



COMPLICAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS NA COVID-19: O PAPEL DAS MUTAÇÕES GENÉTICAS NO ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDADE

THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN COVID-19: THE ROLE OF GENETIC MUTATIONS IN THE HYPERCOAGULABLE STATE

COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN COVID-19: EL PAPEL DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS EN EL ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD



<https://doi.org/10.56238/levv16n55-151>

Data de submissão: 30/11/2025

Data de publicação: 30/12/2025

Ana Clara Ferin Rodrigues

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

E-mail: anaclaraferin@gmail.com

Julia Micheletti Miarelli

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

E-mail: julia.miarelli@sou.unaerp.edu.br

Giovana Rodrigues de Souza Proença Gomes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

E-mail: giovanarodriguesgomes@gmail.com

Mariana Andrade Oliveira

Mestre em Odontologia

Instituição: Universidade de Uberaba (UNIUBE)

E-mail: maaoliveira@unaerp.br

RESUMO

Introdução: A COVID-19, doença causada pelo vírus Sars-CoV-2, tem sido associada à diversas complicações sistêmicas, entre elas se destacam as complicações tromboembólicas, como o tromboembolismo pulmonar, identificado entre os pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTI), apresentando uma alta taxa de mortalidade. Ao infectar o indivíduo, o vírus gera um estado de hipercoagulabilidade, que na presença de fatores de risco, como a mutação do gene MTHFR, bem como do Fator V de leiden, predispõe a alterações vasculares com consequente desenvolvimento de eventos tromboembólicos. Dessa forma, torna-se relevante buscar a relação entre as complicações vasculares da COVID-19 e fatores genéticos que possam predispor a estes quadros. **Objetivo geral:** Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi contextualizar as complicações tromboembólicas durante a infecção pelo vírus Sars-CoV-2. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica a partir de pesquisa manual por artigos científicos publicados entre 2019 e 2024 nas plataformas Scielo e PubMed, utilizando como critério de inclusão a associação entre a infecção pelo Sars-CoV-2 e eventos tromboembólicos. **Resultados:** Os resultados demonstraram uma forte associação entre a endotelite

causada pela infecção e os fatores genéticos que levam à hipercoagulabilidade, resultando em complicações vasculares e eventos tromboembólicos. O Sars-CoV-2 infecta as células hospedeiras através de sua ligação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), de pneumócitos e células endoteliais, levando à downregulation da enzima, elevando os níveis séricos de angiotensina II. A infecção pelo vírus ativa a imunidade inata, com produção de interferons, que atraem macrófagos secretores de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e TNF- α . Entre as mutações mais citadas, destacam-se o polimorfismo C677T do gene da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), que leva à hiperhomocisteinemia, assim como à mutação G1691A do gene fator V, uma das principais causas de resistência à proteína C ativada (PCA), ambas comprometem a cascata de coagulação, levando o indivíduo à trombofilia. Para demonstrar o estado de hipercoagulabilidade, o dímero-D, produto da degradação da fibrina, foi amplamente citado em estudos como marcador prognóstico e se mostrou especialmente elevado em pacientes já em estados mais críticos dentro das UTIs. Conclusão: Dessa forma, é possível estabelecer a relação entre a infecção pelo vírus Sars-CoV-2 e eventos tromboembólicos causadores de múltiplas complicações. Os mecanismos e mutações ainda são investigados e detalhados, para identificação de biomarcadores mais precoces e eficazes, do estado pró-trombótico dos pacientes infectados.

Palavras-chave: Covid-19. Complicações. Hipercoagulabilidade. Mutações. Tromboembolismo.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19, the disease caused by the SARS-CoV-2 virus, has been associated with several systemic complications, among which thromboembolic complications stand out, such as pulmonary thromboembolism, identified among patients admitted to intensive care units (ICUs), presenting a high mortality rate. Upon infecting the individual, the virus generates a state of hypercoagulability, which, in the presence of risk factors such as the MTHFR gene mutation, as well as Factor V Leiden, predisposes to vascular alterations with consequent development of thromboembolic events. Therefore, it becomes relevant to seek the relationship between the vascular complications of COVID-19 and genetic factors that may predispose to these conditions. **General objective:** In this sense, the objective of this study was to contextualize thromboembolic complications during infection by the SARS-CoV-2 virus. **Methodology:** A literature review was conducted using a manual search of scientific articles published between 2019 and 2024 on the Scielo and PubMed platforms, using the association between SARS-CoV-2 infection and thromboembolic events as an inclusion criterion. **Results:** The results demonstrated a strong association between endotheliitis caused by the infection and genetic factors that lead to hypercoagulability, resulting in vascular complications and thromboembolic events. SARS-CoV-2 infects host cells through its binding to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in pneumocytes and endothelial cells, leading to downregulation of the enzyme and elevating serum angiotensin II levels. Infection with the virus activates innate immunity, with the production of interferons, which attract macrophages secreting pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, and TNF- α . Among the most cited mutations, the C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene stands out, leading to hyperhomocysteinemia, as well as the G1691A mutation of the factor V gene, one of the main causes of resistance to activated protein C (APC). Both compromise the coagulation cascade, leading to thrombophilia. To demonstrate the hypercoagulable state, D-dimer, a fibrin degradation product, has been widely cited in studies as a prognostic marker and has been shown to be especially elevated in patients already in more critical states within ICUs. **Conclusion:** Thus, it is possible to establish the relationship between infection with the SARS-CoV-2 virus and thromboembolic events causing multiple complications. The mechanisms and mutations are still being investigated and detailed to identify earlier and more effective biomarkers of the prothrombotic state in infected patients.

Keywords: COVID-19. Complications. Hypercoagulability. Mutations. Thromboembolism.

RESUMEN

Introducción: La COVID-19, enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, se ha asociado con diversas complicaciones sistémicas, entre las que destacan las complicaciones tromboembólicas, como la tromboembolia pulmonar, identificada en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), con una alta tasa de mortalidad. Al infectar al individuo, el virus genera un estado de hipercoagulabilidad que, en presencia de factores de riesgo como la mutación del gen MTHFR y el factor V Leiden, predispone a alteraciones vasculares con el consiguiente desarrollo de eventos tromboembólicos. Por lo tanto, resulta relevante investigar la relación entre las complicaciones vasculares de la COVID-19 y los factores genéticos que pueden predisponer a estas afecciones. **Objetivo general:** En este sentido, el objetivo de este estudio fue contextualizar las complicaciones tromboembólicas durante la infección por el virus SARS-CoV-2. **Metodología:** Se realizó una revisión de la literatura mediante una búsqueda manual de artículos científicos publicados entre 2019 y 2024 en las plataformas Scielo y PubMed, utilizando la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y eventos tromboembólicos como criterio de inclusión. **Resultados:** Los resultados demostraron una fuerte asociación entre la endotelitis causada por la infección y factores genéticos que conducen a la hipercoagulabilidad, resultando en complicaciones vasculares y eventos tromboembólicos. El SARS-CoV-2 infecta las células huésped a través de su unión a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en neumocitos y células endoteliales, lo que conduce a la regulación negativa de la enzima y eleva los niveles séricos de angiotensina II. La infección con el virus activa la inmunidad innata, con la producción de interferones, que atraen a los macrófagos que secretan citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α . Entre las mutaciones más citadas, destaca el polimorfismo C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que provoca hiperhomocisteinemia, así como la mutación G1691A del gen del factor V, una de las principales causas de resistencia a la proteína C activada (PCA). Ambas comprometen la cascada de la coagulación, provocando trombofilia. Para demostrar el estado de hipercoagulabilidad, el dímero D, un producto de degradación de la fibrina, se ha citado ampliamente en estudios como marcador pronóstico y se ha demostrado que está especialmente elevado en pacientes que ya se encuentran en estados más críticos en las UCI. **Conclusión:** Por lo tanto, es posible establecer la relación entre la infección por el virus SARS-CoV-2 y los eventos tromboembólicos que causan múltiples complicaciones. Los mecanismos y las mutaciones aún se están investigando y detallando para identificar biomarcadores más tempranos y eficaces del estado protrombótico en pacientes infectados.

Palabras clave: COVID-19. Complicaciones. Hipercoagulabilidad. Mutaciones. Tromboembolia.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foram identificados os primeiros casos da doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, nomeada COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), atingindo escalas globais dentro de poucos meses. Em março de 2020 a afecção causada pelo novo coronavírus foi declarada uma pandemia e desde então atingiu milhares de pessoas, sobrecarregando o sistema de saúde de todo o mundo e causando mais de 6 milhões de óbitos reportados até o ano de 2023 (OMS, 2023).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA envelopado da família *Coronaviridae*, que infecta a célula hospedeira através de suas proteínas de membrana que se ligam com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), expressada principalmente em pneumócitos do tipo II e células endoteliais de artérias e veias, possibilitando sua replicação e sua entrada na corrente sanguínea através dos capilares alveolares (KEANE G et al., 2021, tradução nossa).

Com a apoptose da célula infectada, há, consequentemente, *downregulation* da enzima ECA-2, aumentando a circulação de angiotensina II e promovendo vasoconstrição, além da ativação da imunidade inata, que desencadeia a tempestade de citocinas, citada por diversos pesquisadores no contexto da COVID-19 severa, que leva à super expressão de IL-1 e TNF- α , induzindo um desbalanço entre o estado pró-coagulante e a fibrinólise, resultando em uma formação excessiva de trombos (POOR H.D et al., 2021, tradução nossa).

Esse efeito sistêmico da infecção pelo SARS-CoV-2, foi evidenciado pelo aumento no número de casos de complicações tromboembólicas em pacientes portadores do quadro clínico grave de COVID-19, admitidos em UTIs. Além do efeito pró-trombótico e da endolite causada pelo próprio vírus, é possível, também, que características específicas do endotélio e fatores genéticos, somados à infecção das células pelo vírus, levem à ativação da cascata de coagulação (KEANE G et al., 2021, tradução nossa).

Entre os fatores genéticos ligados à maior propensão para eventos tromboembólicos, a mutação G1691A do gene do Fator V (Fator V de Leiden), é objetivo de múltiplos estudos nos últimos anos. Como resultado da substituição da base guanina por adenina no nucleotídeo 1691, no exon 10, há a troca de arginina por glutamina na posição 506 da proteína, um dos principais sítios de clivagem para a ativação da proteína C ativada (PCA) (MICHEL, C. A et al., 2016). Esta mutação, portanto, se trata de uma das principais causas de resistência à PCA, impossibilitando a inativação dos cofatores Va e VIIa pelo complexo PCA/Proteína S, levando a uma ativação sustentada do sistema coagulante (HERKENHOFF, M. E et al., 2013).

Outra mutação relacionada ao estado de hipercoagulabilidade citada em estudos é o polimorfismo C677T do gene da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR). Este, é responsável pela troca de uma alanina por uma valina na estrutura da enzima, dando origem a uma

variante termolábil e com redução da atividade, interferindo no metabolismo da homocisteína, levando ao aumento de seus níveis séricos, fato que, desde os anos 2000, é considerado fator de risco independente para desenvolvimento de aterosclerose e doença arterial coronariana (DAC) (RAGHUBEER S; MATSHA T.E, 2021).

Dessa forma, esta revisão visa compreender a fisiopatologia de eventos trombóticos e tromboembólicos no contexto da COVID-19, assim como sua possível correlação com a predisposição genética para tais eventos, analisando as principais mutações genéticas encontradas na literatura científica desenvolvida durante a pandemia do COVID-19, citadas como fatores de risco para o desenvolvimento de complicações vasculares.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada a partir de pesquisa manual por artigos científicos publicados entre 2019 e 2025, nas bases de periódicos CAPES, SciELO, PubMed e Google Acadêmico, redigidos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Os artigos foram filtrados com base na busca pelas palavras-chave “COVID-19”, “pulmonary thromboembolism”, “thrombosis”, “thrombophilia”, “factor V leiden” e “homocysteine”, combinadas pelos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Os artigos selecionados foram revisados, sendo incluídos no revisional apenas aqueles que abordaram a fisiopatologia do COVID-19, o estado de hipercoagulabilidade gerada pelo vírus, as possíveis alterações vasculares geradas pela doença e as mutações genéticas relacionadas às complicações tromboembólicas. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos são estudos de caso-controle, coorte, ensaios clínicos e observacionais, que estudaram a infecção pelo vírus da Covid-19 e suas complicações tromboembólicas, bem como aqueles que identificaram possíveis associações entre esses eventos e mutações genéticas relacionadas à trombofilia. Artigos de revisão que não satisfizeram os temas abordados ou não possuíam base de dados confiável, foram excluídos durante a busca bibliográfica.

Foram localizados 48 artigos na busca das bases de dados, desses, 18 foram excluídos por não se encaixarem no delineamento da pesquisa, resultando em 30 artigos selecionados para leitura na íntegra. Esses artigos foram revisados, obtendo os resultados a partir da análise qualitativa.

3 RESULTADOS

A partir da revisão bibliográfica de artigos científicos publicados nos últimos 7 anos, sabe-se que o SARS-CoV-2 infecta as células hospedeiras através de sua ligação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), encontrada principalmente em pneumócitos do tipo II e células endoteliais. A infecção resulta em downregulation da enzima, elevando os níveis de angiotensina II, um potente

vasoconstritor. A internalização do vírus permite a transcrição, tradução e replicação do genoma viral, levando à apoptose celular e liberação do agente na corrente sanguínea (KEANE G et al., 2021, tradução nossa).

Como resultado, há a ativação da imunidade inata, produzindo interferons e atraindo macrófagos que liberam citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e TNF- α . Estudos demonstraram que, somada ao aumento de angiotensina II e à endotelite, a superprodução de interleucinas, causada pela infecção do vírus, cria em estado pró-coagulante, que leva à formação de microangiopatia trombótica e demais eventos tromboembólicos (POOR H.D et al., 2021, tradução nossa).

Foi observado que a maioria dos pacientes infectados com o vírus apresentava sintomatologia inespecífica, como febre, tosse, anosmia, ageusia, astenia, cefaléia, mialgia, entre outros (BELTRÁN M.B et al., 2021). Apesar de grande parte dos infectados se apresentarem assintomáticos, pacientes com múltiplos fatores de risco, como os idosos, hipertensos e cardiopatas, apresentaram alta incidência de complicações como eventos trombóticos e tromboembólicos durante a admissão em UTIs por quadros clínicos graves. Pesquisadores observaram que, muitos destes, apresentavam níveis anormalmente elevados de parâmetros de coagulação, como o D-dímero, produto da degradação da fibrina, fato que demonstra a associação entre a infecção pelo vírus e seus efeitos vasculares pró-trombóticos (POOR H.D et al., 2021, tradução nossa).

O estudo de Woodard P. K. et al. (2020) reforçou que o D-dímero, se eleva em pacientes assintomáticos, especialmente naqueles admitidos em UTIs, funcionando como marcador da hipercoagulabilidade durante a infecção. Assim, ficou estabelecido o possível mecanismo pelo qual a doença COVID-19 predispõe os indivíduos infectados a eventos tromboembólicos.

Em adição à esse mecanismo, o estudo de Keane G. et al. (2021), também investigou a presença de fatores de risco em pacientes que vieram a óbito decorrente da infecção pelo Sars-CoV-2. O estudo demonstrou que todos os indivíduos incluídos no ensaio apresentavam pelo menos 1 fator de risco para o desenvolvimento de quadro clínico severo da COVID-19. Entre eles, as cardiopatias se destacaram, sendo muito comum achados de doença arterial aterosclerótica durante as autópsias.

Quanto aos fatores genéticos relacionados à maior propensão de desenvolvimento de doença aterosclerótica, bem como de eventos tromboembólicos, estudos divergem quanto à relação entre o polimorfismo C677T do gene da enzima MTHFR. Guerzoni, A. R. et al. (2009) mensuraram homocisteína plasmática e investigaram o polimorfismo MTHFR C677T em 244 brasileiros caucásios que possuíam DAC constatada por angiografia coronariana, porém, não conseguiram estabelecer associação direta entre a mutação C677T e as concentrações médias de homocisteína no plasma.

Apesar disso, estudos de Kang, S. S et al. (1988), demonstraram que a mutação da enzima resultava em uma variante termolábil, responsável pela queda dos níveis de folato e aumento das concentrações séricas de homocisteína, levando à um maior risco cardiovascular e de desenvolvimento de aterosclerose, pela disfunção endotelial.

O estudo de Dhawan, A et al. (2023), relacionou o alto risco do desenvolvimento de eventos tromboembólicos em pacientes com o polimorfismo C677T da enzima MTHFR, com contextos de maior inflamação e consequentemente, hipercoagulabilidade, tal qual a COVID-19. Jiménez et al. (2021) reforçou essa hipótese, destacando que a homozigose deste polimorfismo equivale ao risco tromboembólico gerado pelo tabagismo ativo.

Recentemente Alsaffar, S. F. et al. (2023) confirmaram que os níveis plasmáticos de homocisteína podem servir como biomarcadores para o seguimento clínico da COVID-19, já que refletem a maior incidência de lesão endotelial e indicam risco aumentado para eventos trombóticos. A partir da detecção do DNA de 270 pacientes anteriormente infectados com COVID-19, concluiu-se que o polimorfismo C677T da enzima MTHFR é significativamente associado ao risco de doença severa no contexto da COVID-19, destacando os haplótipos T-A-A e T-C-G como os de maior impacto no risco de complicações e, em contrapartida o haplótipo C-A-A foi citado como protetor para as mesmas.

O estudo de Ponti G. et al. (2021) concluiu que o polimorfismo C677T pode modular a severidade do quadro clínico da COVID-19, sendo bastante útil tanto em esferas regionais quanto nacionais para mensurar o potencial risco de mortalidade dos pacientes infectados, podendo ajudar também no manejo do tratamento dos mesmos.

Outra mutação estudada e ligada ao maior risco para complicações tromboembólicas na COVID-19 é o Fator V de Leiden. Michel C. A. et al. (2016) identificaram que 21,5 % dos 37 pacientes com histórico de trombose analisados no estudo possuíam a mutação G1691A do gene do Fator V em heterozigose, sendo que nenhum homozigoto foi identificado. O estudo concluiu que a gênese dos eventos tromboembólicos é multifatorial, não podendo relacioná-los exclusivamente à mutação.

Apesar disso, o estudo de Kiraz A, Sezer O, Alemdar A, et al. (2023) reforçou que a severidade do quadro clínico, assim como a incidência de complicações tromboembólicas em paciente infectados pelo Sars-CoV-2 eram afetadas pela mutação do Fator V de Leiden. No estudo, foi identificado que a prevalência da mutação G1691A do gene do Fator V nos pacientes com eventos trombóticos após COVID-19 era significativa ($p < 0.05$).

4 DISCUSSÃO

A “tempestade de citocinas” somada à disfunção endotelial, causadas pelo vírus Sars-CoV-2, já foram descritas de forma consistente em múltiplos estudos durante os últimos anos. Ao analisar os

estudos recentes sobre os efeitos sistêmicos da COVID-19, estabelece-se uma relação clara entre a infecção pelo Sars-CoV-2 e o estado de hipercoagulabilidade que justifica a maior incidência de complicações tromboembólicas, principalmente nos pacientes com fatores de risco.

Para evidenciar estes efeitos vasculares, o Dímero-D, vem sendo amplamente utilizado em estudos como um biomarcador prognóstico entre os pacientes diagnosticados com COVID-19, refletindo o estado pró-trombótico gerado pelo vírus. Tais resultados sustentam a aplicabilidade clínica deste e de outros biomarcadores, guiando as condutas clínicas de anticoagulação precoce.

A influência dos fatores de risco na gênese das complicações tromboembólicas da COVID-19 também foi consistente entre os estudos. Fatores como a idade, índice de massa corporal (IMC), sexo, tabagismo, uso de medicamentos, patologias de base e mutações genéticas são os mais citados pela literatura.

Os estudos analisados sugerem forte relação entre a severidade clínica dos infectados pelo Sars-CoV-2 e mutações genéticas ligadas à trombofilia. Alsaffar, S. F. et al. (2023), demonstrou a prevalência do polimorfismo C677T do gene da enzima MTHFR entre os pacientes com complicações tromboembólicas causadas pela COVID-19, destacando a utilidade da mutação como marcador de risco no seguimento dos pacientes. Da mesma forma, Kiraz A, Sezer O, Alemdar A, et al. (2023) reforçou a maior prevalência da mutação G1691A do gene do Fator V (Fator V de Leiden) entre os pacientes com eventos trombóticos após COVID-19.

Apesar dos avanços, ainda existem limitações na determinação do risco estabelecido por estas mutações genéticas para o desenvolvimento de trombose e demais complicações tromboembólicas no contexto da COVID-19. As evidências são limitadas por pequenos tamanhos amostrais, assim como pela variabilidade genética de determinadas populações estudadas. Os autores recomendam a realização de ensaios clínicos randomizados com maiores amostragens, para que conclusões mais sólidas sejam alcançadas.

5 CONCLUSÃO

Com base nos estudos analisados, observa-se que mutações genéticas relacionadas à trombofilia desempenham forte influência no desenvolvimento de estados pró-trombóticos, principalmente em contextos de maior inflamação e hipercoagulabilidade, como é o caso da infecção pelo Sars-CoV-2 na COVID-19.

Os estudos demonstraram a forte manifestação sistêmica desencadeada na infecção pelo vírus, destacando principalmente a liberação exacerbada de citocinas como L-1 e TNF- α e o estado pró-coagulante gerado pela endotelite somada à maior concentração sérica de angiotensina II durante a replicação viral e consequente apoptose das células infectadas.

Frente a estes efeitos trombogênicos da própria COVID-19, os fatores genéticos relacionados à hipercoagulabilidade se tornaram foco de estudos, que demonstraram a alta prevalência de mutações, tais como o polimorfismo C677T do gene da enzima MTHFR e o Fator V de Leiden, em pacientes infectados com o Sars-CoV-2, que apresentaram complicações tromboembólicas durante o curso da doença. Sabe-se que estas mutações interferem no funcionamento fisiológico da cascata de coagulação, levando à uma maior propensão ao desenvolvimento de trombos. Apesar dos avanços obtidos nas pesquisas recentes, ainda há escassez de estudos clínicos com maior amostragem que relacionem estas mutações à gênese dos eventos tromboembólicos na COVID-19.

Conclui-se, portanto, que as complicações tromboembólicas no contexto da COVID-19, são de origem multifatorial, envolvendo tanto patologias de base, fatores genéticos e IMC, quanto sexo, idade, sedentarismo e outros hábitos como tabagismo e etilismo. Estudos demonstram que os grupos com maior taxa de mortalidade são os que apresentam maior número de fatores de risco. Dessa forma, é de extrema importância continuar buscando as correlações genéticas entre os pacientes afetados, para que possam ser utilizados como marcadores prognósticos, guiando o tratamento durante o seguimento clínico de pacientes críticos.

REFERÊNCIAS

- AHUJA, S. et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19 infection: risk factors, prevention, and management. *Seminars in Vascular Surgery*, v. 34, n. 3, p. 101–116, 2021. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2021.06.002.
- ALI, M. A. M.; SPINLER, S. A. COVID-19 and thrombosis: from bench to bedside. *Trends in Cardiovascular Medicine*, v. 31, n. 3, p. 143–160, 2021. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.
- ALSAFFAR, S. F.; BAQER, N. N. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase (MTRR) polymorphisms in Iraqi patients with COVID-19. *Iranian Journal of Medical Sciences*, v. 49, n. 7, p. 430–440, 2024. DOI: 10.30476/IJMS.2023.99555.3162.
- BELTRÁN, B. M. et al. Initial symptomatology of SARS-CoV-2 infection in healthcare personnel: what have we learned? *Atención Primaria*, v. 53, n. 2, e101960, 2021. DOI: 10.1016/j.aprim.2020.08.009.
- BERNARDES, M. H. et al. Análise dos marcadores bioquímicos, cardiovasculares, tromboembólicos e inflamatórios em pacientes com COVID-19: uma revisão narrativa. *Revista Master – Ensino, Pesquisa e Extensão*, v. 7, n. 14, 2022. DOI: 10.47224/revistamaster.v7i14.283.
- BISWAS, S. S. et al. Blood clots in COVID-19 patients: simplifying the curious mystery. *Medical Hypotheses*, v. 146, p. 110371, 2021. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110371.
- BRANDÃO, S. C. S. et al. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 19, e20200131, 2020.
- CUNHA, M. J. S. et al. Incidence, diagnosis, treatment methods, and outcomes of clinically suspected venous thromboembolic disease in patients with COVID-19 in a quaternary hospital in Brazil. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 20, e20200203, 2021.
- DEL NONNO, F. et al. Fatal pulmonary arterial thrombosis in a COVID-19 patient, with asymptomatic history, occurred after swab negativization. *Thrombosis Journal*, v. 19, n. 1, p. 1, 2021. DOI: 10.1186/s12959-020-00255-6.
- DHAWAN, A.; ENG, C. Is the MTHFR gene mutation associated with thrombosis? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 90, p. 661–663, 2023. DOI: 10.3949/ccjm.90a.23044.
- FAJARDO, J. A. G. et al. Mortalidad de los pacientes COVID-19 con complicaciones trombóticas. *Medicina Clínica*, v. 156, n. 3, p. 112–117, 2021.
- FIGUEIREDO, N. J. et al. Doença de coronavírus-19 e o miocárdio. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 114, n. 6, p. 1051–1057, 2020.
- GUERZONI, A. R. et al. Homocisteína e polimorfismos dos genes MTHFR e VEGF: impacto na doença arterial coronariana. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 92, n. 4, p. 263–268, 2009. DOI: 10.1590/S0066-782X2009000400003.
- HERKENHOFF, M. E. et al. Analysis of factor V Leiden and prothrombin mutations in patients with suspected thrombophilia in São Paulo state, Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 49, n. 3, 2013. DOI: 10.1590/S1676-24442013000300003.

- JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, M. C. et al. Identification of genetic risk factors associated with ischaemic stroke in young Mexican patients. *Neurologia (English Edition)*, v. 36, p. 337–345, 2021. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.01.011.
- KANG, S. S. et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *American Journal of Human Genetics*, v. 43, p. 414–421, 1988.
- KEANE, G. et al. Fatal pulmonary thromboembolism in asymptomatic COVID-19. *Irish Journal of Medical Science*, v. 191, n. 4, p. 1777–1783, 2022. DOI: 10.1007/s11845-021-02735-8.
- KIRAZ, A. et al. Contribution of genotypes in prothrombin and factor V Leiden to COVID-19 and disease severity in patients at high risk for hereditary thrombophilia. *Journal of Medical Virology*, v. 95, e28457, 2023. DOI: 10.1002/jmv.28457.
- MICHEL, C. A. et al. Prevalência do fator V de Leiden em pacientes com trombose venosa. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 52, n. 4, p. 227–232, 2016.
- MOUHAT, B. et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *European Respiratory Journal*, v. 56, n. 4, e2001811, 2020.
- MOUSAVIZADEH, L.; GHASEMI, S. Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 54, n. 2, p. 159–163, 2021.
- NADKARNI, G. N. et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 76, n. 16, p. 1815–1826, 2020.
- OZSU, S.; GUNAY, E.; KONSTANTINIDES, S. V. A review of venous thromboembolism in COVID-19: a clinical perspective. *Clinical Respiratory Journal*, v. 15, n. 5, p. 506–512, 2021. DOI: 10.1111/crj.13330.
- PONTI, G. et al. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 35, n. 7, e23798, 2021. DOI: 10.1002/jcla.23798.
- POOR, H. D. Pulmonary thrombosis and thromboembolism in COVID-19. *Chest*, v. 160, n. 4, p. 1471–1480, 2021. DOI: 10.1016/j.chest.2021.06.016.
- RAGHUBEER, S. et al. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks. *Nutrients*, v. 13, p. 4562, 2021. DOI: 10.3390/nu13124562.
- SASTRY, S.; CUOMO, F.; MUTHUSAMY, J. COVID-19 and thrombosis: the role of hemodynamics. *Thrombosis Research*, v. 212, p. 51–57, 2022. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.02.016.
- VALE, V. A. L. et al. Probabilidade de eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19: patogênese e profilaxia. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, n. 8, e8433, 2021.
- WOODARD, P. K. Pulmonary thromboembolism in COVID-19. *Radiology*, v. 298, n. 2, p. E107–E108, 2021. DOI: 10.1148/radiol.2020204175.
- XIE, J. et al. Clinical and genetic risk factors for acute incident venous thromboembolism in ambulatory patients with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, v. 182, n. 10, p. 1063–1070, 2022. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.3858.