

Avaliação dos fatores de risco associados ao Tromboembolismo Venoso em pacientes hospitalizados com COVID-19

Assessment of risk factors associated with Venous Thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19

DOI:10.34119/bjhrv5n5-145

Recebimento dos originais: 23/08/2022

Aceitação para publicação: 20/09/2022

Alice Bretas Araújo

Graduanda de Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH) –
Vespasiano - Minas Gerais, Brasil
Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)
Endereço: R. São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG, CEP: 33200-000
E-mail: alicebaraujo@gmail.com

Gabriela Boller Bicalho

Graduanda de Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH) –
Vespasiano - Minas Gerais, Brasil
Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)
Endereço: R. São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG,
CEP: 33200-000
E-mail: bollergabriela@gmail.com

Marcelo Bicalho de Fuccio

Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo
Instituição: Hospital Júlia Kubitschek
Endereço: Rua Doutor Cristiano Resende, 2745, Barreiro de Cima, Belo Horizonte - MG
CEP: 30620-470
E-mail: marcelobf@yahoo.com.br

Marcos de Bastos

Pós-doutor em Epidemiologia Clínica pela Universidade de Leiden (IPSEMG)
Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 225, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110
E-mail: mdbhemato@gmail.com

Matheus Miranda Bichara

Graduando de Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH) –
Vespasiano - Minas Gerais, Brasil
Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)
Endereço: R. São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG,
CEP: 33200-000
E-mail: matheus_miranda1997@yahoo.com.br

Rafaela Maria Pastore de Freitas

Graduanda de Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH) –
Vespasiano - Minas Gerais, Brasil

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)

Endereço: R. São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG,
CEP: 33200-000

E-mail: rafapastore96@gmail.com

Soraia Aparecida da Silva

Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto pela Universidade Federal de Minas
Gerais (UFMG) - Belo Horizonte - Minas Gerais, Brasil

Instituição: Hospital Municipal Odilon Behrens

Endereço: Rua Formiga, 50, São Cristóvão - Belo Horizonte, MG, CEP: 31210-780

E-mail: soraiaapsilva@yahoo.com.br

Talita Moreira Assad Acar

Graduanda de Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
(FASEH) – Vespasiano - Minas Gerais, Brasil

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)

Endereço: R. São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG,
CEP: 33200-000

E-mail: talita.acar@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A COVID-19 é uma doença infecciosa com mais de seis milhões de mortes no mundo. O estado inflamatório causado pela infecção provoca diversos efeitos secundários, aumentando o risco de tromboembolismo venoso (TEV). O diagnóstico de TEV é desafiador, fazendo-se necessário um modelo preditor para esses eventos, visando um diagnóstico precoce para os pacientes. **OBJETIVO:** Avaliar fatores de risco para TEV em portadores de COVID-19 internados na enfermaria de um hospital público de Belo Horizonte/MG. **METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo observacional, do tipo transversal. **RESULTADOS:** Foram analisados 458 prontuários no período entre 01/01/2021 e 09/04/2021. De toda a amostra, 6,3% (n=29) dos pacientes evoluíram com TEV e, por meio de regressão logística, foi possível inferir que o valor de PCR acima de 90 mg/dL e o aumento dos dias de internação elevam o risco de ter TEV. Além disso, o aumento em uma unidade do lactato e do dímero D aumentam em, respectivamente, 134% e 4,7% o risco de desenvolver TEV. Por fim, o dímero D se mostrou como um bom marcador para TEV, uma vez que apresentou, área abaixo da curva ROC de 0,933, IC 95% (0,892-0,973), valor-p <0,001, sensibilidade de 92,6%, especificidade de 80,2% e VPN de 99,4%, para um ponto de corte de 1,598mcg/mL. Além disso, o ponto de corte de maior especificidade (99,7%) foi de 97,984mcg/mL. **CONCLUSÃO:** Apesar dos marcadores encontrados (dímero D, lactato e PCR) apresentarem associação com a ocorrência de TEV, nenhum deles isoladamente é suficiente para prever o risco de TEV na população estudada. Embora essas associações estejam bem descritas pelo presente estudo, outras pesquisas são necessárias para validar a correlação entre os marcadores e a ocorrência de TEV nos pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, Tromboembolismo Venoso, hospital, fatores de risco.

ABSTRACT

INTRODUCTION: COVID-19 is an infectious disease with more than six million deaths worldwide. The inflammatory state caused by the infection causes several side effects,

increasing the risk of venous thromboembolism (VTE). The diagnosis of VTE is challenging, requiring a predictor model for these events, aiming at an early diagnosis for patients. **OBJECTIVE:** To assess risk factors for VTE in patients with COVID-19 admitted to the ward of a public hospital in Belo Horizonte/MG. **METHODOLOGY:** An observational, cross-sectional study was carried out. **RESULTS:** 458 medical records were analyzed in the period between 01/01/2021 and 04/09/2021. Of the entire sample, 6.3% (n=29) of the patients developed VTE and, through logistic regression, it was possible to infer that the CRP value above 90 mg/dL and the increase in hospitalization days increase the risk of having VTE. Furthermore, a one-unit increase in lactate and D-dimer increases the risk of developing VTE by 134% and 4.7%, respectively. Finally, D-dimer proved to be a good marker for VTE, since it presented an area under the ROC curve of 0.933, 95% CI (0.892-0.973), p-value <0.001, sensitivity of 92.6%, specificity of 80.2% and NPV of 99.4%, for a cut-off of 1.598mcg/mL. In addition, the cut-off point with the highest specificity (99.7%) was 97.984mcg/mL. **CONCLUSION:** Although the markers found (D-dimer, lactate and CRP) are associated with the occurrence of VTE, none of them alone is sufficient to predict the risk of VTE in the population studied. Although these associations are well described by the present study, further research is necessary. to validate the correlation between the markers and the occurrence of VTE in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, Venous Thromboembolism, hospital, risk factors.

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, identificada pela primeira vez na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019, é uma doença altamente infecciosa causada pelo Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), responsável por iniciar uma pandemia.¹ Desde então, cerca de 520.912.257 pessoas contraíram essa doença em todo o mundo, com mais de 6.272.408 mortes relatadas até maio de 2022.² No Brasil, o primeiro caso notificado foi em fevereiro de 2020 e até a presente data houve 30.741.811 de casos confirmados e 665.319 mortes por COVID-19.³

O SARS-CoV-2 pode causar uma forma atípica de pneumonia, comumente acompanhada de sintomas como febre, tosse, dor torácica, letargia, faringite, diarreia e outros. A maior parte das mortes está relacionada com a síndrome respiratória aguda grave, um evento imunológico caracterizado por uma resposta inflamatória exacerbada, com intensa liberação de citocinas.⁴ Além disso, pacientes com COVID-19 podem apresentar um estado de hipercoagulabilidade e, conseqüentemente, alta susceptibilidade para eventos tromboembólicos.⁵ Alguns fatores presentes em pacientes hospitalizados, como imobilização, ventilação mecânica e infecção, também podem contribuir para o desenvolvimento de tais eventos.¹ Por isso, é recomendado identificar os fatores de risco para guiar o tratamento e auxiliar a decisão de trombopprofilaxia em pacientes internados com COVID-19.⁵

O tromboembolismo venoso (TEV), consiste em trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), com incidência de 1 caso a cada 1.000 indivíduos da população geral, comumente secundário a outras condições clínicas. As manifestações do TEV incluem edema e dor nas extremidades inferiores, varizes superficiais, dor torácica intensa, hemoptise, pior pressão arterial de oxigênio (PaO₂) / fração inspirada de oxigênio (FiO₂) e comprometimento hemodinâmico.⁶ O diagnóstico dessa condição pode ser particularmente desafiador em pacientes com COVID-19, considerando que os sintomas de TEP se sobrepõem aos sintomas da doença de base e as manifestações leves podem passar despercebidos em um paciente que já sofre com dispneia.⁷

Durante a pandemia, diversos estudos mostraram uma relação causal direta entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a ocorrência de TEV. Porém, a prevalência, as características clínicas e os fatores de risco para TEV em pacientes hospitalizados com COVID-19 continua a ser debatido na literatura, de modo que ainda há uma lacuna na predição satisfatória deste risco neste grupo de pacientes.⁶

A incidência de TEV relacionado à COVID-19 varia de acordo com o estudo, as diferenças entre as populações estudadas, o cenário, os exames de triagem e a confirmação diagnóstica da complicação.⁸ Cerca de 6,1% dos pacientes admitidos nas enfermarias, independente da tromboprolifaxia, desenvolveram eventos tromboembólicos, sendo $\frac{2}{3}$ dos episódios venosos e $\frac{1}{3}$ arterial.⁹ Outro estudo, realizado na Itália, incluindo 388 pacientes, reportou uma incidência similar de 6,4%.¹⁰ Em contrapartida, de acordo com MIDDELDORP et al. (2020)⁷, 3,3% dos pacientes foram diagnosticados com TEV sintomático, apesar da profilaxia de trombose.

Portanto, é recomendado identificar fatores de risco para COVID-19 complicando com TEV para facilitar e aumentar as estratégias de profilaxia desses eventos e o manejo desses pacientes com risco elevado para TEV.⁵ Durante a realização do estudo foi observado uma carência de trabalhos com essa temática no cenário brasileiro, dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar as possíveis alterações clínicas e laboratoriais que possam ser utilizadas como preditores de eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 internados em leitos de enfermaria.

2 MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi realizado no Hospital Júlia Kubitschek (HJK), instituição da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG que operacionaliza o Sistema

Único de Saúde – SUS. O estudo é do tipo observacional, transversal, e avalia as variáveis relacionadas ao desfecho de TEV em pacientes internados em enfermaria com COVID-19 em um período específico.

Os critérios para inclusão dos pacientes no estudo foram: pacientes admitidos com COVID-19 e internados na enfermaria do HJK, com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos e que não são gestantes. Foram excluídos do estudo os prontuários de pacientes que foram para o CTI em menos de 48 horas de admissão e aqueles com dados faltantes.

Para o cálculo do poder do estudo, foram utilizados os dados do presente estudo para a variável dicotômica PCR. Dessa forma, o poder baseado em aproximação normal foi de 79,05%.

Foi utilizada a calculadora ‘Power for Cross-Sectional Studies’ disponível no endereço: <https://www.openepi.com/Power/PoweCross.htm>.

Os dados do trabalho foram obtidos dos prontuários eletrônicos dos pacientes selecionados no hospital e repassados para um formulário online preenchido pelos pesquisadores. A fim de evitar a ocorrência de vieses durante a coleta de dados foi realizado o treinamento e o alinhamento prévio entre os pesquisadores responsáveis pelo preenchimento do formulário. No presente projeto de pesquisa, foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), visto que os pesquisadores não tiveram contato direto com os pacientes.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, CEP/FASEH, em 20/10/2021; número da CAAE 51549221.4.0000.5101, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, CEP-FHEMIG, em 04/11/2021; número da CAAE 51549221.4.3002.5119.

O software SPSS versão 20.0 da IBM foi utilizado para a análise estatística. A análise estatística iniciou-se pela descrição dos dados. As variáveis quantitativas foram descritas pela mediana (Q1; Q3) devido a distribuição não normal que foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk. Q1 significa primeiro quartil (25% dos pacientes apresentam valor menor ou igual ao Q1 e 75% dos pacientes apresentam valor acima) e Q3 terceiro quartil (75% dos pacientes possuem valor abaixo ou igual a Q3 e 25% dos pacientes possuem valor acima). As variáveis categóricas foram descritas por meio das frequências absolutas e porcentagens.

Para avaliar a associação das variáveis do estudo com a ocorrência de eventos tromboembólicos foi usada a regressão logística. Primeiro foi feita análise univariada e as variáveis com valor de p menor ou igual a 0,2 foram candidatas ao modelo de regressão logística. Após obter as variáveis selecionadas à regressão logística, foram feitos seis modelos

multivariados e as variáveis que possuíam valor maior que 0,05 destes modelos foram retiradas até obter um modelo final somente com variáveis com valor de p menor ou igual a 0,05. Além disso, foram retiradas do modelo as variáveis que apresentavam intervalo de confiança elevado. A qualidade do modelo foi verificada pelo teste de Hosmer & Lemeshow.

Ademais, a fim de obter o valor do ponto de corte para o dímero D, foi realizada a curva ROC com base nos valores de sensibilidade e especificidade desse teste, fixando IC de 95% e valor-p <0,05. Ainda, visando o ponto de corte da curva ROC, os pacientes foram classificados como acima do ponto de corte e abaixo do ponto de corte. Após essa classificação, foi realizada tabulação cruzada com a variável TEV para avaliar VPP e VPN.

3 RESULTADOS

No período compreendido entre 01/01/2021 e 09/04/2021, foram colhidos 458 prontuários de pacientes internados por COVID-19 na enfermaria do HJK. Desses 458 pacientes, 53,1% (n=243) eram homens. A mediana da idade foi de 63 anos (Q1:52; Q3:72). Em relação aos dias de internação a mediana foi de 8 dias (Q1: 6; Q3:11). Nas tabelas a seguir é possível observar a descrição da população através de variáveis categóricas (Tabela 2) e variáveis quantitativas (Tabela 3).

Tabela 2 - Descrição da população através de variáveis categóricas

Determinantes / Marcadores	N(%)
Sexo	
Feminino	215(46,9)
Masculino	243(53,1)
Tabagismo	
Sim	129(28,2)
Não	329(71,8)
Uso de hormônios	
Sim	34(7,4)
Não	424(92,6)
Qual hormônio	
Anticoncepcional oral combinado	1(2,9)
Levotiroxina	33(97,1)
Trauma ou cirurgia recente	
Sim	5(1,1)
Não	453(98,9)
Imobilização	
Sim	20(4,4)
Não	438(95,6)
Edema de MMII	
Sim	22(5,0)
Não	420(95,0)
Suporte ventilatório	422(92,1)

Sim	36(7,9)
Não	
Qual suporte	
CN	321(76,1)
Máscara	101(23,9)
Qual momento suporte ventilatório	
1-5° dia de admissão	402(95,3)
6-10° dia de admissão	16(3,8)
11° dia de admissão em diante	4(0,9)
Oxigenação Admissão	
<85%	8(1,7)
85-89%	50(10,9)
90-94%	171(37,4)
95-100%	229(50,0)
Oxigenação Pior saturação	
<85%	50(10,9)
85-89%	124(27,1)
90-94%	235(51,3)
95-100%	49(10,7)
Uso O2 suplementar na pior saturação	
Sim	155(33,8)
Não	303(66,2)
Qual O2 suplementar	
CN	132(85,2)
Máscara	23(14,8)
Qual momento uso de O2 na pior saturação	
1-5° dia de admissão	133(85,8)
6-10° dia de admissão	17(11,0)
11° dia de admissão em diante	5(3,2)
Diabetes Mellitus	
Sim	115(25,1)
Não	343(74,9)
Hipertensão arterial sistêmica	
Sim	249(54,4)
Não	209(45,6)
Doenças cardiovasculares	
Sim	69(15,1)
Não	389(84,9)
Doença inflamatória aguda	
Sim	3(0,7)
Não	455(99,3)
Qual doença inflamatória aguda	
Artrite reumatoide	1(33,3)
Erisipela	1(33,3)
Gota	1(33,3)
Obesidade	
Sim	43(9,4)
Não	415(90,6)
Malignidade ou câncer	
Sim	12(2,6)
Não	446(97,4)
Hepatopatias	
Sim	1(0,2)
Não	457(99,8)

TEV prévio	
Sim	7(1,5)
Não	451(98,5)
Insuficiência renal	
Sim	10(2,2)
Não	448(97,8)
Trombofilia	
Sim	0(0,0)
Não	458(100,0)
Distúrbios reumatológicos em atividade	
Sim	1(0,2)
Não	457(99,8)
Paralisia de MMII	
Sim	5(1,1)
Não	453(98,9)
Pneumopatia crônica	
Sim	48(10,5)
Não	410(89,5)
Asma	
Sim	25(5,5)
Não	433(94,5)
DPOC	
Sim	25(5,5)
Não	433(94,5)
Valor Proteína C reativa	
<10	22(4,9)
10 a 90	310(69,5)
>90	114(25,6)
Valor Proteína C reativa	
≤90	332(74,4)
>90	114(25,6)
RX de tórax	
Realizado	206(45,0)
Não realizado	252(55,0)
Alteração RX tórax	
Sim	180(87,4)
Não	26(12,6)
TC de tórax	
Realizado	166(36,2)
Não realizado	292(63,8)
Alteração TC tórax	
Sim	158(95,2)
Não	8(4,8)
USG Doppler de MMII	
Realizado	3(0,7)
Não realizado	455(99,3)
Sinal sugestivo de TVP	
Sim	1(33,3)
Não	2(66,7)
Ângio-TC de tórax	
Realizado	87(19,0)
Não realizado	371(81,0)
Sinal sugestivo de TEP	29(33,3)

Sim	58(66,7)
Não	
Enoxaparina profilática (HBPM)	
Sim	420(91,7)
Não	38(8,3)
HNF profilática	
Sim	47(10,3)
Não	411(89,7)
Corticoterapia	
Sim	431(94,1)
Não	27(5,9)
Princípio ativo do corticoide	
Dexametasona	413(95,8)
Hidrocortisona	3(0,7)
Prednisona	15(3,5)
Tempo de uso de HBPM	
≤10	337(80,2)
>10	83(19,8)
Tempo de uso HNF	
≤10	43(91,5)
>10	4(8,5)
Tempo de uso de Corticoide	
≤10	387(90,0)
>10	43(10,0)
Ocorrência de TEV	
Sim	29(6,3)
Não	429(93,7)
Internação em CTI	
Sim	45(9,8)
Não	413(90,2)
Transferência para outro hospital	
Sim	10(2,2)
Não	448(97,8)
Óbito	
Sim	12(2,6)
Não	446(97,4)

Tabela 3 - Descrição da população através de variáveis quantitativas

Determinantes / Marcadores	N=458
Idade (mediana (Q1; Q3))	63,00 (52,00; 72,00)
Dias de internação (mediana (Q1; Q3))	8,00 (6,00; 11,00)
Dímero D admissão em ng/mL (mediana (Q1; Q3))	0,94 (0,56; 1,58)
LDH global (mediana (Q1; Q3))	335,00 (270,50; 434,50)
Ureia em mg/dL (mediana (Q1; Q3))	38,50(28,35; 51,58)
Creatinina em mg/dL (mediana (Q1; Q3))	0,80 (0,60; 1,00)
Hematócrito em % (mediana (Q1; Q3))	40,40 (37,28; 43,20)
Leucócitos em mm ³ (mediana (Q1; Q3))	7590,00 (5860,00; 9930,00)
Linfócitos em mm ³ (mediana (Q1; Q3))	1077,00 (732,50; 1491,00)
Neutrófilos segmentados em mm ³ (mediana (Q1; Q3))	5613,00 (4046,50; 7618,75)

Plaquetas em mm ³ (mediana (Q1; Q3))	236000,00 (184000,00; 306000,00)
Glicemia em mg/dL (mediana (Q1; Q3))	129,00 (105,00; 180,00)
Lactato/Ácido Láctico em mmol/L (mediana (Q1; Q3))	1,40 (1,10; 1,90)
AST/TGO em U/L (mediana (Q1; Q3))	48,80 (34,10; 69,50)
ALT/TGP em U/L (mediana (Q1; Q3))	39,00 (24,00; 70,00)
Dose diária HBPM em mg (mediana (Q1; Q3))	40,00 (40,00; 40,00)
Tempo de uso HBPM em dias (mediana (Q1; Q3))	7,00 (4,00; 10,00)
Dose diária HNF em UI (mediana (Q1; Q3))	15000,00(10000,00; 15000,00)
Tempo de uso HNF em dias (mediana (Q1; Q3))	3,00 (1,00; 7,00)
Dose diária Dexametasona em mg (mediana (Q1; Q3))	6,00 (6,00; 6,00)
Dose diária Hidrocortisona em mg (mediana (Q1; Q3))	300,00(100,00; -)
Dose diária Prednisona em mg (mediana (Q1; Q3))	20,00(20,00; 20,00)
Tempo de uso Corticoide em dias (mediana (Q1; Q3))	7,00 (5,00; 9,00)

As variáveis selecionadas para a regressão logística foram: tabagismo, histórico de HAS, histórico de TEV prévio, valor de PCR, uso de HBPM, idade, dias de internação, valor de dímero D na admissão, valor de linfócitos, valor de plaquetas e valor de lactato/ácido láctico.

Tabela 4 - Variáveis selecionadas para a regressão logística

Determinantes / Marcadores	TEV		OR	IC 95% OR	Valor-p
	Sim n=29	Não n=429			
Tabagismo	14(10,9)	115(89,1)	2,548	1,19; 5,44	0,016
Sim	15(4,6)	314(95,4)	1		
Não					
Hipertensão arterial sistêmica	20(8,0)	229(92,0)	1,941	0,86; 4,36	0,108
Sim	9(4,3)	200(95,7)	1		
Não					
TEV prévio	2(28,6)	5(71,4)	6,281	1,16; 33,88	0,033
Sim	27(6,0)	424(94,0)	1		
Não					
Valor Proteína C reativa					
<90	15(4,5)	317(95,5)	1	1,25; 5,91	0,011
>90	13(11,4)	101(88,6)	2,720		
Heparina profilática (HBPM)					
Sim	24(5,7)	396(94,3)	1	0,90;6,98	0,08
Não	5(13,2)	33(86,8)	2,500	1,00;1,06	0,059
Idade (mediana (Q1; Q3))	68,0 (55,5; 77,0)	63,0 (52,0; 71,0)	1,027	1,00; 1,06	0,059
Dias de internação (mediana (Q1; Q3))	12,0 (8,0; 17,0)	8,0 (6,0;11,0)	1,044	1,01; 1,08	0,018
Dímero D admissão em ng/mL (mediana (Q1; Q3))	6,6 (10,2; 3,8)	0,9 (0,5; 1,4)	1,054	1,02; 1,09	0,005
Linfócitos em mm ³ (mediana (Q1; Q3))	1206,0 (792,0;2016,5)	1072,0 (730,0;1477,5)	1	1,000;1,001	0,165
Plaquetas em mm ³ (mediana (Q1; Q3))	278000,0 (186000,0;372000,0)	232000,0 (184000,0;304000,0)	1	1,000; 1,000	0,036

Lactato/Ácido Láctico em mmol/L (mediana (Q1; Q3))	1,5(1,3; 2,1)	1,3(1,1; 1,9)	1,8	1,050; 3,084	0,033
---	---------------	---------------	-----	-----------------	-------

Entretanto, como a variável TEV prévio não se enquadrava nos critérios de seleção por apresentar IC elevado (1,16; 33,88), mesmo sendo candidata, não foi considerada no modelo de regressão logística. Sendo assim, o modelo final de regressão logística ficou com as variáveis: lactato/ácido láctico, PCR, dias de internação e dímero D.

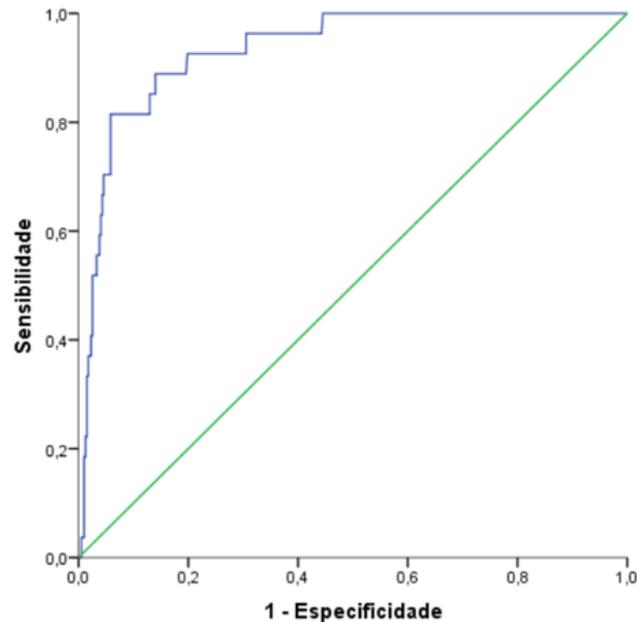
Tabela 5 – Modelo final de regressão logística

Determinantes / Marcadores	OR	IC 95% OR	Valor-p
Lactato/Ácido Láctico	2,340	1,270; 4,311	0,006
Valor Proteína C reativa ≤90	1		
>90	3,908	1,562; 9,774	0,004
Dias de internação	1,114	1,060; 1,170	<0,001
Dímero D	1,047	1,006; 1,090	0,024

Hosmer & Lemeshow: 0,647

Por fim, foi possível interpretar que aumentar em uma unidade do valor de lactato/ácido láctico aumenta em 134% a chance de vir a ter TEV, mantendo as demais variáveis constantes. Possuir valor de PCR acima de 90mg/dL aumenta em 3,908 a chance de vir a ter TEV, mantendo as demais variáveis constantes. Aumentar um dia de internação aumenta em 11,4% a chance de vir a ter TEV, mantendo as demais variáveis constantes, aumentar em uma unidade dímero D aumenta em 4,7% a chance de vir a ter TEV mantendo as demais variáveis constantes.

Figura 5 – Curva ROC: Dímero D com o desfecho TEV



De acordo com a Figura 5, a área debaixo da curva foi de 0,933, o intervalo de confiança de 95% foi de 0,892-0,973 e o valor-p foi $<0,001$. Sendo assim, o dímero D mostrou-se como um bom marcador para TEV e seu ponto de corte considerando maior acurácia (Sensibilidade: 92,6% e Especificidade: 80,2%) foi de 1,598 mcg/mL. Visando esse ponto de corte, foram obtidos os seguintes resultados após tabulação cruzada: VPN: 99,4% e VPP: 24,3%. Além disso, ao considerar o ponto de corte com a maior especificidade (99,7%), o valor foi de 97,984mcg/dL.

4 DISCUSSÃO

Nesse estudo foi encontrada uma taxa de TEV de 6,3% (n=29) nos pacientes com COVID-19 admitidos na enfermaria. Esse dado foi concordante com os estudos de DA SILVEIRA¹¹, MUÑOZ-RIVAS⁹ e LODIGIANI¹⁰ que apresentaram prevalências de 6,7%, 6,1% e 6,4% de TEV, respectivamente. A partir das análises multivariadas, foram identificadas 4 variáveis que apresentaram significância estatística na predição desse evento, sendo elas: lactato, valor de PCR, dias de internação e valor de Dímero D. O dímero D foi a principal variável em questão, conquanto, outras variáveis, como lactato/ácido láctico, valor de PCR acima de 90 mg/dL e dias de internação também mostraram boa correlação com o aumento de eventos tromboembólicos na população estudada.

Na avaliação diagnóstica de TEV, o dímero D é o principal biomarcador de fibrinólise¹², sendo valioso para indicar a ativação da cascata de coagulação e consequente formação de

trombos, presente em uma série de cenários clínicos. No presente estudo, foi possível observar que o aumento de uma unidade do dímero D aumentou em 4,7% a chance do paciente internado com COVID-19 desenvolver TEV, apresentando um OR para tal complicação de 1,047 (95% IC, 1,006-1,090). Ainda, através da curva ROC, foi encontrado um ponto de corte do dímero D de 1,598, com sensibilidade de 92,6% e especificidade de 80,2%, evidenciando uma associação entre os níveis desse marcador e a ocorrência de eventos tromboembólicos na COVID-19. Esse valor foi concordante com o estudo de SCHULMAN; HU; KONSTANTINIDES (2020)⁵, que apresentou um ponto de corte de dímero D de 1.500 ng/mL, com sensibilidade e especificidade semelhantes (85% e 88,5% respectivamente). Já o estudo de MOTAGANAHALLI et al. (2021)¹³, sugere um valor de dímero D ideal de 2.450 ng/mL de ponto de corte com especificidade de 59,5% e sensibilidade de 70,6%. Por fim, de acordo com o estudo de RIYAH I et al. (2021)¹⁴ para valores de dímero D acima de 5.000ng/mL, 9.000ng/mL e 12.000ng/mL, as especificidades foram de 81%, 90% e 95%, respectivamente. Com isso, é possível concluir que quanto maior o ponto de corte do dímero D, maior é a especificidade. Esse achado é concordante com o ponto de corte de 97,984ng/mL encontrado nessa pesquisa, uma vez que o nível elevado desse valor deve-se a uma especificidade de 99,7%. Um achado adicional da presente pesquisa, foi o valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do ponto de corte de 1,598ng/dL. O VPN foi de 99,4%, que vai ao encontro do estudo de ARTIFONI et al. (2020)¹⁵, realizado em 2020, em que o VPN de um nível basal de dímero D <1,0 µg/ml é de 90% para TEV e 98% para TEP. Já o VPP foi de 24,3%, que mesmo sendo diferente do valor encontrado por ARTIFONI et al. (2020)¹⁵, 44% para nível de dímero D ≥ 1,0 µg/ml, também é considerado baixo.

A elevada replicação do SARS-CoV-2 nas células infectadas consome grande quantidade de ATP e estimula a síntese de lactato por meio da glicólise anaeróbica, elevando os níveis séricos desse metabólito.¹⁶ Por sua vez, o aumento da lactatemia constitui um marcador de trombose venosa¹⁷, podendo representar um risco aumentado de eventos tromboembólicos no contexto da COVID-19. Tal relação pode ser comprovada pelos dados encontrados nessa pesquisa, na qual o aumento de uma unidade no valor de lactato/ácido láctico sérico corresponde ao aumento em 134% da chance de desenvolver TEV em vigência de infecção pelo coronavírus, mantendo as demais variáveis constantes.

A PCR é uma proteína sintetizada pelo fígado e seus níveis aumentam em resposta à inflamação. Como o SARS-COV-2 promove uma intensa resposta inflamatória com aumento de citocinas, quimiocinas e células de ativação, os níveis de PCR geralmente estão elevados. Ainda, decorrente da interação entre inflamação, ativação do complemento e sistema de

coagulação, é gerado um estado de hipercoagulabilidade favorecendo desfechos tromboembólicos.⁵ O presente estudo demonstrou que pacientes com COVID-19, que apresentaram valores de PCR acima de 90mg/dL à admissão, tiveram uma chance aumentada em 3,908 de ter TEV, mantendo as demais variáveis constantes. Tal dado é corroborado pela pesquisa de LI, J. et al (2021)⁶, que observou níveis significativamente maiores de PCR, à admissão, em pacientes que desenvolveram TEV quando comparados aos pacientes sem este desfecho.

Ainda, evidenciou-se que o aumento de um dia de internação eleva em 11,4% a chance dos pacientes com COVID-19 desenvolverem TEV, mantendo as demais variáveis constantes. Porém, tal aumento pode ocorrer não somente associado à infecção pelo SARS-COV-2, mas também a outros fatores intrínsecos à hospitalização, como a mobilidade reduzida > 3 dias, que é avaliada no escore de predição de PADUA¹⁸ ou a imobilização completa > 1 dia, que é avaliada no escore de predição de IMPROVE.¹⁹

Por fim, segundo o estudo de SCHULMAN; HU; KONSTANTINIDES (2020)⁵ a idade avançada, os valores de contagem linfocitária e o tabagismo foram importantes fatores de risco para TEV no COVID-19. Ainda, DA SILVEIRA et al. (2022)¹¹ corrobora com o dado de que tabagismo pode ser considerado como um fator de risco para TEV no COVID. Já LI, W. et al. (2021)²⁰ considera a HAS como outra variável relevante associada ao risco aumentado de tromboembolismo. Apesar dos autores supracitados apontarem idade avançada, valores de contagem linfocitária, tabagismo e HAS como fatores de risco para o desenvolvimento de TEV, na presente pesquisa, tais variáveis foram candidatas ao modelo multivariado, entretanto, não mostraram relevância estatística ($p < 0,05$) no que se relaciona ao risco aumentado de TEV.

5 LIMITAÇÕES

Durante a execução do presente trabalho, foram encontradas algumas limitações que dificultaram o processo da pesquisa e sua elaboração. Como o estudo é monocêntrico, torna-se necessário a replicação desse em outros centros de saúde para garantir sua validação externa e assim confirmar a correlação entre esses preditores e a ocorrência de TEV em pacientes com COVID-19.

Além disso, como o grupo desfecho positivo foi significativamente menor do que o grupo desfecho negativo, ocorreu um superajustamento realizado pelo modelo durante a regressão logística. Também, não foi alcançado o número de pacientes que desenvolveram TEV, conforme cálculo amostral. E, por fim, há possibilidade de viés de seleção, em virtude

dos prontuários terem sido coletados de forma consecutiva, ou seja, sem aleatorização da amostra.

6 CONCLUSÃO

Apesar dos marcadores encontrados (dímero D, lactato e PCR) apresentarem associação com a ocorrência de TEV, nenhum deles isoladamente é suficiente para predizer o risco de TEV na população estudada. Com isso, ressalta-se a necessidade de novos estudos com uma maior amostra de participantes, validação dos resultados em outros centros de saúde, encontrar mais variáveis significativas e gerar outros modelos semelhantes de predição de TEV em pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Yu Y, Lei B, Shu H, Zou X, Li R, Huang C, Qu Y, Shang Y, et al. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis in hospitalized COVID-19 patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020; 26 1076029620953217. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1076029620953217>
2. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
3. Brasil MS. Painel Coronavírus. 2022. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html
4. Greco S, Zenunaj G, Bonsi B, Bella A, Lopreiato M, Luciani F et al. SARS-CoV-2 and finding of vein thrombosis: can IMPROVE and IMPROVEDD scores predict COVID-19 outcomes?. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021; 25 (4) 2123-30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33660832/>
5. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thrombosis and haemostasis*. 2020; 120 (12) 1642-53. Disponível em: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2020_schulman_mtev_covid_19_revue_th.pdf
6. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021; 19 (4) 1038-48. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.15261>
7. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MC, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18 (8) 1995-2002. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14888>
8. Gutierrez JA, Samsky MD, Shulteis RD, Gu L, Swaminathan RV, Aday AW, et al. Venous thromboembolism among patients hospitalized with COVID-19 at Veterans Health Administration Hospitals. *American heart journal*. 2021; 237 1-4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870321000764>
9. Muñoz-Rivas N, Abad-Motos A, Mestre-Gómez B, Sierra-Hidalgo F, Cortina-Camarero C, Lorente-Ramos RM, et al. Systemic thrombosis in a large cohort of COVID-19 patients despite thromboprophylaxis: A retrospective study. *Thrombosis research*. 2021; 199 132-42. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384821000013>
10. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research*. 2020; 191 9-14. Disponível em: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30140-7/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30140-7/fulltext)
11. Da Silveira WC, Ramos LE, Silva RT, Paiva BB, Pereira PD, Schwarzbald AV, et al. Predictors of venous thromboembolism in COVID-19 patients: results of the COVID-19 Brazilian Registry. *Internal and Emergency Medicine*. 2022; 1-16. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9156830/pdf/11739_2022_Article_3002.pdf

12. Creel-Bulos C, Liu M, Auld SC, Gaddh M, Kempton CL, Sharifpour M, et al. Trends and diagnostic value of D-dimer levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Medicine*. 2020; 99 (46). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7668476/>
13. Motaganahalli RL, Kapoor R, Timsina LR, Gutwein AR, Ingram MD, Raman S, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with novel coronavirus disease-2019 infection and deep venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021; 9 (3) 605-14. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213333X20305515>
14. Riyahi S, Hectors SJ, Prince MR, Sweeney E, Lane EG, Honya RR, et al. Predictors of acute deep venous thrombosis in patients hospitalized for COVID-19. *Medicine*. 2021; 100 (38) 27216. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/09240/Predictors_of_acute_deep_venous_thrombosis_in.21.aspx
15. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raf F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020; 50 211-6. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11239-020-02146-z.pdf>
16. Li Z, Liu G, Wang L, Liang Y, Zhou Q, Wu F, et al. From the insight of glucose metabolism disorder: oxygen therapy and blood glucose monitoring are crucial for quarantined COVID-19 patients. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020; 197 110614. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298856/>
17. Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Lawinski J, Rysz-Górzynska M, Rysz J. Metabolomic Profile in Venous Thromboembolism (VTE). *Metabolites*. 2021; 11 (8) 495. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8400436/#B34-metabolites-11-00495>
18. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2010; 8 (11) 2450-7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>
19. Spyropoulos AC, Anderson FA, Gerald GF, Decousus H, Pini M, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011; 140 (3) 706-14. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369211604777>
20. Li W, Xu Z, Xiang H, Zhang C, Guo Y, Xiong J. Risk factors for systemic and venous thromboembolism, mortality and bleeding risks in 1125 patients with COVID-19: relationship with anticoagulation status. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13 (7) 9225. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8064159/>