetry	ACL TOP350 Werfen	<500	ng/ml FEU	Citrated plasma
1037	Immunoturbidimetry	Satellite STA [®]	< 500	ng/mL FEU	Citrated plasma

FEU: Fibrinogen Equivalent Units; D-DU: D-Dimer Units. It is generally accepted that 1 D-DU = 2 FEU (lack of standardization and different antibody configurations reduce the reliability of this conversion factor).

Table S.2. VTE rate in patients with atrial fibrillation/flutter according to anticoagulation status

Characteristics	Atrial fibrillation/flutter (n=140 ¹)				
	CHA ₂ DS ₂ -VASc < 2 ² (n=12 ¹)		CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 ² (n=128 ¹)		P value ³
	Frequency (%)	Non missing cases (%)	Frequency (%)	Non missing cases (%)	
TEV event	0 (0.0%)	12 (100%)	3 (2.3%)	128 (100%)	>0.999
use of anticoagulant on admission	3 (25.0%)	12 (100%)	74 (57.8%)	128 (100%)	0.060

¹Statistics presented: n (%)

² The CHA₂DS₂-VASc score is used to estimate thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. Score ≥ 2 suggests that the benefits of anticoagulation generally outweigh the risks of severe bleeding. For females, this is especially important when age is one of the scoring factors.

³Statistical tests performed: Fisher's exact test; chi-square test of Independence

Table S.3. Bivariable analysis for the prediction of venous thromboembolism

Characteristics	Confirmed VTE (n= 274)	
	Odds Ratio (95% IC)	P value
Age (years)	1 (1-1.01)	0.194
Sex at birth	0.99 (0.77-1.28)	0.961
Hypertension	1.11 (0.86-1.43)	0.41
Coronary artery disease	1.37 (0.77-2.28)	0.255
Heart failure	0.87 (0.48-1.46)	0.612
Atrial fibrillation/flutter	0.25 (0.06-0.68)	0.02
Stroke	0.94 (0.44-1.8)	0.868
Chagas disease	NA	0.994
Rheumatic valve disease	NA	0.997
Other cardiovascular disease	1.22 (0.7-2)	0.46
No relevant disease	0.88 (0.68-1.13)	0.327
Asthma	0.95 (0.56-1.51)	0.825
COPD	1.65 (1.02-2.54)	0.031
Pulmonary fibrosis	NA	0.991
No respiratory disease	0.86 (0.61-1.24)	0.408
Diabetes mellitus	1.24 (0.95-1.63)	0.113
Obesity (BMI > 30kg/m ²)	1.63 (1.20-2.17)	0.001

No Metabolic Diseases	0.63 (0.49-0.81)	<0.001
Hematologic neoplasm	NA	0.989
Solid organ Neoplasm	1.54 (0.83-2.67)	0.142
No neoplasm information	NA	0.995
Cirrhosis	1.4 (0.22-5.07)	0.661
Psychiatric illness	0.8 (0.51-1.21)	0.302
Chronic kidney disease	0.6 (0.3-1.06)	0.102
Rheumatological disease	1.03 (0.42-2.19)	0.939
HIV infection	1.15 (0.38-2.88)	0.783
Cancer	1.11 (0.63-1.83)	0.705
Number of Comorbidities*		
0	1.42 (0.96-2.14)	0.084
1	1.42 (0.96-2.13)	0.084
2	1.63 (1.05-2.54)	0.029
3	1.49 (0.85-2.55)	0.153
4	1.13 (0.5-2.32)	0.756
5	1.83 (0.42-5.64)	0.35
6	NA	0.991
7	NA	0.997
8	1.42 (0.96-2.14)	0.084

Number of Cardiovascular Comorbidities***		
0	1.14 (0.87-1.5)	0.328
1	0.97 (0.61-1.49)	0.883
2	1.42 (0.69-2.68)	0.306
3	NA	0.99
4	NA	0.994
5	1.14 (0.87-1.5)	0.328
Surgery in previous 90 days	2.34 (1.22-4.18)	0.006
Surgery in previous 90 days	2.34 (1.22-4.18)	0.006
Previous Transplant	0.41 (0.02-2.06)	0.387
Solid Organ Transplantation	0.41 (0.02-2.06)	0.387
No relevant health conditions	1.11 (0.86-1.45)	0.431
Illicit drugs	0.51 (0.03-2.44)	0.516
Alcoholism	0.82 (0.38-1.55)	0.572
Current smoking	0.75 (0.33-1.46)	0.433
Ex-smoker	1.45 (1.04-1.98)	0.024
NSAIDs	0.84 (0.39-1.61)	0.63
Potassium sparing diuretic	1.17 (0.53-2.27)	0.666
Thiazide diuretic	0.94 (0.63-1.37)	0.755
Hypoglycemic (non-insulin)	1.13 (0.82-1.54)	0.434

Immunosuppressant	1.69 (0.39-5.18)	0.414
ACEi or ARB inhibitor	1.22 (0.94-1.58)	0.134
Insulin	1.06 (0.63-1.7)	0.813
Statin	1.09 (0.79-1.49)	0.586
Amiodarone	NA	0.986
Oral anticoagulant	0.55 (0.30-0.96)	0.047
Beta blocker	0.72 (0.5-1.02)	0.075
Calcium channel blocker	0.89 (0.58-1.3)	0.55
Inhaled corticosteroid	0.66 (0.25-1.4)	0.328
Oral corticosteroids	1.2 (0.49-2.51)	0.662
Digitalic	NA	0.991
Loop diuretic	0.76 (0.43-1.26)	0.312
Other continuous use medication	0.92 (0.7-1.19)	0.517
Does not use continuous medication	0.98 (0.74-1.27)	0.856
Duration of symptoms (days)	1 (0.98-1.02)	0.964
Temperature (°C) ^a	1.25 (1.06-1.47)	0.006
Fever on admission	1.54 (1.02-2.28)	0.035
Heart rate (bpm)	1.01 (1-1.02)	0.004
Respiratory rate (bpm)	1.04 (1.01-1.06)	0.006
Mechanical ventilation on admission	3.08 (2.13 – 4.46)	<0.001

Systolic blood pressure		
< 90 mmHg without amine	3.43 (1.5-7.12)	0.002
Any value, but with amine	2.42 (1.5-3.77)	<0.001
Diastolic blood pressure		
< 60 mmHg without amine	0.85 (0.55-1.26)	0.436
Any value, but with amine	2.31 (1.43-3.6)	<0.001
Glasgow coma score < 15	1.3 (0.91-1.82)	0.138
Mental Status		
Sedated	3.0 (2.06-4.35)	< 0.001
Coma	0.99 (0.12-7.8)	0.993
Altered without coma	0.96 (0.43-2.13)	0.93
Mental confusion	0.36 (0.13-0.99)	0.048
Alert		
D-dimer/maximum reference value		
≤ 1x		
1-1.9x	1.57 (0.99-2.52)	0.06
2-3.9x	1.59 (0.96-2.66)	0.071
4-9.9x	3.18 (1.90-5.36)	<0.001
≥ 10x	2.74 (1.78-4.32)	<0.001
C-reactive protein (mg/L) ^b	1.23 (1.15-1.31)	<0.001

Leukocytes count ^c (cels/mm ³)	1.01 (1-1.03)	0.05
Neutrophils count ^c (cels/mm ³)	1.09 (1.06-1.12)	<0.001
Lymphocytes count ^d (cels/mm ³)	0.98 (0.96-1.00)	0.18
Neutrophils-to-lymphocytes ratio	1.01 (1-1.02)	0.187
Rods count ^d (cels/mm ³)	1.01 (1.004-1.034)	0.014
Platelet count (10 ⁹ /L)	12.9 (3.6-46.4)	<0.001
Hemoglobin (g/L)	0.93 (0.88-0.99)	0.029
TGP/ALT (U/L)	1 (0.99-1.00)	0.987
TGO/AST (U/L)	1 (0.99-1.00)	0.724
pH	0.34 (0.08-1.69)	0.169
Arterial pO ₂ (mmHg)	1 (0.99-1)	0.07
Arterial pCO ₂ (mmHg)	1.01 (1-1.02)	0.17
O ₂ saturation (%)	0.95 (0.93-0.97)	<0.001
FiO ₂ at admission	5.01 (2.9-8.45)	<0.001
SF ratio ^b	0.82 (0.78-0.86)	<0.001
pO ₂ /FiO ₂ Ratio	0.998 (0.997-0.999)	<0.001
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	0.99 (0.96-1.03)	0.647
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.75-1.03)	0.168

Urea (mg/dL)	1 (1-1)	0.714
Potassium (mmol/L)	1.09 (0.88-1.33)	0.417
Sodium (mmol/L)	1.03 (1-1.05)	0.041
Lactate	1.01 (1.006-1.02)	<0.001
Lactate ^a dehydrogenase	1.14 (1.06-1.23)	<0.001
INR	1.09 (0.93-1.24)	0.181
Anticoagulant during hospitalization		
Non-fractionated heparin dose		
Prophylactic	1.08 (0.79-1.48)	0.624
Therapeutic	32.38 (19.9-54.13)	<0.001
Low molecular weight heparin		
Prophylactic	1.2 (0.85-1.73)	0.31
Therapeutic	39.67 (27.9-57.09)	<0.001
Fondaparinux dose		
Prophylactic	2.93 (0.15-17.26)	0.322
Therapeutic	NA	0.997

95% CI: confidence interval; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blocker; BMI: body mass index; bpm: breaths per minute; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HIV: human immunodeficiency virus; INR: international normalized ratio; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; O₂ saturation (%): oxygen saturation; PaO₂: partial pressure of oxygen; PaCO₂: partial pressure of carbon dioxide; SF ratio: O₂ saturation/FiO₂; FiO₂: fraction of inspired oxygen; TGO/AST: aspartate aminotransferase; TGP/ALT: Alanine aminotransferase; VTE: venous thromboembolism; ^aIncrement of 1°C; ^bIncrement of 50 units; ^cIncrement of 1000 units; ^dIncrement of 100 units.

Table S.4. Source of bleeding in patients with and without confirmed venous thromboembolism

Bleeding	Diagnosis of VTE
----------	------------------

	Non-VTE¹ (n= 3846)		Confirmed VTE¹ (n= 274)	
	Frequency (%)	Non missing cases (%)	Frequency (%)	Non missing cases (%)
Overall bleeding rate	56 (1.5%)	56 (100%)	16 (5.8%)	16 (100%)
Sources of bleeding				
Epistaxis	4 (7.1%)	56 (100%)	1 (6.2%)	16 (100%)
oral cavity	5 (8.9%)	56 (100%)	1 (6.2%)	16 (100%)
Hemoptysis	3 (5.3%)	56 (100%)	2 (12.5%)	16 (100%)
Tracheostomy	6 (10.7%)	56 (100%)	3 (18.7%)	16 (100%)
Gastrointestinal bleeding		56 (100%)		16 (100%)
upper	13 (23.2%)		1 (6.2%)	
lower	1 (1.7%)		1 (6.2%)	
Gastrointestinal bleeding of undefined origin	4 (7.1%)		0 (0.0%)	
Hematuria	4 (7.1%)	56 (100%)	1 (6.2%)	16 (100%)
Intracranial hemorrhage	5 (8.9%)	56 (100%)	2 (12.5%)	16 (100%)
vascular access site	10 (17.8%)	56 (100%)	2 (12.5%)	16 (100%)
Tumor	1 (1.7%)	56 (100%)	0 (0.0%)	16 (100%)
Retroperitoneal hemorrhage	0 (0.0%)	56 (100%)	0 (0.0%)	16 (100%)
¹ Statistics presented: n (%)				

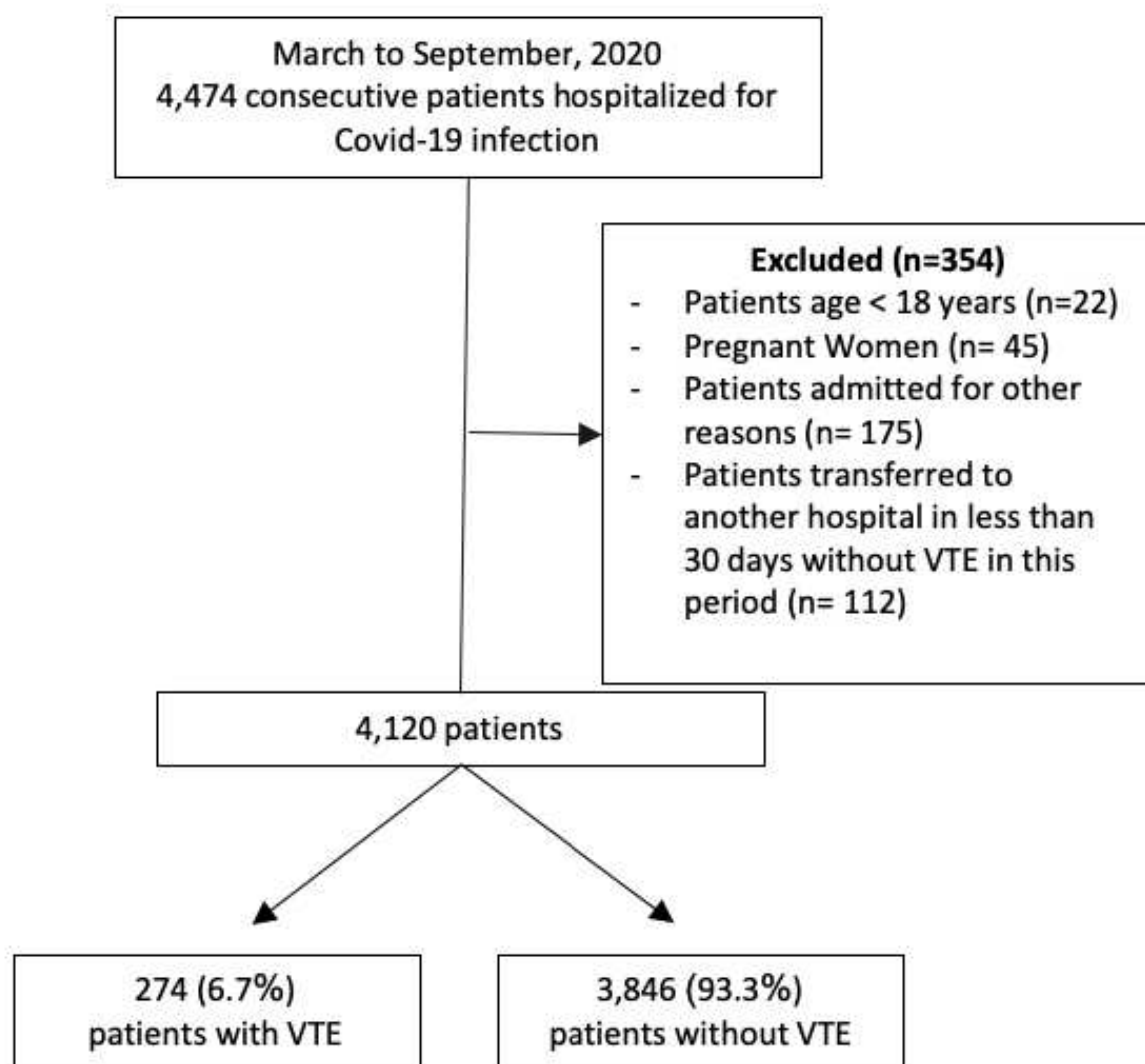


Figure 1 Flowchart of Brazilian patients included in the study
VTE: Venous thromboembolism

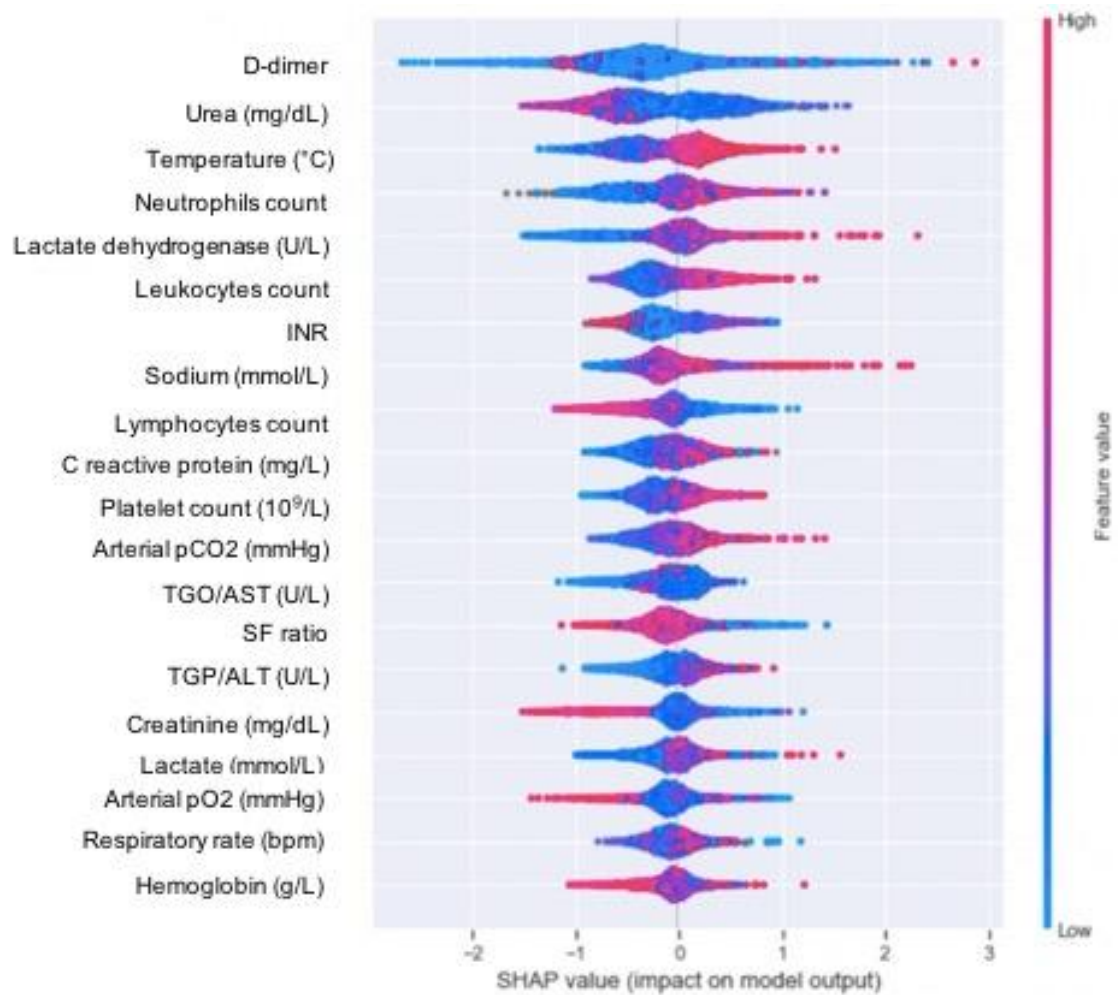


Figure 2 Impact of variables on the prediction of venous thromboembolism by machine learning

Variables closer to the top are those with the highest correlation with the outcome. Red means probability of the outcome being predicted while blue means a smaller probability. Values to the right mean higher input values of the variable, while values to the left mean otherwise. FiO₂: fraction of inspired oxygen; INR: international normalized ratio; PCO₂: arterial carbon dioxide partial pressure; PaO₂: arterial oxygen partial pressure; SF ratio: peripheral oxygen saturation/FiO₂, TGO/AST: aspartate aminotransferase; TGP/ALT: alanine aminotransferase.

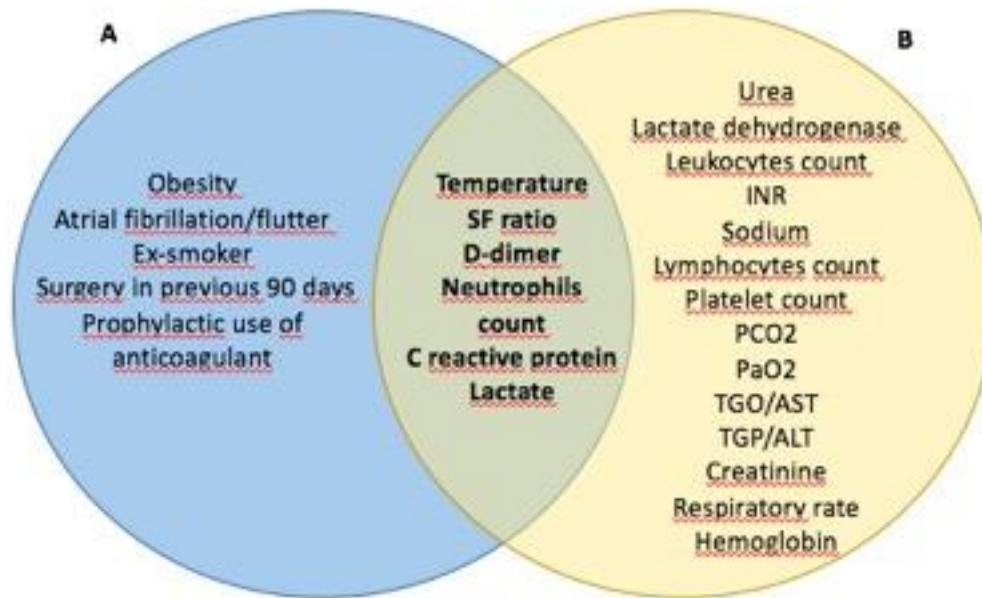


Figure 3. Comparison of VTE risk predictors identified by logistic regression analysis (A) and Machine Learning approaches (B).

SF ratio: oxygen saturation/inspired oxygen fraction; INR: international normalized ratio; PCO₂: arterial carbon dioxide partial pressure; PaO₂: arterial oxygen partial pressure; TGO/AST: aspartate aminotransferase; TGP/ALT: alanine aminotransferase.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo tem como diferenciais uma das maiores amostras de pacientes com covid-19 em estudos sobre o tema e o fato de a análise estatística ter sido feita tanto por meio das técnicas tradicionais (RL) quanto por meio de técnicas de aprendizado por máquina, amenizando a potencial perda de informações relevantes sobre um tema ainda permeado por muitas incertezas. Além disso, nosso estudo demonstrou informações específicas sobre a incidência e o impacto da ocorrência de TEV na população brasileira hospitalizada por covid-19, permitindo-nos conhecer melhor as consequências da pandemia em nosso país.

A elevada taxa de TEV, comparada à de pacientes internados por outras doenças, bem como seu importante impacto prognóstico na covid-19, inclusive na mortalidade, reforça a necessidade de suspeição, diagnóstico e tratamento precoces dessa complicação. Apesar de o estudo não trazer evidências definitivas sobre os preditores de risco de TEV, ele reforça o corpo de evidências disponível e serve como uma orientação aos médicos assistentes para suspeição precoce de pacientes com maior risco de evento trombótico. Além disso, o presente estudo vem a contribuir como gerador de hipóteses para estudos prospectivos futuros, como por exemplo, servindo como orientação para a seleção de pacientes candidatos a estratégias de tromboprofilaxia mais agressivas.

É importante destacar que vários aspectos da covid-19 mudaram bastante desde o início da pandemia, devido ao surgimento de novas variantes, bem como de tratamentos mais eficientes e ampliação da vacinação populacional. Esse efeito temporal é capaz de impactar nos resultados oriundos de dados coletados em um outro momento da pandemia. Assim, os principais preditores de TEV também podem alterar nesse novo cenário.

Como resultados de nosso trabalho, nosso artigo foi publicado na revista *Internal and Emergency Medicine* (<https://doi.org/10.1007/s11739-022-03002-z>) e fomos selecionados entre os 5 melhores temas livres para apresentação oral no Congresso Mundial de Cardiologia, realizado no Rio de Janeiro, onde fomos agraciados com o primeiro lugar na categoria pôster – melhor pesquisador.

Quanto a perspectivas futuras, a coleta de dados deste estudo continua mesmo após o período inicialmente pactuado, havendo a possibilidade de derivação de um escore de predição clínica de TEV em pacientes internados por covid-19. Além disso, pretende-se validar acurácia do *CHOD* escore em nossa população do estudo.

Apêndices

Apêndice A – Protocolo do Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (covid-19)

Protocolo de estudo

Título: Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID 19)

Versão: 1.1

Data: 30 de julho de 2020

Centro Coordenador: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Coordenadora: Profa. Dra. Milena Soriano Marcolino

Apoio científico: INCT/Cnpq 465518/2014-1/ Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde(IATS)/Universidade Federal do Rio Grande do Sul(UFRGS)

1. Introdução/Antecedentes científicos

A COVID é uma doença infecciosa emergente causada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2. Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan na China se deparou com o surto de uma pneumonia de etiologia a esclarecer com o isolamento desse novo coronavírus em sete de janeiro de 2020.¹ Devido à alta infectividade e rápida disseminação mundial, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou situação de pandemia em março de 2020.

O espectro clínico da doença é variável, podendo abranger infecções assintomáticas, infecções leves de via aérea superior e pneumonias virais com insuficiência respiratória aguda e óbito.¹ Um grande número de pacientes com pneumonia viral requer internação prolongada, impactando na capacidade de fornecimento de atenção à saúde para a população.

Apesar do esforço das organizações de saúde em conter a doença, diversos países já se deparam com uma crise do sistema de saúde. Para atenuar esse impacto e possibilitar o fornecimento de cuidado adequado é necessária a realização de diagnóstico e prognóstico eficiente.² Nesse contexto, modelos que estimem o risco de infecção e de pior prognóstico podem auxiliar as equipes de saúde no fornecimento de recursos adequados aos pacientes.

Ainda não existe tratamento direcionado à doença, e o impacto das diferentes terapias utilizadas no manejo da doença é desconhecido. Estudos observacionais com amplo registro de dados de pacientes podem contribuir para identificar evidências nesse contexto.

Desse modo, objetiva-se estruturar um registro multicêntrico hospitalar no cenário brasileiro, de pacientes diagnosticados com COVID-19 a partir de dados clínicos, laboratoriais e exames de imagem.

2. Relevância e justificativa

A disseminação mundial do SARS-CoV-2, agente causal da COVID-19, foi caracterizada como uma pandemia pela OMS, declarando que o surto do COVID-19, constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), considerada, nos termos do Regulamento Sanitário Internacional (RSI), “um evento extraordinário que pode constituir um risco de saúde pública para outros países devido a disseminação internacional de doenças; e potencialmente requer uma resposta internacional coordenada e imediata”. O vírus é facilmente transmitido pelo contato pessoa a pessoa e da contaminação de superfícies ou objetos³. Em 16 de abril de 2020, mais de 2 milhões de pessoas já haviam sido infectadas pelo vírus quase cerca de 142 mil evoluíram a óbito, a partir de graves complicações da doença. É

provável que esses números estejam subestimados, pois não há testes diagnósticos disponíveis para todos os pacientes com suspeita de doença.

A rápida disseminação em países de baixa e média renda é extremamente preocupante pela baixa capacidade de resposta do sistema de saúde ao potencial de acometimento de enorme número de casos, o que pode levar ao colapso do sistema de saúde. Diante deste cenário, é muito provável que enfrentaremos uma epidemia de proporção ainda não dimensionada, mas com elevado impacto na rede assistencial do Sistema Único de Saúde (SUS). No Brasil, desde a notificação do primeiro caso em fevereiro de 2020, a epidemia de COVID-19 vem evoluindo de forma significativa, com mais de 43.500 casos confirmados e 2769 óbitos (Ministério da Saúde, 22 de abril de 2020)³.

Com base em dados do *Chinese Center for Disease Control and Prevention*, foi observado que a doença se manifesta de forma leve em cerca de 80% dos casos, grave em 14% e gravíssima em 6%⁴.

Existem diferentes lacunas relacionadas ao manejo de pacientes com COVID-19. Estudos têm avaliado a relação de diferentes biomarcadores com o prognóstico da doença, como proteína C-reativa, procalcitonina, ferritina e D-dímero, assim como presença de linfocitopenia, elevação de transaminases e alterações em fibrinogênio e coagulograma^{5,6,7,8}. Um escore prognóstico capaz de prever pior evolução da doença teria grande relevância clínica. Em revisão sistemática publicada por Wynants L. et al. trinta e um estudos sobre escore prognóstico foram selecionados. Foram identificados três modelos que previam internação por pneumonia e outros eventos (como resultados proxy para pneumonia por COVID-19) na população em geral, além de dez modelos prognósticos para prever risco de mortalidade, progressão para doença grave ou tempo de internação. Os autores descrevem que os modelos propostos são pouco relatados e têm alto risco de viés, aumentando a preocupação que suas previsões podem não ser confiáveis quando aplicadas na prática diária, o que mostra lacuna na literatura⁹.

Além disso, os efeitos das diferentes terapias no manejo da doença são desconhecidos, e há escassez de dados, mesmo de estudos randomizados, sobre o efeito de diferentes intervenções, como por exemplo, uso de antivirais, cloroquina, hidroxicloroquina e anticoagulação^{10,11,12}. Inúmeros ensaios clínicos envolvendo o uso dos antimaláricos foram registrados no *clinical trials* desde a emergência do novo coronavírus, entretanto ainda não há evidência suficiente para indicá-los com segurança no que se refere à melhora de desfechos clínicos relevantes¹³. Uma revisão sistemática publicada em março de 2020 pelo grupo da

fundação Epistemonikos envolvendo dois dos principais estudos sobre o assunto mostrou evidência muito baixa, não sendo possível afirmar que o uso de antimaláricos tem qualquer efeito benéfico no tratamento do COVID-19, podendo inclusive aumentar o risco de eventos adversos¹⁰.

Outros estudos que mostraram eficácia dos antimaláricos apresentavam alto risco de viés, o que diminui a confiabilidade dos resultados. Ainda há ausência de evidências robustas acerca da eficácia do uso de antimaláricos e antivirais, ou de qualquer outra terapêutica no tratamento da COVID-19¹⁰.

As doenças cardiovasculares estão comprovadamente associadas à maior mortalidade relacionada à COVID-19, e a doença pode se associar a uma reação inflamatória exacerbada, que é responsável pela lesão pulmonar e podendo levar à injúria miocárdica e disfunção ventricular. Em um estudo em 138 pacientes com COVID-19 hospitalizados em Wuhan, China, 7,2% apresentaram injúria cardíaca, manifestada com aumento de troponina e/ou alterações em eletrocardiograma ou ecocardiograma. Essa complicação foi ainda maior em pacientes que necessitaram de assistência em terapia intensiva, 22%¹⁴. Entretanto, a prevalência de alterações cardiovasculares relacionadas à doença em outros países e seu impacto prognóstico ainda não está estabelecida. No contexto nacional, em que miocardiopatia chagásica e valvulopatia reumática são prevalentes, a avaliação dessa complicação é ainda mais relevante.

Desse modo, devido ao perfil epidemiológico do Brasil, com a presença de desigualdade social e alta prevalência de doenças infectocontagiosas, como dengue e doença de Chagas, não é possível prever se os determinantes de doença grave são os mesmos observados na China e na Europa.

Neste contexto, desenvolver um Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com COVID-19 no cenário público e privado, com investigação de dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e a incidência de complicações da doença, incluindo mortalidade, tem caráter inovador e representa uma resposta rápida a epidemia.

3. Objetivos

3.1- Objetivo geral

Estruturar um registro multicêntrico hospitalar brasileiro de pacientes com COVID-19, com dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e de desfecho da doença.

3.2- Objetivos específicos

- Determinar o perfil clínico, laboratorial e radiológico de pacientes confirmados com COVID-19 admitidos em hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos no Brasil;
- Derivar e validar escores prognósticos para doença grave e mortalidade em pacientes com COVID-19, a partir de dados clínicos, laboratoriais e exames de imagem;
- Estimar incidência de complicações da doença, incluindo mortalidade, síndrome de disfunção respiratória do adulto, eventos tromboembólicos e hemorrágicos e complicações cardiovasculares;
- Avaliar o tempo de permanência em unidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica e terapia substitutiva renal;
- Avaliar o impacto do uso de intervenções direcionadas à doença, tais como uso de antivirais, cloroquina e hidroxicloroquina, na necessidade de terapia intensiva e mortalidade e desses pacientes;
- Desenvolver uma base de dados padronizada de pacientes atendidos em hospitais brasileiros, de modo a permitir meta-análises futuras com outras coortes nacionais e internacionais.

4. Material e métodos

4.1 Delineamento do estudo

Estudo observacional, retrospectivo, multicêntrico a partir de uma coorte de registros de pacientes com COVID-19 de instituições hospitalares brasileiras.

4.2 Elegibilidade

São elegíveis registros de pacientes admitidos em instituições hospitalares (por demanda espontânea, transferidos de outro serviço ou encaminhados pelo serviço pré-hospitalar), que tiverem diagnóstico confirmado para COVID-19 a partir do RT-PCR detectável ou IgM positiva em teste sorológico (sorologia convencional ou teste rápido), no período de 01 de fevereiro até 30 de setembro de 2020.

4.3 Coleta dos dados dos registros hospitalares e variáveis

Os registros de pacientes elegíveis serão selecionados e os dados coletados em três momentos distintos (admissão hospitalar, período de internação e alta hospitalar ou óbito)(Figura 1).

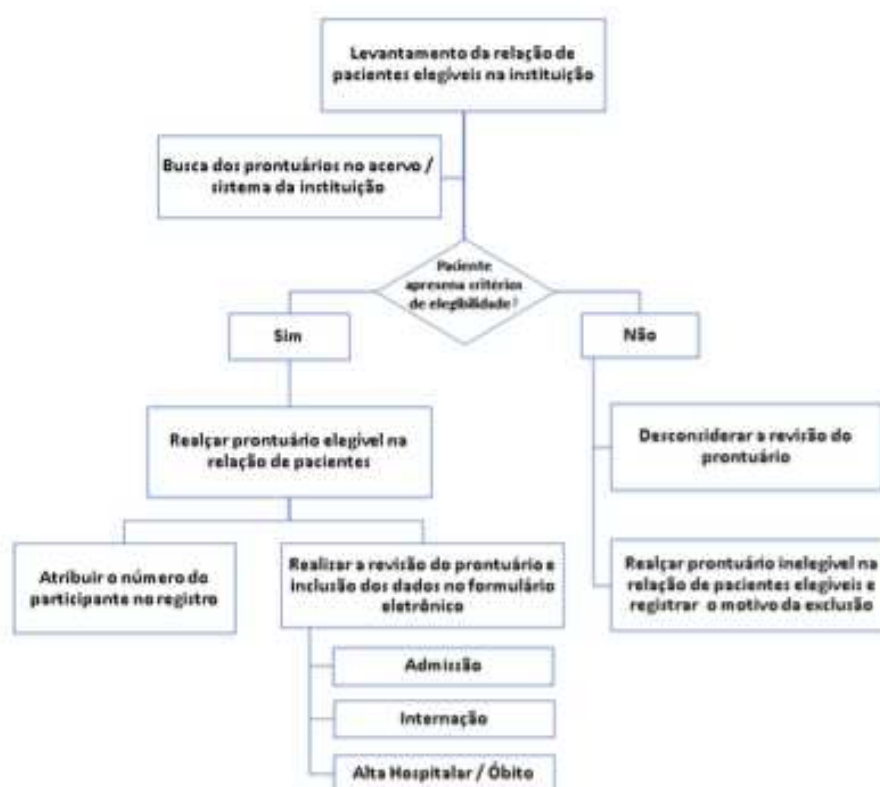


Figura 1. Fluxograma de coleta de dados.

Os dados serão inseridos conforme protocolo de coleta padronizado (APENDICE I) em plataforma eletrônica online (REDCap®). As seguintes variáveis serão coletadas:

ADMISSÃO HOSPITALAR – Avaliação 1

- Características demográficas: idade (data de nascimento), sexo ao nascimento, ocupação (se profissional de saúde);
- História clínica pregressa (hipertensão arterial, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, fibrilação/flutter atrial, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, doença de Chagas, valvulopatia reumática, asma, DPOC, fibrose pulmonar, diabetes mellitus, obesidade, cirrose, doença psiquiátrica, doença renal crônica, doença reumatológica, infecção pelo HIV, neoplasia maligna, transplante,

pós-parto <6 semanas, procedimento cirúrgico nos últimos 90 dias), tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas;

- Medicamentos de uso contínuo prévios à hospitalização (anti-inflamatório; amiodarona; anticoagulante oral; betabloqueador; bloqueador de canal de cálcio; corticoide oral ou inalatório; digitálico; diurético de alça, poupador de potássio ou tiazídico; hipoglicemiante oral; imunossupressor inibidor do receptor da enzima de conversão de angiotensina/bloqueador do receptor de angiotensina II; insulina);
- Características clínicas à apresentação (admissão): manifestações clínicas (febre – mesmo que referida; tosse seca; tosse produtiva; dor de garganta; dispneia; diarreia; náusea e vômitos; cefaleia; coriza; irritabilidade e confusão; adinamia; mialgia; artralgia; anosmia; ageusia; *rash* cutâneo), escala de coma de Glasgow, pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio, uso de oxigênio suplementar, ventilação mecânica invasiva, escores de SOFA e SAPS3;
- Exames complementares à admissão (primeiros exames registrados, até no máximo 24 da admissão): eletrocardiograma, ecocardiograma, radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax e exames laboratoriais (hemograma, albumina, bilirrubinas, proteína-C reativa, D-dímero, enzimas hepáticas, função renal, ionograma, ferritina, fibrinogênio, coagulograma, gasometria, LDH, lactato, coagulograma, troponina).

PERÍODO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR – Avaliação 2

- Avaliação clínica no terceiro e quinto dias de internação (D3 e D5, respectivamente, contando o dia de admissão como D1): escala de coma de Glasgow, estado/nível de consciência, pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio, uso de oxigênio suplementar, ventilação mecânica invasiva, escores de SOFA ou SAPS3;
- Exames complementares durante a internação (após 24h da admissão):
 - Exames laboratoriais: hemograma (maior e menor valor), albumina (menor valor), bilirrubinas (maior valor), proteína-C reativa (maior valor), D-dímero (maior valor), enzimas hepáticas (maior e menor valor), função renal (maior valor), ionograma (maior e menor valor), ferritina (maior valor), fibrinogênio (maior valor), gasometria, LDH, lactato (maior valor), coagulograma (maior valor), troponina (maior valor); confirmação laboratorial de coinfeção com dengue (teste rápido ou sorologia);

- Exames de imagem (primeiro exame realizado após 24 horas da admissão): radiografia de tórax e tomografia computadorizada de tórax.
- Cuidados suportivos: uso de aminas vasoativas, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), posição prona, ressuscitação volêmica, terapia renal substitutiva, ventilação mecânica não invasiva,
- Medicamentos recebidos durante a hospitalização (D1 até o dia da alta hospitalar ou óbito): antivirais, cloroquina, hidroxicloroquina, antibiótico, anticoagulante, antiarrítmico, antifúngico, corticoterapia, ivermectina, interferon, imunoglobulina, anticorpo monoclonal, doses e efeitos adversos relacionados ao uso de cloroquina e hidroxicloroquina;

ALTA HOSPITALAR OU ÓBITO – Avaliação 3

- Desfechos de saúde: ocorrência de alterações eletrocardiográficas, alterações no ecocardiograma, choque séptico, coagulação intravascular disseminada, complicações cardiovasculares, infecção nosocomial, evento tromboembólico, complicações hemorrágicas, hiperglicemia, infecções nosocomiais, síndrome de angústia respiratória do adulto, ventilação mecânica (uso e tempo de utilização), falência de extubação, parada cardiorrespiratória, realização de manobras de ressuscitação cardiorrespiratória, necessidade de terapia intensiva e tempo de permanência e óbito.
- Transferência para outra instituição, com o nome da instituição.

4.4 Desfechos

Serão avaliados os desfechos hospitalares, definidos a seguir.

Desfechos primários

1. **Doença grave:** definida como necessidade de ventilação mecânica invasiva, choque (presença de pressão arterial média menor que 65 mmHg e/ou sinais de hipoperfusão tecidual, como enchimento capilar maior que 3 segundos, oligúria e alteração do sensorio) com necessidade de manejo com droga vasoativa (norepinefrina, epinefrina, dopamina, dobutamina ou vasopressina) e/ou disfunção orgânica (disfunção pulmonar avaliada pela relação pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio, plaquetopenia, disfunção renal, disfunção hepática com bilirrubinemia e/ou alargamento do RNI/PTT superior a duas vezes o valor de referência, alteração do nível de consciência)

2. **Mortalidade:** definida como morte por todas as causas.

Desfechos secundários:

1. **Síndrome de angústia respiratória do adulto:** registro em prontuário de síndrome de angústia respiratória do adulto, síndrome de disfunção respiratória do adulto, SARA, SDRA; ou diagnóstico de hipoxemia desproporcional, registrado em prontuário, mediante gasometria arterial com relação $pO_2/FiO_2 < 200$ em qualquer momento; ou manobras de recrutamento alveolar
2. **Complicações cardiovasculares:** diagnóstico registrado em prontuário de:
 - Miocardite,
 - Insuficiência cardíaca aguda (nova ou insuficiência cardíaca prévia descompensada, independente se fração de ejeção preservada ou reduzida),
 - Infarto agudo do miocárdio de qualquer tipo,
 - Alterações eletrocardiográficas: ocorrência de alterações eletrocardiográficas durante o período de internação, não presentes no eletrocardiograma de admissão: alterações primárias da repolarização, bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio atrioventricular de 1º grau, 2º grau ou total, hemibloqueio anterior esquerdo, ondas Q patológicas, sinais de sobrecarga ventricular esquerda com alteração ST-T, taquiarritmias supraventriculares, fibrilação ou flutter atrial, ritmo atrial multifocal, taquicardia ventricular monomórfica ou polimórfica.
 - Alterações em ecocardiograma: ocorrência de alterações descritas no prontuário ou no laudo de ecocardiograma, não presentes no ecocardiograma de admissão, incluindo presença de redução em fração de ejeção e/ou alteração da contratilidade.
3. **Complicações hemorrágicas**
 - **Hemorragia grave:** Sangramento clinicamente evidente associado a qualquer um dos seguintes: óbito; envolvimento de sítio anatômico crítico (intracraniano, espinal, pericárdico, articular, retroperitônio, ou intramuscular com síndrome do compartimento); queda de >2 g/dL na concentração de hemoglobina; choque; transfusão de >2 unidades de sangue total ou concentrado de hemácias; ou invalidez permanente.
4. **Hemorragia não grave clinicamente relevante:** Sangramento evidente que não atenda ao critério para sangramentos graves, mas que requeresse intervenção médica, interrupção temporária do tratamento, ou que gere dor.

5. **Evento tromboembólico:** diagnóstico de trombose arterial registrado em prontuário; trombose venosa profunda confirmada por exame de imagem (duplex scan ou ultrassom de compressão); e/ou embolia pulmonar por exame de imagem (angiotomografia; cintilografia; ou, se instabilidade hemodinâmica e na ausência de confirmação com exames anteriores, alterações sugestivas de sobrecarga aguda de ventrículo direito em ecocardiograma ou ultrassom à beira leito).
6. **Choque séptico:** registro em prontuário de choque séptico; ou, em pacientes com evidências de processo infeccioso: presença de choque, uso de aminas e lactato persistentemente acima de 2 mmol/L (18mg/dL), a despeito da ressuscitação volêmica adequada.
7. **Coagulação intravascular disseminada:** registro em prontuário ou score proposto pela *International Society on Thrombosis and Haemostasis* ≥ 5 , que será calculado automaticamente a partir das informações preenchidas no formulário, levando em consideração contagem de plaquetas, D-dímero, coagulograma e fibrinogênio.
8. **Infecção nosocomial:** registro de processo infeccioso bacteriano em qualquer sítio ou sítio indeterminado, diagnosticado após 48 horas da admissão.
9. **Hiperglicemia:** glicemia mesmo capilar maior que 180mg/dL registrada em prontuário.
10. **Necessidade de ventilação mecânica:** registro em prontuário da necessidade de ventilação mecânica
11. **Falência de extubação:** registro em prontuário de falência no procedimento de extubação.
12. **Necessidade de terapia intensiva:** registro em prontuário da admissão em unidade de terapia intensiva.
13. **Necessidade de terapia renal substitutiva:** registro em prontuário de diálise durante a internação e que foi iniciada durante a internação (exclui-se, portanto, dialíticos prévios).
14. **Parada cardiorrespiratória:** registro em prontuário, independente do ritmo de parada.

Período de coleta

O início da coleta de dados está previsto para abril de 2020 e término em setembro de 2020.

4.5 Coleta de dados referentes à instituição hospitalar

Serão avaliados número total de leitos, número de leitos UTI, perfil do hospital (privado, público, acadêmico), e se há programa de residência médica e multiprofissional credenciadas.

4.6 Análise estatística

Variáveis categóricas serão descritas como frequência absoluta e relativa, e as variáveis contínuas por medidas de tendência central (média e desvio-padrão ou mediana e quartis, segundo resultado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov).

A partir dos dados clínicos levantados, será derivado escore prognóstico para predição de doença grave e escore para predição de mortalidade. Para a construção destes modelos será utilizado modelo de regressão de Poisson com estimação robusta da variância. No caso de problemas de ajuste do modelo será utilizada a família Binomial ao invés da Poisson. Fatores preditores serão analisados inicialmente em análises univariadas. Fatores significativos ($p < 0,20$) serão considerados nos modelos multivariáveis. Nos modelos finais serão considerados apenas fatores significativos a 5%. A amostra será dividida aleatoriamente entre amostra de treinamento (70%) e amostra de validação (30%). O modelo será submetido à validação externa.

Modelo de Regressão de Cox e o teste de Kaplan Meyer serão utilizados para comparar curvas de sobrevida para os desfechos doença grave e mortalidade. Incidências de desfechos dicotômicos serão estimadas utilizando distribuição binomial.

Em todas os modelos será incluído o fator centro como fator aleatório de modo a incluir o planejamento multicêntrico do estudo. As análises serão realizadas de maneira dinâmica (mensalmente), a partir dos dados completos recebidos dos centros participantes e disponibilizadas em matriz de divulgação por meio eletrônico. Para este fim, modelos de metanálise cumulativa serão utilizados considerando características individuais dos centros e período de atendimento. Todas as análises serão realizadas utilizando o software IBM SPSS Statistics for Windows and Macintosh, versão 24 (IBM Corporation, Armonk, NY) e o aplicativo de distribuição livre R, versão 3.6.

5. Aspectos éticos

A coleta de dados será baseada em análise de registros de prontuários médicos institucionais, dispensando a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, segundo aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, sob o número CAAE: 30350820.5.0000.0008. O banco de dados na plataforma REDCap não possui identificação dos pacientes, garantido absoluto sigilo e impossibilidade de relacionar as informações ao indivíduo. Os pesquisadores de cada instituição terão acesso aos dados de pacientes apenas de sua instituição. Os dados coletados serão utilizados apenas para os propósitos da pesquisa.

6. Inclusão de centros participantes

A Universidade Federal de Minas Gerais é o centro coordenador do projeto. Hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos de qualquer município brasileiro são elegíveis a participar. Cada instituição interessada deverá indicar um pesquisador responsável pelo processo de aprovação local do projeto, seja anuência direta da diretoria (o projeto está aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa sob o número CAAE: 30350820.5.0000.0008) ou submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local.

Após envio do termo de anuência à coordenação geral do estudo, e aprovações regulatórias locais, os pesquisadores de cada centro receberão treinamento direcionado aos procedimentos do estudo, com acesso a plataforma de coleta de dados online e manual instrucional. Não há limite de número máximo de centros participantes.

7. Financiamento

Trata-se de iniciativa sem financiamento específico, sem fins lucrativos e sem compensação financeira aos pesquisadores, mas os profissionais envolvidos farão parte da equipe incluída nas publicações originadas dessa colaboração.

Eventuais despesas relacionadas com coleta de dados serão contrapartida das instituições participantes. Despesas com monitoramento dos centros, análises de dados e publicações são contrapartidas das instituições coordenadoras do estudo.

8. Referências

1. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization. Disponível em <[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)> Acesso em 24 de março de 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 spreads. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/preventgettingsick/howcovidspreads.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Ftransmission.html> Acesso em 24 de março de 2020.
3. Ministério da Saúde. Boletins Epidemiológicos. Disponível em <<https://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>> Acesso em 16 de abril de 2020.
4. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020 Feb. Disponível em: <<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>>. Acesso em 16 de abril de 2020.
5. Zhang, Litao, Xinsheng Yan, Qingkun Fan, Haiyan Liu, Xintian Liu, Zejin Liu, and Zhenlu Zhang. 2020. D-Dimer Levels on Admission to Predict in-Hospital Mortality in Patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH)*. 2020 Apr. doi:10.1111/jth.14859
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 11. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3
7. Henry BM, de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020 Apr 10;1(ahead-of-print). doi.org/10.1515/cclm-2020-0369

8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Apr 1. doi.org/10.1111/jth.14768
9. Wynants L, Van Calster B, Bonten MM, Collins GS, Debray TP, De Vos M, Haller MC, Heinze G, Moons KG, Riley RD, Schuit E. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *bmj*. 2020 Apr 7;369. doi.org/10.1136/bmj.m1328
10. Epistemonikos Foundation. Antimalarials for the treatment of COVID-19 - Systematic Review - Preliminary Report. Disponível em <<https://www.epistemonikos.cl/2020/03/27/systematic-review-preliminary-report-antimalarials-for-the-treatment-of-covid-19/>> Acesso em 16 de abril de 2020
11. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Mar 27. doi:10.1111/jth.14817
12. Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, Tadros R, Steinberg C, Roberts JD, Laksman Z, Healey JS, Krahn AD. Guidance On Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020 Apr 8. doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.003
13. US National Library of Medicine. Clinical Trials. Disponível em <<https://clinicaltrials.gov/>>. Acesso em 16 de abril de 2020.
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585

Anexos

ANEXO I – Parecer da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID-19)

Pesquisador: Milena Soriano Marcolino

Área Temática:

Versão: 15

CAAE: 30350820.5.1001.0008

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.262.481

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1900921_E14.pdf de 21/02/2021.

INTRODUÇÃO

Coronavírus é o nome dado a um grupo de vírus RNA, com alta capacidade de mutação e estrutura microscópica com espículas, parecida com uma coroa (1). É uma grande família encontrada em animais como porcos, camelos, morcegos e gatos. Alguns desses vírus conseguem, através de mutações, atravessar a barreira interespecie, infectando os humanos. Em 1937 foram isolados os primeiros coronavírus humanos. Até dezembro de 2019, havia seis diferentes coronavírus isolados capazes de infectar os seres humanos e de causar respiratórias de diferentes gravidades (1). Entretanto, em dezembro de 2019, descreveu-se pela primeira vez o SARS-CoV-2 (2). Infecções provenientes do SARS-CoV-2, chamadas COVID-19, rapidamente se alastraram pelo mundo. Até dia 7 de abril de 2020, tivemos mais de 1.428.428 casos ao redor do mundo e mais de 82.020 mortes pela COVID-19 (3). Os países mais acometidos são: Estados Unidos, Espanha e Itália, com seus respectivos números de casos confirmados: 398.185, 141.942, 135.586 (Situation report, World Health Organization) (4). No Brasil, até dia 6 de abril de 2020, temos 14.034 casos

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.282.481

confirmados e 686 mortes até o momento, sendo 304 no estado de São Paulo e 71 no estado do Rio de Janeiro. No dia 20 de março de 2020, todo o país foi considerado como transmissão comunitária (Ministério da Saúde) (5). Dados do Brasil ainda são escassos e limitados. A análise da incidência de mortalidade e complicações, além da análise de fatores relacionados à ocorrência dos desfechos têm grande importância para profissionais da linha de frente, gestores e para a Saúde Pública. Nenhum estudo foi realizado até o momento com os pacientes confirmados pelo vírus no Brasil. Dessa

forma, objetiva-se com esse estudo, a análise de casos confirmados da doença, a fim de observa-se padrões e peculiaridades da dinâmica e progresso natural da doença no cenário brasileiro. Como objetivo específico, tem-se gerar informações sobre custo real e seus determinantes do manejo de pacientes com SARS-COV-2 para subsidiar cientificamente estratégias de reembolso em formato de bundled nas perspectivas de saúde pública e suplementar.

HIPÓTESE

1. Questão – As descrições apresentadas na literatura internacional sobre infecções pelo novo coronavírus 2019 são aplicáveis para a realidade brasileira? Hipótese – As descrições apresentadas na literatura acadêmica existentes sobre o perfil clínico, laboratorial, radiológico e terapêutico dos pacientes diagnosticados com o novo coronavírus 2019 e admitidos em hospitais brasileiros são diferentes, fator que faz fundamental a consideração das peculiaridades brasileiras durante o rastreio, diagnóstico e tratamento dessa enfermidade. 2. Questão - Quais os principais sintomas apresentados pelos pacientes seropositivos para o SARS-CoV-2 brasileiros, em especial, dos pacientes admitidos nas diferentes unidades federativas do Brasil? Hipótese – As manifestações clínicas mais comuns nos pacientes brasileiros associados testados para o coronavírus estão relacionadas a febre, mialgia, sintomas respiratórios e cefaleia. 3. A mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em hospital com COVID-19 é semelhante à descrita na literatura? Hipótese - O perfil de mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em hospitais brasileiros com COVID-19 não é semelhante à apresentada na literatura. 4. Qual o custo do tratamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 considerando as comorbidades dos pacientes? Hipótese – O custo do tratamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 tem variação em função das comorbidades observadas entre os pacientes. 5. É possível subsidiar cientificamente estratégias de reembolso em formato de bundled nas perspectivas de saúde pública e suplementar? Hipótese – O custo do tratamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 e os desfechos esperados têm variação em função das comorbidades observadas entre os pacientes e podem ser analisados de forma

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.262.481

conjunta para subsidiar estratégias e reembolso em formato de bundled.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo observacional, baseado na coleta de dados de pacientes confirmados com doença causada pelo novo coronavírus 2019 (SARSCoV-2), por sorologia ou RT-PCR. A coleta de dados poderá ser realizada por dois métodos: 1. Análise retrospectiva de prontuários dos pacientes admitidos nos hospitais parceiros (feita por leitura e extração de dados presentes nos prontuários médicos) e 2. Análise prospectiva dos pacientes internados nos respectivos centros hospitalares (análise e extração diária da evolução dos pacientes hospitalizados). Ademais, diante da existência de sistemas de notificação compulsória do Ministério da Saúde, dados adicionais poderão ser obtidos por esta plataforma mediante solicitação formal a esta instituição estadual (Secretarias Estaduais de Saúde). A vigência dos dados será de 12 meses consecutivos/retrospectivos, avaliando-se possíveis variações sazonais. Os dados coletados serão vinculados a protocolos pré-estabelecidos de atendimentos, típicos de atendimento de clínica médica ou pediátrica, em que é identificado sexo, idade, queixa principal, história da moléstia atual, comorbidades prévias, sintomas associados, história epidemiológica ou de viagem, avaliação primária laboratorial (exames sanguíneos como hemograma, proteína-C reativa, dímero, enzimas hepáticas, marcadores inflamatórios, e testes para outros patógenos), avaliação radiológica, terapêutica implementada e desfechos (mortalidade, síndrome da angústia respiratória do adulto, complicações cardiovasculares, complicações hemorrágicas, eventos tromboembólicos, choque séptico, coagulação intravascular disseminada, infecção nosocomial, necessidade de terapia intensiva, ventilação mecânica e terapia renal substitutiva, falência de extubação). Além disso, dados associados a exame físico presentes nos prontuários ou obtidos pelos integrantes do grupo de pesquisa serão obtidos. Para a análise de custos e proposição de modelo de remuneração, a orientação da literatura sobre condução de estudos de microcusteio, permitindo a análise em nível individual por paciente, e uso do método de custeio baseado em atividades e tempo serão seguidos para estruturar a coleta de dados (6-8). A partir do mapeamento da jornada do paciente, desde a chegada na emergência ou hospital de campanha até a alta ou o óbito, os dados de consumo de recursos (profissionais, estrutura hospitalar, materiais e medicamentos), serão coletados de forma retrospectiva pela revisão de registros de evoluções clínicas e bases de dados administrativos das instituições. Também serão coletados os dados de investimentos específicos em equipamentos para preparar as estruturas hospitalares no atendimento dos pacientes com SARS-CoV-2, e de necessidade de reestruturações de práticas de controle de qualidade e

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: S.262.481

segurança, vigilância e esterilização de equipamentos e ambiente. O Formulário I apresenta a orientação para coleta de dados de custos de cada unidade nos hospitais, investimentos de capital realizados para o tratamento do COVID-19, remuneração atualizada e escala de profissionais especiais para o atendimento hospitalar dos pacientes e o Formulário II a orientação para coleta de dados de consumo de recursos em nível individual por paciente. O Formulário I deverá ser respondido por gestor da instituição que será convidado a colaborar com a pesquisa, sendo o aceite o convite o consentimento do profissional em participar da pesquisa. O Formulário II deve ser utilizado por pesquisador interno da instituição para a coleta de dados em prontuário de forma retrospectiva. Ressalta-se que dados de identificação dos pacientes não serão obtidos em momento nenhum do estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse estudo pacientes com COVID-19 confirmada (testes serológicos de RT-PCR ou teste sorológico), admitidos em hospitais brasileiros. Faremos a inclusão de todos os pacientes diagnosticados, independente de faixa etária, perfil de comorbidades previamente diagnosticadas, assim como rede hospitalar admitida (pública ou privada).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Eventos médicos associados a outras enfermidades infectocontagiosas, como influenza e dengue, não serão contabilizados nesse estudo.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO (S) PRIMÁRIO (S)

Determinar o perfil clínico, laboratorial, radiológico, prática terapêutica e mortalidade de pacientes confirmados com infecção do novo coronavírus 2019 admitidos em hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos no Brasil. Ademais, objetiva-se identificar avaliar desfechos primários como mortalidade, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tempo de hospitalização, duração em ventilação mecânica e terapia renal substitutiva.

OBJETIVO (S) SECUNDÁRIO (S)

- i. Avaliar complicações: incidência de síndrome de disfunção respiratória do adulto, miocardite e outras complicações cardiovasculares, necessidade de ventilação mecânica e terapia intensiva, além de dias de terapia intensiva em pacientes admitidos nos centros hospitalares parceiros;
- ii. Obter e comparar dados dos eventos relacionados aos dados obtidos com dados apresentados

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@ssaude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.282.481

na literatura internacional.

iii. Gerar informações sobre custo real e seus determinantes do manejo de pacientes com SARS-COV-2 para subsidiar cientificamente estratégias de reembolso em formato de bundled nas perspectivas de saúde pública e suplementar.

iv. Derivar e validar escores prognósticos para mortalidade, necessidade de terapia renal substitutiva e tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19, a partir de dados clínicos e laboratoriais.

v. Analisar desfechos e fatores prognósticos em subgrupos de interesse, como gestantes, crianças, pacientes oncológicos, pacientes com história de transplante prévio, pacientes com miocardiopatia chagásica, pacientes com manifestações neurológicas e pessoas vivendo com HIV/Aids.

vi. Realizar a validação externa do escore ABC2-SPH desenvolvido em etapa anterior deste estudo (doi.org/10.1101/2021.02.01.21250306) em pacientes admitidos em UTI.

vii. Identificar características hospitalares associadas a mau prognóstico em pacientes com COVID-19.

viii. Realizar comparação entre a utilização da análise estatística tradicional e a aprendizagem de máquina para a elaboração de modelos para predição de mortalidade causada pelo COVID-19.

ix. Comparar o perfil clínico, laboratorial, radiológico e complicações de pacientes confirmados com COVID-2019 no ano de 2020, com o perfil dos anos subsequentes;

x. Avaliar a incidência dos diferentes sintomas da forma pós-aguda da COVID-19 em pacientes que receberam alta das instituições parceiras.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os riscos em que a pesquisa está relacionada são descritos nos tópicos a seguir, assim como medidas atenuantes respectivas:

i. Possibilidade de extravio e furto de dados; medida resolutive: informações pessoais/tematicamente identificáveis não serão permanentemente armazenadas em drivers manuais, celulares smartphones ou laptops, exceto em casos em que tais dados estejam submetidos à encriptação. Ademais, os conjuntos de dados obtidos e armazenados serão memorizados em um servidor institucional seguro, inacessível ao público em geral.

ii. Risco à imagem de pessoas físicas (passageiros/pacientes) atrelados a pesquisa; medida resolutive: cada indivíduo de pesquisa receberá um código de caso (Record Locator Number- RLN), estruturado da seguinte forma:

1. Sigla da Instituição médica

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.282.481

2. Número contínuo do caso

3. Cidade em que o paciente foi admitido. Ressalta-se que a obtenção de dados pessoais retroativos, vinculados aos pacientes do estudo encontra-se respaldada na Lei 13.709, de 14 de agosto de 2018, que dispõe sobre a proteção de dados pessoais e altera a Lei 12.965, de 23 de abril de 2014.

Os resultados da pesquisa serão tornados públicos ao final do projeto, através de publicações nacionais, internacionais e relatórios às classes médicas, ao Ministério da Saúde e à Anvisa.

BENEFÍCIOS

Mormente, vale destacar que os benefícios associados com a execução deste projeto científico são múltiplos:

1. Desenvolvimento de literatura específica e fidedigna inicialmente, frente a lacuna literária detectada, espera-se desenvolver referências bibliográficas confiáveis e que reflitam a realidade brasileira, considerando todas as singularidades nacionais.

2. Análise da realidade epidemiológica brasileira e delineamento de atendimento emergencial aos pacientes infectados pelo COVID-19. Concomitantemente, deseja-se conhecer o cenário existente de pandemia, auxiliando as instituições relacionadas com eventos relacionados à saúde em doenças infectocontagiosas na elaboração de medidas preventivas, protocolos de atendimento e melhor treinamento da equipe (médicos e outros profissionais de saúde) nas intercorrências existentes.

3. Promoção de práticas educativas e de formação. De forma similar, almeja-se a consolidação de campanhas informativas para diversas camadas populacionais (e seus nichos epidemiológicos), em parceria com o Conselho Federal de Medicina e universidades públicas e privadas, a fim de treinar profissionais da saúde para o atendimento de casos de COVID-19 no Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

EMENDA 14

Trata-se de Emenda em que o objetivo é apresentar ao Sistema CEP/CONEP a inclusão de centro participante e atualização do projeto detalhado.

Quanto ao Projeto Detalhado intitulado "E14_Brochura_COVID19_Plataforma_Brasil_21022022.pdf" postado na Plataforma Brasil em 21/02/2022, conforme segue:

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.262.481

1. Adicionado "recém-nascido" ao objetivo específico: "Analisar desfechos e fatores prognósticos em subgrupos de interesse, como gestantes, crianças, recém-nascidos, pacientes oncológicos, pacientes com história de transplante prévio, pacientes com miocardiopatia chagásica, pacientes com manifestações neurológicas e pessoas vivendo com HIV/Aids.

2. Adicionado membros à equipe: Jannine dos Santos Nascimento, Pedro Gibson Paraiso; Zilma Silveira Nogueira Reis.

INCLUSÃO DE CENTRO PARTICIPANTE:

- Hospital Sofia Feldman

Pesquisador(a) Responsável: Jannine Dos Santos Nascimento

- ALTERAÇÃO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

- Oncomed Centro Prev. e Trat. de Doenças Neoplásicas Ltda.

Pesquisador(a) Responsável: Pedro Gibson Paraiso

Anterior: Matheus Carvalho Alves Nogueira

LISTA ATUALIZADA DE CENTROS:

- Centro: Sociedade Beneficência e Caridade de Lajeado

Pesquisador(a) responsável: Luís César de Castro

- Centro: Hospital Moinhos de Vento - HMV

Pesquisador(a) responsável: Gisele Alsina Nader Bastos

- Centro: Universidade Federal de Pernambuco

Pesquisador(a) responsável: Filipe Carrilho de Aguiar

- Centro: Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves

Pesquisador(a) Responsável: Henrique Cerqueira Guimarães

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.262.481

- Centro: Hospital Municipal Odilon Behrens - MG

Pesquisador(a) responsável: Luanna Silva Monteiro Menezes

- Centro: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais

Pesquisador(a) responsável: Tatiani Oliveira Fereguetti

- Centro: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

Pesquisador(a) responsável: Bruno Porto Pessoa

- Centro: Hospital Mater Dei S/A

Pesquisador(a) responsável: Angelica Gornides dos Reis Gomes

- Centro: Hospital Nossa Senhora da Conceição SA

Pesquisador(a) responsável: Fernando Anschau

- Centro: SOS Cardio Serviços Hospitalares LTDA

Pesquisador(a) responsável: Giovanna Grunewald Vietta

- Centro: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

Pesquisador(a) responsável: Marcus Vinicius Melo de Andrade

- Centro: Associação Hospitalar Lenor Vargas Ferreira

Pesquisador(a) responsável: Joanna d'Arc Lyra Batista

- Centro: UNIMED Belo Horizonte Cooperativa de Trabalho Médico

Pesquisador(a) responsável: Ricardo Braga Coelho

- Centro: União Brasileira de Educação e Assistência

Pesquisador(a) responsável: José Miguel Chatkin

- Centro: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisador(a) responsável: Leila Beltrami Moreira

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.262.481

- Centro: Associação Pró-Ensino em Santa Cruz do Sul

Pesquisador(a) responsável: Tatiana Kurtz

- Centro: Semper sa Serviço Médico Permanente

Pesquisador(a) responsável: Sílvia Ferreira Araújo

- Centro: GAMP - Grupo de Apoio à Medicina Preventiva e à Saúde Pública

Pesquisador(a) responsável: Karen Brasil Ruschel

- Centro: Associação Educadora São Carlos - AESC

Pesquisador(a) responsável: Karen Brasil Ruschel

- Centro: Fundação Geraldo Correa

Pesquisador(a) responsável: Rufino de Freitas Silva

- Centro: Associação Hospitalar Santa Rosália

Pesquisador(a) responsável: Christiane Correa Rodrigues Cimini

- Centro: Pronto S. Cardiológico de Pe. Prof. Luiz Tavares - Procape

Pesquisador(a) responsável: Marília Teixeira de Siqueira

- Centro: Fundação São Francisco Xavier

Pesquisador(a) responsável: Milton Henriques Guimarães Júnior

- Centro: Hospital Júlia Kubitscheck

Pesquisador(a) responsável: Fernando Antônio Botoni

- Centro: Serviço Social Autônomo Hospital Metropolitano Doutor Célio de Castro

Pesquisador(a) responsável: Pedro Ledic Assaf

- Centro: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Pesquisador(a) responsável: Luciana Bertocco de Paiva Haddad

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.262.481

- Centro: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Pesquisador(a) responsável: Juliana Machado Rugolo

- Centro: Hospital Nossa Senhora da Conceição SA

Pesquisador(a) responsável: Fernando Anschau

- Centro: Irmandade de Santo Antônio do Curvelo

Pesquisador(a) responsável: Frederico Bartolazzi

- Centro: Complexo Hospital HUOC/PROCAPE

Pesquisador(a) responsável: Marília Teixeira de Siqueira

- Centro: Associação Mário Penna

Pesquisador(a) responsável: Rodrigo Costa Pereira Vieira

- Centro: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSEH

Pesquisador(a) responsável: Alexandre Vargas Schwarzbald

- Centro: Fundação Educacional Lucas Machado Feluma - Hospital Universitário São José

Pesquisador(a) responsável: Heloísa Reniers Vianna

- Centro: Associação Dr. Bartholomeu Tacchini

Pesquisador(a) responsável: Luis César Souto de Moura

- Centro: Hospital Sofia Feldman

Pesquisador(a) Responsável: Jannine Dos Santos Nascimento

- Centro: Oncomed Centro Prev. e Trat. de Doenças Neoplásicas Ltda.

Pesquisador(a) Responsável: Pedro Gibson Paraiso

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.262.481

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos nos documentos desta emenda.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1900921_E14.pdf	21/02/2022 19:49:02		Aceito
Outros	E14_Carta_Adendo_21022022.pdf	21/02/2022 19:46:22	POLIANNA DELFINO PEREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	E14_Brochura_COVID19_Plataforma_Brasil_21022022.pdf	21/02/2022 19:39:53	POLIANNA DELFINO PEREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FRA.pdf	07/04/2020 22:12:43	ISRAEL JUNIOR BORGES DO NASCIMENTO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 24 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br