

RESUMO DE ARTIGO



Variables Associated with Bleeding and Thrombotic Outcomes Among Patients Admitted to the Hospital with COVID-19 and Elevated D-dimer: Insights from the ACTION Randomized Clinical Trial

Variáveis Associadas aos Resultados de Sangramento e Trombóticos em Pacientes Internados no Hospital com COVID-19 e D-dímero Elevado: Perspectivas do Estudo Clínico Randomizado ACTION

Gilson Soares Feitosa-Filho^{1*}

¹Serviço de Cardiologia e Serviço de Clínica Médica do Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Gilson Soares Feitosa-Filho
gilsonfeitosafilho@yahoo.com.br

Received: September 20, 2024

Revised: November 18, 2024

Accepted: December 9, 2024

Published: December 31, 2024

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of author's initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The author had declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

O Hospital Santa Izabel – Santa Casa da Bahia – participou ativamente de alguns estudos envolvendo a temática da COVID-19 durante a temida pandemia. Um dos mais importantes foi o estudo ACTION,¹ publicado no Lancet, que mostrou que a anticoagulação terapêutica, principalmente com rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia, não melhorou os desfechos clínicos e resultou em um aumento do risco de sangramento maior ou clinicamente relevante, não maior em pacientes hospitalizados com COVID-19, e níveis elevados de D-dímero, em comparação com a anticoagulação profilática.

A anticoagulação terapêutica apresentou resultados divergentes em pacientes com COVID-19 em diferentes estudos. A seleção dos melhores pacientes para utilizar essa estratégia enfrenta o desafio de equilibrar riscos trombóticos e hemorrágicos. Nesta interessante subanálise do estudo ACTION, liderada pelo Dr. Pedro Barros² e com a participação do Hospital Santa Izabel, foram avaliadas as variáveis independentemente associadas a ambos os desfechos.

No estudo ACTION, um total de 615 pacientes hospitalizados com COVID-19 e níveis elevados de D-dímero foram randomizados para anticoagulação profilática (principalmente heparina subcutânea durante a hospitalização) ou para uma estratégia terapêutica que utilizava rivaroxabana

Artigo Original: Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Ramacciotti E, Damini LP, Bronhara B, Cavalcanti AB, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Machado FR, Ritt LE, Martins PA, Alexander JH, Avezum A, Berwanger O; Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Randomized clinical trial to evaluate a routine full anticoagulation Strategy in Patients with Coronavirus Infection (SARS-CoV2) admitted to hospital: Rationale and design of the ACTION (Anti-Coagulation cOroNavirus)-Coalition IV trial. Am Heart J. 2021 Aug; 238:1-11. doi: 10.1016/j.ahj.2021.04.005.

20 mg diários para pacientes estáveis ou enoxaparina 1 mg/kg duas vezes ao dia para pacientes instáveis, seguida de rivaroxabana 20 mg diários por 30 dias.

A análise deste subestudo avaliou características clínicas basais e exames laboratoriais, um a um, com regressões logísticas independentes para o composto de eventos hemorrágicos (sangramento maior e sangramento clinicamente relevante não maior) e eventos trombóticos (tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolismo sistêmico e eventos adversos graves em membros). Variáveis significativas ($p < 0,05$)

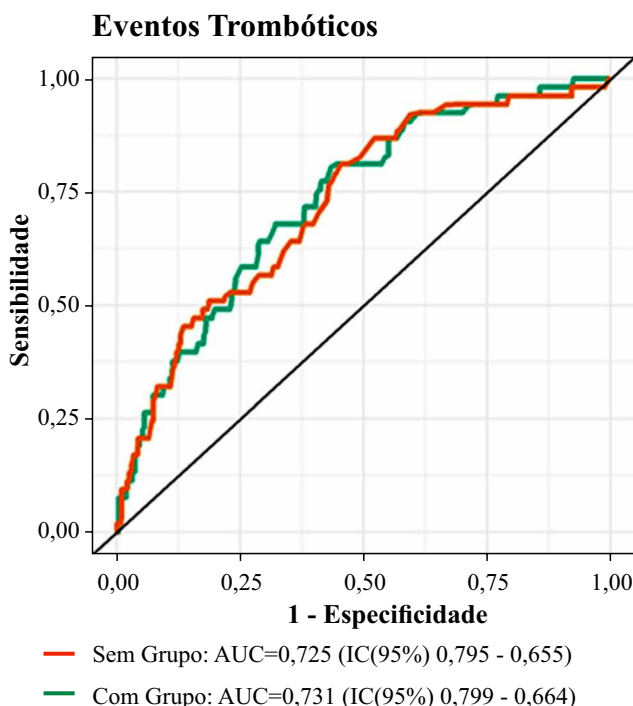
foram selecionadas para ajustar diversos modelos logísticos múltiplos. Os modelos finais foram escolhidos com base no critério de informação de Akaike, e a anticoagulação terapêutica foi incluída no modelo final com base nos resultados primários do estudo.

O modelo para eventos hemorrágicos apresentou uma acurácia com área sob a curva (AUC) de 0,635 (IC95% 0,531-0,739), enquanto o modelo para eventos trombóticos teve uma AUC de 0,725 (IC95% 0,655-0,795) (Figuras 1 e 2).

Houve um predomínio absoluto de sangramentos em órgãos não-críticos. A Tabela 1 apresenta a frequência e tipo de

Tabela 1. Tipo de sangramento e eventos trombóticos.

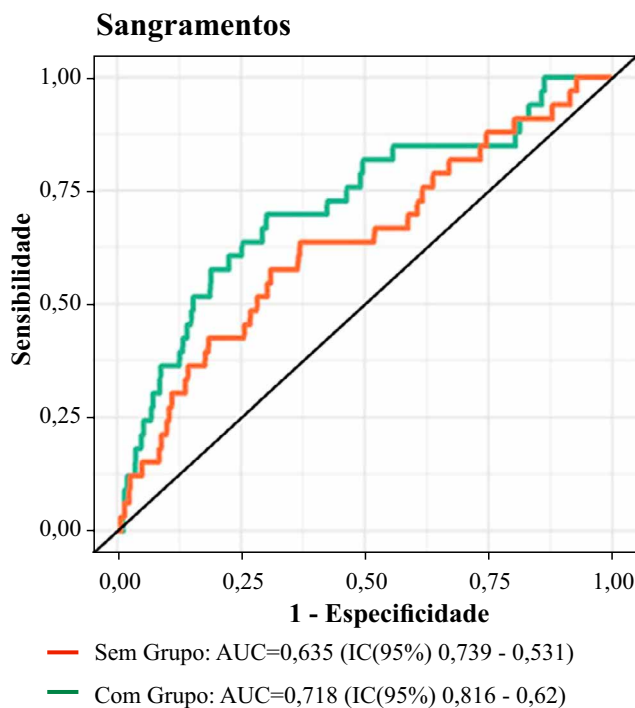
Sangramento maior ou clinicamente relevante	
Intracraniano	1/33 (3,0%)
Sem órgão crítico	32/33 (97,0%)
No hospital	
Intracraniano	1/27 (3,7%)
Sem órgão crítico	26/27 (96,3%)
Após a alta	
Sem órgão crítico	6/6 (100,0%)
Desfecho trombótico composto total	
No hospital	45/614 (7,3%)
Infarto do miocárdio, n/total [n(%)]	27/45 (60,0%)
Tromboembolismo venoso n/total [n(%)]	20/45 (44,4%)
Trombose de veias profundas n/total [n(%)]	6/45 (13,3%)
Embolia pulmonar n/total [n(%)]	15/45 (33,3%)
Derrame n/total [n(%)]	1/45 (2,2%)
Eventos maiores de membros n/total [n(%)]	1/45 (2,2%)
Após a alta	10/614 (1,6%)
Infarto do miocárdio, n/total [n(%)]	1/10 (10,0%)
Tromboembolismo venoso n/total [n(%)]	9/10 (90,0%)
Trombose de veias profundas n/total [n(%)]	4/10 (40,0%)
Embolia pulmonar n/total [n(%)]	5/10 (50,0%)

Figure 1. Acurácia para eventos hemorrágicos.

sangramento e evento trombótico ocorrido no estudo original.

Suporte respiratório não invasivo foi associado a eventos trombóticos, mas não a eventos hemorrágicos, enquanto ventilação invasiva foi associada a ambos os desfechos (Odds ratio de 7,03 [IC95% 1,95–25,18] para eventos trombóticos e 3,14 [IC95% 1,11–8,84] para eventos hemorrágicos). Além do suporte respiratório, o nível de creatinina (Odds ratio de 1,01 [IC95% 1,00–1,02] para cada 1,0 mg/dL) e histórico de doença coronariana (Odds ratio de 3,67 [IC95% 1,32–10,29]) também foram independentemente associados ao risco de eventos trombóticos. A inclusão da anticoagulação terapêutica no modelo aumentou o risco de sangramento (Odds ratio de 3,79 [IC95% 1,61–8,91]), mas não foi associada a uma menor taxa de eventos trombóticos (Tabelas 2 e 3).

Como esta foi uma análise post-hoc de um ensaio clínico, algumas variáveis relacionadas ao desfecho clínico podem não ter sido incluídas no modelo devido à ausência de coleta sistemática. No entanto, a análise atual reflete a

Figure 2. Acurácia para eventos trombóticos.

avaliação de variáveis comumente disponíveis na prática clínica.

Além disso, embora o ACTION tenha sido o primeiro ensaio clínico randomizado publicado a testar uma estratégia de anticoagulação em dose plena com heparina durante a hospitalização ou rivaroxabana, seguida de rivaroxabana em dose plena após a alta em pacientes com COVID-19, o tamanho moderado da amostra pode não ter permitido capturar outras variáveis relevantes no modelo. Como o ensaio não demonstrou benefício da estratégia de anticoagulação em dose plena, não podemos assumir definitivamente que, mesmo para os pacientes considerados de alto risco trombótico, essa estratégia deva ser implementada de forma rotineira.

A conclusão deste subestudo demonstrou que o suporte respiratório não invasivo, a doença coronariana e os níveis de creatinina podem ajudar a identificar pacientes com maior risco de complicações trombóticas, enquanto o uso de dose terapêutica de anticoagulantes orais diretos aumentou o risco de sangramento em pacientes hospitalizados devido à COVID-19. Os dados

Tabela 2. Modelo multivariado para eventos trombóticos (com e sem terapia anticoagulante).

Eventos Trombóticos	OR ¹	IC 95% ¹	p ¹	OR ²	IC 95% ²	p ²
Cateter ou máscara de oxigênio vs Sem oxigênio	3,29	[1,21;8,83]	0,01	3,32	[1,22;8,95]	0,01
VNI/CNAF vs Sem oxigênio	7,24	[2,15;24,17]	<0,01	7,32	[2,18;24,68]	<0,01
Intubação traqueal vs Sem oxigênio	7,03	[1,95;25,18]	<0,01	7,32	[2,03;26,57]	<0,01
Creatinina	1,01	[1,00;1,02]	<0,01	1,01	[1,00;1,02]	<0,01
Doença coronariana	3,67	[1,32;10,29]	0,01	3,63	[1,31;10,17]	0,01
Grupo - Anticoagulação terapêutica	-	-	-	0,68	[0,38;1,24]	0,209

1, Múltiplos modelos sem Grupo mostraram AUC 0,725; 2, Múltiplos modelos com Grupo mostraram AUC 0,731. VNI, ventilação não invasiva; CNAF, cânula nasal de alto fluxo.

Tabela 3. Modelos multivariados para sangramentos (com e sem terapia anticoagulante).

Eventos Trombóticos	OR ¹	IC 95% ¹	p ¹	OR ²	IC 95% ²	p ²
VNI ou CNAF vs Cateter ou máscara de oxigênio	2,31	[0,83;6,36]	0,10	2,31	[0,82;6,45]	0,11
Traqueal vs Cateter ou máscara de oxigênio	3,14	[1,11;8,84]	0,03	2,83	[0,98;8,10]	0,05
Idade (para cada ano)	1,02	[0,99;1,04]	0,13	1,02	[0,99;1,04]	0,12
Grupo - Anticoagulação terapêutica	-	-	-	3,79	[1,61;8,91]	<0,01

1, Múltiplos modelos sem Grupo mostraram AUC 0,635; 2, Múltiplos modelos com Grupo mostraram AUC 0,718. VNI, ventilação não invasiva; CNAF, cânula nasal de alto fluxo.

atuais podem auxiliar na seleção de pacientes com melhor equilíbrio entre risco e benefício para o uso de anticoagulação terapêutica na COVID-19.

Referências

1. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Ramacciotti E, Damini LP, Bronhara B, Cavalcanti AB, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Machado FR, Ritt LE, Martins PA, Alexander JH, Avezum A, Berwanger O; Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Randomized clinical trial to evaluate a routine full anticoagulation Strategy in Patients with Coronavirus Infection (SARS-CoV2) admitted to hospital: Rationale and design of the ACTION (AntiCoagulaTion cOroNavirus)-Coalition IV trial. Am Heart J. 2021 Aug; 238:1-11. doi: 10.1016/j.ahj.2021.04.005.
2. de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Chaud M, et al. Predictors of bleeding and thrombotic events among patients admitted to the hospital with COVID-19 and elevated D-dimer: insights from the ACTION randomized clinical trial. J Thromb Thrombolysis 2024 Aug;57(6):1031-1039. doi: 10.1007/s11239-024-02995-y.