



FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS - FEF
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS - FIFE
CURSO DE BIOMEDICINA

GIOVANNA CATALÃO GIOVANINI
LUANA FERNANDA BARROS DE SOUZA
SAMUEL MOSQUIN PEDROSO

USO DO DIMERO D NO PROGNOSTICO DO COVID-19

FERNANDÓPOLIS – SP
2021

GIOVANNA CATALÃO GIOVANINI
LUANA FERNANDA BARROS DE SOUZA
SAMUEL MOSQUIN PEDROSO

USO DO DIMERO D NO PROGNOSTICO DO COVID-19

Artigo apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. Jeferson Leandro de Paiva

FERNANDÓPOLIS - SP
2021

USO DO DIMERO D NO PROGNOSTICO DO COVID-19

Giovanna Catalão **GIOVANINI**¹; Luana Fernanda Barros de **SOUZA**¹; Samuel Mosquin **PEDROSO**¹;
Jeferson Leandro de **PAIVA**² - e-mail: luanafernanda.2012@hotmail.com

RESUMO: Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, foi descoberto um betacoronavírus, identificado como SARS-CoV-2, causador da patologia COVID-19. O surto da doença teve início na cidade de Wuhan, e em poucos meses se espalhou ao redor do mundo. Com taxa de mortalidade alta, essa doença assola a população mundial. Dessa forma, a utilização de exames laboratoriais tem sido de extrema importância para o diagnóstico e tratamento da COVID-19. O Dímero- D, importante marcador do processo de lesão da Covid-19, em níveis elevados, pode indicar o grau de severidade da doença, auxiliar na internação e tratamento dos pacientes, a fim de evitar possível severidade de caso clínico. A pesquisa exploratória, teve a finalidade de verificar a importância do marcador D-dímero, nos pacientes internados pela COVID-19, que se apresenta aumentado nos casos graves da doença. A dosagem do D-dímero é utilizada no auxílio de diagnóstico ou para afastar a hipótese de doenças ou quadros trombóticos, que é a produção de coágulo no sangue. É recomendada em situações que cursam com distúrbios da hemostasia, como na trombose venosa, tromboembolismo pulmonar, sepse, entre outros. Este marcador é empregado, nos portadores da COVID-19, pois em nível elevado, permite utilizar tratamento mais intensivo, aumentando o número de pacientes recuperados, conforme demonstra a pesquisa.

PALAVRAS-CHAVES: Dímero D; Prognóstico; Sarscov-2; Coagulopatia; COVID-19.

ABSTRACT: In December 2019, in the city of Wuhan, China, a betacoronavirus was discovered, identified as SARS-CoV-2, which causes the COVID-19 pathology. The outbreak of the disease started in the city of Wuhan, and within a few months it had spread around the world. With a high mortality rate, this disease affects the world population. Thus, the use of laboratory tests has been extremely important for the diagnosis and treatment of COVID-19. The D-Dimer, an important marker of the Covid-19 lesion process, at high levels, can indicate the degree of severity of the disease, aid in the hospitalization and treatment of patients, in order to avoid a possible severity of clinical case. The exploratory research aimed to verify the importance of the marker D-dimer in patients hospitalized for COVID-19, which is increased in severe cases of the disease. The dosage of D-dimer is used to help diagnose or rule out the hypothesis of thrombotic diseases or conditions, which is the production of blood clots. It is recommended in situations that occur with hemostasis disorders, such as in venous thrombosis, pulmonary thromboembolism, sepsis, among others. This marker is used, in carriers of COVID-19, because at a high level, it allows a more intensive treatment, increasing the number of recovered patients, as shown in the research.

KEYWORDS: D-Dimer; Prognosis; SARS-CoV-2; Coagulopathy; COVID-19.

¹ Discente do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis mantida pela Fundação Educacional de Fernandópolis, Fernandópolis-SP.

² Docente e orientador do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis mantida pela Fundação Educacional de Fernandópolis, Fernandópolis-SP.

Introdução

Em meados de dezembro de 2019, foi descoberto na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, um betacoronavírus identificado como SARS-CoV-2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), pertencente ao subgênero Sarbecovírus da família Coronaviridae e é o sétimo coronavírus conhecido a infectar seres humanos. A COVID-19 (sigla do inglês, *Coronavirus Disease 2019*), é a patologia resultante da infecção do novo vírus, é uma infecção respiratória aguda, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e pandêmica (BRASIL, 2021a).

A pandemia da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) tornou-se um dos grandes desafios do século XXI. No presente de 100 países e territórios nos cinco continentes. Seus impactos ainda são inestimáveis, mas afetam direta e/ou indiretamente a saúde e a economia da população mundial (BRITO, 2020).

Na presente data, esse número de 100 países foi elevado. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, em janeiro de 2021, apenas 15 países não registraram nenhum caso de Covid.

As doenças graves podem ocorrer em indivíduos saudáveis de qualquer idade, entretanto, ocorrem predominantemente em adultos com idade avançada ou comorbidades médicas subjacentes. As comorbidades que foram associadas a doenças graves e mortalidade incluem doença cardiovascular, Diabetes mellitus, hipertensão, doença pulmonar crônica, câncer, doença renal crônica (MCINTOSH, 2020).

De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2021b), a infecção pelo SARS-CoV-2 pode variar de casos assintomáticos e manifestações clínicas leves, até quadros moderados, graves e críticos, sendo necessária atenção especial aos sinais e sintomas que indicam piora do quadro clínico que exijam a hospitalização do paciente.

De forma geral, os casos podem ser classificados em caso assintomático (ausência de sintomas); caso leve (sintomas não específicos, como tosse, dor de garganta ou coriza, seguido ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia); caso moderado (podem incluir desde sinais leves da doença, como tosse persistente e febre persistente diária, até sinais de piora progressiva de outro sintoma relacionado à covid-19); caso grave (Síndrome Respiratória Aguda Grave); caso crítico (sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva) (BRASIL, 2021a).

De acordo com o Guia de vigilância epidemiológica do ministério da saúde, o SARS-CoV-2 pode ser transmitido da mesma forma que outros vírus respiratórios, por três modos: contato, gotículas ou por aerossol (BRASIL, 2021b, p. 7).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) atingiu cerca de 240 milhões de infectados em outubro de 2021.

Diante do cenário catastrófico econômico causado pela pandemia de COVID-19 muitas famílias foram atingidas e os filhos vivenciaram grande preocupação em relação a perda de emprego dos pais e o medo de indisponibilidade futura das necessidades básicas como comida e água (SAURABH K. 2020). Assim, a situação socioeconômica e perda financeira foi evidenciada na literatura como grande fator estressor no período da quarentena (SAURABH K 2020; LOADES MA. 2020).

Essa questão irá fortalecer ainda mais as desigualdades pré-existentes e os mais afetados serão os grupos já marginalizados. Ilustrando esse quadro, já é observado que crianças e adolescentes de famílias mais pobres vêm sofrendo evasão escolar para se envolver em trabalhos informais com intuito de gerar renda familiar (GHOSH,2020).

Objetivo Geral:

Avaliar a utilidade do Dímero D como marcador para estratificar a gravidade da infecção causada pelo Coronavírus, tanto em casos graves, como iniciais.

Objetivos Específicos:

- Demonstrar a importância do uso do dímero D no prognóstico do COVID;
- Avaliar a correlação entre alteração de dímero D de pacientes com COVID-19 positivo à necessidade de internação destes pacientes;
- Auxiliar em um prognóstico mais rápido da doença, e consequente tratamento

Metodologia:

A presente pesquisa é aplicada, tendo em vista que tem a finalidade de avaliar a utilidade do Dímero D como marcador para estratificar a gravidade da infecção causada pelo Coronavírus, tanto em casos graves, como iniciais, bem como todas as peculiaridades que permeiam o tema.

Para a elaboração da pesquisa utilizou-se artigos obtidos através de banco de dados no Scielo, Medscape, Google Acadêmico, repositórios de entidades públicas como Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde, entre o período 2017 a 2021.

Foram selecionados os materiais que atenderam ao tema proposto da pesquisa, incluindo estudos realizados em pacientes hospitalizados em decorrência da COVID-19, descartando os que não atendem o objetivo do trabalho, ou seja os que não traziam entre os dados a dosagem de D-Dímero.

Mortalidade por COVID-19 versus prognóstico precoce associado ao D-dímero

No mês de dezembro de 2019, foram relatados os primeiros casos provocados pela COVID-19, em Wuhan, província de Hubei, na China, doença viral provocada pelo SARS-CoV-2, cuja informação genética está contida em um RNA de fita simples, que necessita ser transcrito em um RNA mensageiro funcional para que o vírus se torne ativo (BONIFACIO et al., 2021).

Em 20 de março de 2020, foi declarada a transmissão comunitária da Doença pelo Coronavírus 2019 (covid-19) em todo o território nacional (BRASIL, 2021). No Brasil, o primeiro caso foi confirmado na cidade de São Paulo, em 26 de fevereiro de 2020, e a doença se espalhou por todo o país, atingindo mais de 177 mil casos notificados e 12 mil mortes relacionadas em 12 de maio de 2020. Em 26 de março de 2020, foi declarada transmissão comunitária em todo o território nacional (XAVIER et al., 2020).

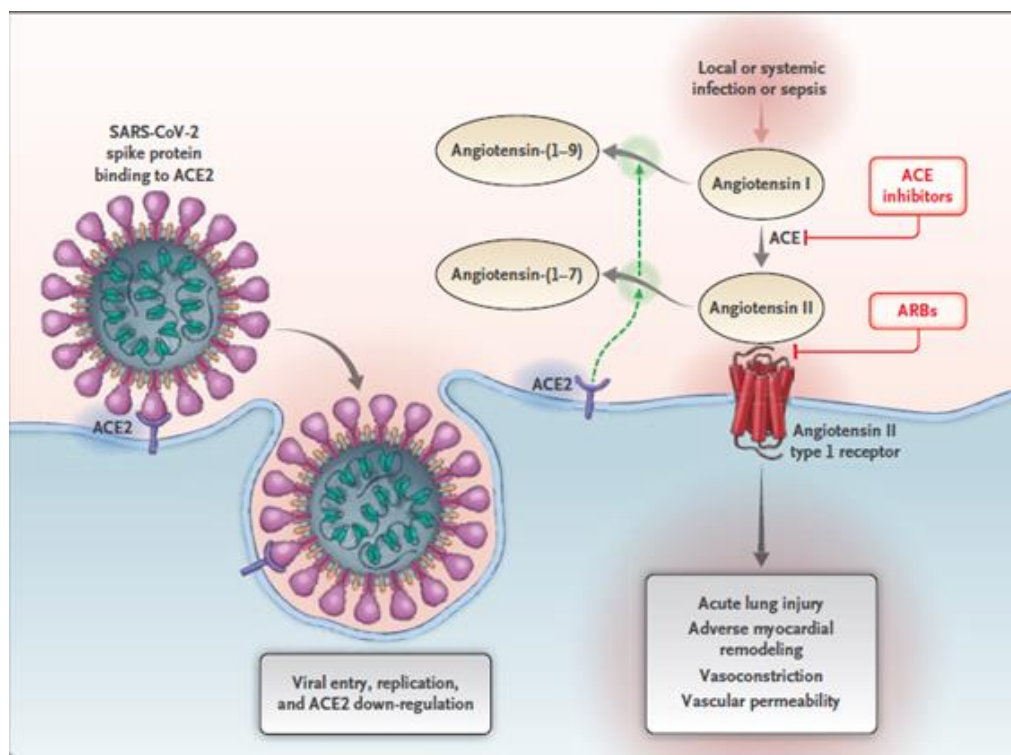
Os sintomas são mais evidentes em pacientes com testes moleculares positivos e com manifestações respiratórias e exames de imagem compatíveis com o diagnóstico de pneumonia. Os registros clínicos dos pacientes no início da infecção indicam que os sintomas mais comuns são febres, tosse, mialgia e fadiga, e podem ser acompanhados por secreção respiratória, dor de cabeça, hemoptise e diarreia (XAVIER et al., 2020).

Importante mencionar que o Coronavírus provoca uma infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global. O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus descoberto em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019. Pertence ao subgênero Sarbecovírus da família Coronaviridae e é o sétimo coronavírus conhecido a infectar seres humanos (BRASIL, 2021).

Essa família de vírus causa infecções respiratórias, os quais foram isolados pela primeira vez em 1937 e descritos como tal em 1965, em decorrência do seu perfil na microscopia parecendo uma coroa.

O vírus SARS-CoV-2 interage com os receptores das células por intermédio da glicoproteína S, e esses receptores são também o sítio de ligação da enzima conversora do angiotensinogênio II (ECA2). Assim, após ocorrer essa interação, acontece a endocitose do complexo receptor do vírus, visto que esse se encontra dentro da célula, sendo capaz de replicar-se e exercer a sua patogenia (BONIFACIO et al., 2021). Conforme explica a Figura 01:

Figura 1 Mecanismo de ação do SARS-CoV-2



Fonte: Meng J et al, 2020.

Segundo Tchachil (2020), o Coronavírus possui uma elevada taxa de mortalidade, e atingiu a população mundial, acarretando inúmeras consequências em todos os âmbitos. Portanto, a utilização de exames laboratoriais como método prognóstico é muito importante, pois pode acompanhar o possível desenvolvimento de complicações e a possibilidade de tratamento. Um dos principais sinais do processo de danos causado pela Covid-19 é o "D-dímero".

O diagnóstico definitivo do novo coronavírus é feito com a coleta de materiais respiratórios (aspiração de vias aéreas ou indução de escarro). O diagnóstico laboratorial para identificação do vírus é realizado por meio das técnicas de proteína C reativa em tempo real e sequenciamento parcial ou total do genoma viral. Orienta-se a coleta de aspirado de nasofaringe ou swabs combinado (nasal/oral) ou também amostra de secreção respiratória inferior (escarro ou lavado traqueal ou lavado broncoalveolar). Para confirmar a doença é necessário realizar exames de biologia molecular que detecte o RNA viral. Os casos graves devem ser encaminhados a um hospital de referência para isolamento e tratamento. Os casos leves devem ser acompanhados pela atenção primária em saúde e instituídas medidas de precaução domiciliar (BRASIL, 2020).

O vírus possui uma alta taxa de transmissão, sendo possível essa transmissão principalmente por três modos: contato, gotículas ou por aerossol. A epidemiologia do SARS-CoV-2 indica que a maioria das infecções se espalha por contato próximo (menos de 1 metro), principalmente por meio de gotículas respiratórias. Não há evidência de transmissão eficiente para pessoas em distâncias maiores ou que entram em um espaço horas depois que uma pessoa infectada esteve lá (BRASIL, 2021).

Embora a maioria das pessoas com covid-19 desenvolvam sintomas leves (40%) ou moderados (40%), aproximadamente 15% podem desenvolver sintomas graves que requerem suporte de oxigênio e, cerca de 5% podem apresentar a forma crítica da doença, com complicações como falência respiratória, sepse e choque séptico, tromboembolismo e/ou falência múltipla de órgãos, incluindo lesão hepática ou cardíaca aguda e requerem cuidados intensivos (BRASIL, 2021).

Assim, os quadros graves acarretados pelo coronavírus, quando devidamente diagnosticados, devem receber investigações iniciais para compreender a manifestação do vírus e da doença no organismo do paciente. Um destes exames é a dosagem de D-dímero, importante para investigar eventuais coagulações sanguíneas (HEMOS, 2021).

Isso porque os pacientes com sinais e sintomas como febre alta, taquipneia e dispneia, além de indicações clínicas da gravidade exigem maior atenção da equipe médica. Portanto, o uso de ferramentas de

triagem auxilia no diagnóstico e na administração precoces da condição do paciente na admissão hospitalar, favorecendo a melhoria dos resultados clínicos (XAVIER et al., 2020).

O D-Dímero são fragmentos de proteína resultantes do processo de coagulação. Quando há uma lesão ao corpo, ou vaso sanguíneo, um coágulo se forma no organismo. Ocorre a produção e deposição de fibrina para que ele seja formado. A fibrina forma uma malha para que as plaquetas se amontoem e deem início ao processo de coagulação. Quando a injúria ao tecido é curada, o coágulo é degradado. Esta quebra dá origem a fragmentos denominados produtos da degradação da fibrina, e o D-Dímero é um destes produtos (VADDE, 2020).

A opinião de especialistas, baseada em experiência clínica e análise de poucos estudos descritivos, destaca o papel do estado de hipercoagulabilidade na fisiopatologia da COVID-19, uma vez que o nível de dímero-D aumenta progressivamente com a exacerbação da infecção. A fase da doença em que ocorre o desenvolvimento de SDRA e a piora do padrão radiológico é marcada pela elevação expressiva de dímero-D, sendo possível observar nos casos mais graves injúria miocárdica e coagulação intravascular disseminada (CIVD) (NASCIMENTO et al., 2021).

Todos os mecanismos do sistema de coagulação devem ser estritamente regulados por meio de diversos mecanismos antitrombóticos; um desses mecanismos é a remoção do coágulo de fibrina pela fibrinólise. Nela, o ativador de plasminogênio tecidual leva à clivagem do plasminogênio em plasmina, que age removendo o coágulo de fibrina, o que leva à formação de produtos de degradação dela. O polímero de fibrina é formado por monômeros D e E que se intercalam; quando a plasmina age removendo esse polímero de fibrina na fibrinólise, ocorre a formação de produtos de degradação da fibrina, principalmente o dímero-D (FERREIRA et al., 2010).

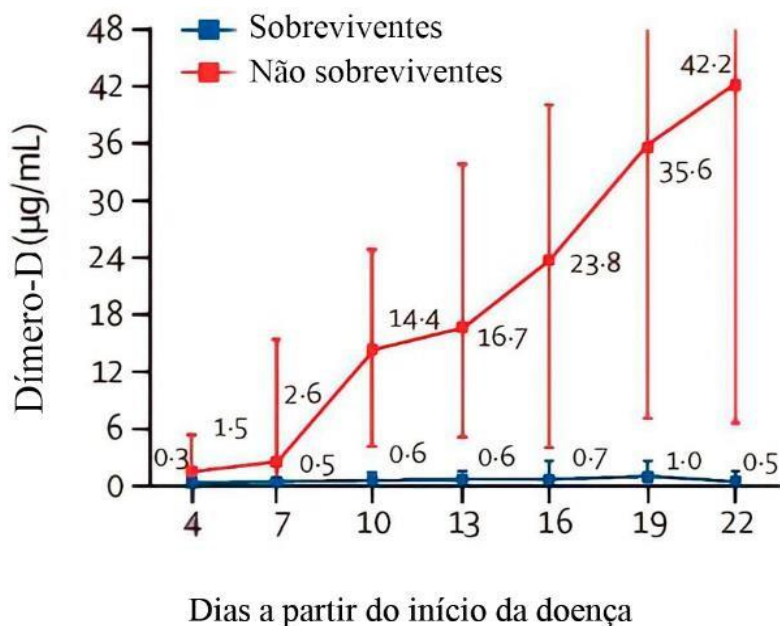
Dessa maneira, quando ocorre uma lesão endotelial, conseqüentemente ocorre a exposição do colágeno e da matriz endotelial. O colágeno, assim como a trombina e o ADP, é um forte estimulador plaquetário, as plaquetas, ao serem estimuladas, sofrem uma alteração conformacional, emitindo pseudópodes, fazendo com que migrem para a região da lesão endotelial (BONIFACIO et al., 2021).

A sua dosagem é utilizada como auxiliar no diagnóstico ou para afastar a hipótese de doenças ou quadros trombóticos, que é a produção de coágulo no sangue. É recomendada em situações que cursam com distúrbios da hemostasia, como na trombose venosa, tromboembolismo pulmonar, sepse, entre outros (HEMOS, 2021).

É um marcador de coagulação sanguínea que pode ser aumentado nos estágios iniciais da doença, quando os sintomas não são graves, e outros marcadores, como contagem de plaquetas, tempo de protrombina (PT) e tempo parcial de tromboplastina (PTT) permanecem inalterados (VADDE, 2020).

De acordo com pesquisa realizada por Zhou et al. (2020), em que buscaram analisar a concentração do Dímero-D em pacientes acometidos pela Covid-19, levando em conta o ponto do dia 22 e comparando os valores de concentração nos sobreviventes (0,5) e não sobreviventes (42,2), foi possível verificar um aumento significativo na concentração do dímero-D de 84,4 vezes maior para esse ponto do gráfico, que é o ponto com maior diferença apontado pelo estudo, conforme figura 02.

Figura 2 Concentração do Dímero-D em pacientes acometidos pela Covid-19



Fonte: Adaptado de Zhou F, Yu T, Du R. *et al.* 2020.

Assim, estudos constataram que os níveis de dímero-D na admissão eram maiores nos indivíduos que necessitavam de cuidados intensivos em comparação aos que não necessitavam (ZHAO; WEI, 2020).

Em estudo realizado por Zhang, Yan e Fan (2020), um dos achados laboratoriais mais comuns entre as pessoas que necessitam de hospitalização foi a elevação do dímero-D. Desse modo, o aumento em seus níveis indicou, em determinados estudos, um estado hipercoagulável nos indivíduos acometidos pela COVID-19

Um estudo retrospectivo realizado no hospital de Tongji (Wuhan, China) descreveu a ocorrência de menor taxa de mortalidade nos pacientes com COVID-19 grave que fizeram uso de anticoagulante, heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), e apresentavam escore SIC ≥ 4 e/ou dímero-D muito elevado (> 6 vezes o limite superior da normalidade) (TANG et al., 2020).

Os níveis plasmáticos de dímero D podem ser quantificados usando ELISA, ELFA ou ensaios de aglutinação de látex. ELISA e ELFA dependem do uso de 2 anticorpos monoclonais - um que captura o dímero D na amostra e um segundo anticorpo rotulado que é usado para marcar e quantificar o dímero D capturado. Os ensaios contemporâneos de aglutinação de látex usam técnicas imunoturbidométricas para detectar dímero D conjugado a grânulos de látex revestidos com anticorpos. Os ensaios de aglutinação de látex são populares porque podem ser realizados usando analisadores automatizados de coagulação. Portanto, os ensaios modernos fornecem uma quantificação rápida dos níveis de dímero-D no plasma (WEITZ, 2017).

O aumento de D-Dímero é principalmente relacionado como risco de Trombose venosa profunda (TVP) e Tromboembolismo pulmonar (TEP). Pode estar aumentado também em situações como coagulação intravascular disseminada, grandes traumas, e após grandes cirurgias (SZIGETI, 2019).

A taxa de TEP sem suspeita clínica antes do óbito ainda é muito elevada, podendo variar entre 67 e 91%, mesmo com toda melhoria que tem sido observada em termos de recursos diagnósticos e do avanço do conhecimento sobre a fisiopatologia e manejo da doença. Portanto, sabe-se que quando o diagnóstico não é estabelecido, a taxa de mortalidade devido ao TEP é alta, chegando a cerca de 30%, o que se deve ao fato da impossibilidade de tratamento (YOO et al., 2004).

Dessa maneira, a célere identificação dos indivíduos que apresentam alto risco é essencial para possibilitar o oferecimento da profilaxia e tratamento adequados, de maneira a reduzir a morbimortalidade atribuída a esta doença (LYRA et al., 2020).

Importante mencionar, nesse sentido, que pacientes com diagnóstico de COVID-19 apresentam maior risco de tromboembolismo venoso (TEV) principalmente aqueles que evoluem com quadro clínico grave. Nestes

pacientes, há lesão do endotélio vascular por ação direta do vírus e/ou pela ação de citocinas inflamatórias circulantes determinando a ativação da coagulação e, consequentemente, um estado importante de hipercoagulabilidade recentemente denominado de coagulopatias associada ao COVID-19. Diante disto, é recomendada a monitorização nestes pacientes de contagem plaquetária, níveis de D-Dímero, TP/TTPA e fibrinogênio (ASSOCIAÇÃO BENEFICENTE SÍRIA, 2020).

Assim, em pacientes com suspeita de tromboembolismo venoso (TEV) os níveis de D-dímero podem ser particularmente úteis para exclusão diagnóstica embora possam ser elevados na presença de outras causas de formação de fibrina (LYRA et al., 2020).

A hipercoagulabilidade na COVID-19 é caracterizada pelo aumento dos níveis de fibrinogênio e D-dímero, TP e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) prolongados, trombocitopenia leve ($100-150 \times 10^9 / L$), níveis elevados do fator VIII (FVIII) e fator Von Willebrand (VWF) (AMB, 2020).

A utilização de outros exames complementares como TAP/TPPA (investigação de coagulopatias), fibrinogênio (análise de coagulopatias de consumo, marcador de atividade inflamatória), PCR (marcador de atividade inflamatória), Troponina (identificação de injúria miocárdica) auxiliam no prognóstico, principalmente em casos mais graves (FAVALORO, 2020).

O D-dímero apresenta uma meia vida de aproximadamente 8 horas, sendo excretado por via urinária (MULLEN et al., 2002).

Dessa maneira, de acordo com documento elaborado pela Associação Beneficente Síria (2020), recomenda-se, para coleta de testes específicos e exames laboratoriais, que a coleta seja orientada pela avaliação clínica e demais protocolos institucionais. KIT laboratorial COVID deverá ser solicitado para casos moderados a graves e inclui: hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio iônico, magnésio, TGO, TGO, bilirrubinas totais e frações, proteína C reativa, troponina, DHL, TP/ TTPA, D-dímero. Para pacientes com sinais de sepse, disfunção orgânica, choque séptico e SRAG - deve ser coletado também o kit do protocolo sepse incluindo laboratorial completo + gasometria arterial + lactato arterial + hemoculturas.

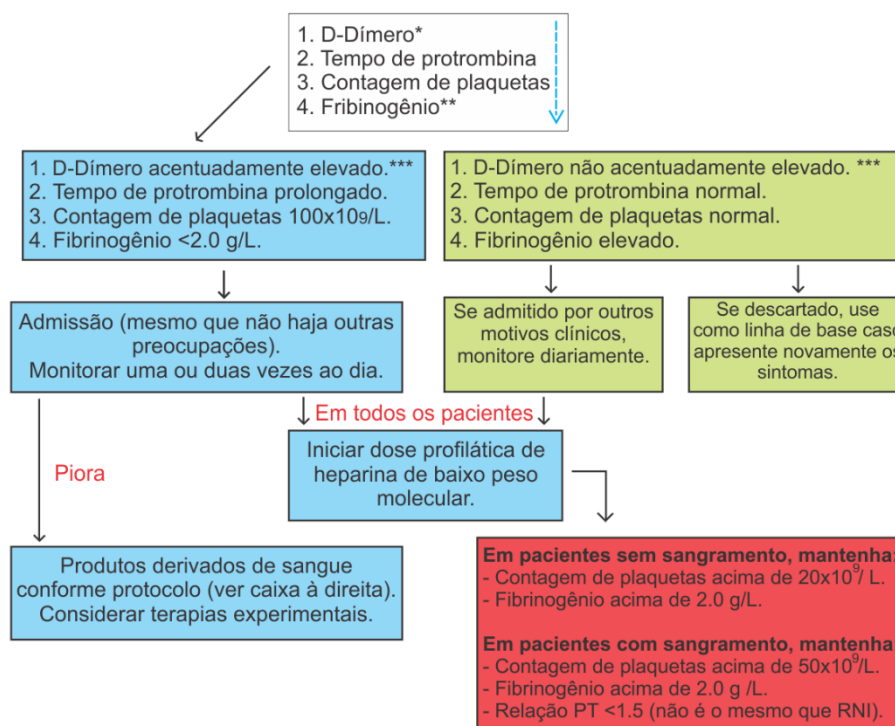
Zhang, Yan e Fan (2020) realizaram um estudo no qual um total de 343 pacientes elegíveis foram incluídos. O valor de corte ideal do dímero-D para prever mortalidade intra-hospitalar foi de $2,0 \mu g / ml$. Havia 67 pacientes com dímero D $\geq 2,0 \mu g / ml$ e 267 pacientes com dímero D $< 2,0 \mu g / ml$ na admissão. Pacientes com níveis de dímero D $\geq 2,0 \mu g / ml$ tiveram uma maior incidência de mortalidade quando comparados com aqueles com níveis de dímero D $< 2,0 \mu g / ml$.

O dímero-D na admissão maior que $2,0 \mu g / ml$ (aumento de quatro vezes) pode prever efetivamente a mortalidade hospitalar em pacientes com Covid-19, o que indica que o dímero-D pode ser um marcador precoce e útil para melhorar o tratamento de pacientes com Covid-19. (Registro de Ensaios Clínicos Chineses: ChiCTR2000031428) (ZHANG, 2020).

Ainda, em estudo feito por Hayiroglu, Cinar e Tekkesin (2020), ao comparar os sobreviventes com os não sobreviventes, o dímero-D mostrou-se em níveis maiores nos não sobreviventes, muitas vezes excedendo $3,0 \mu g / mL$, seis vezes o limite superior do normal.

É possível identificar um algoritmo para o manejo da coagulopatia no Covid-19 com base em marcadores laboratoriais simples, conforme sintetiza a figura 3.

Figura 3 Algoritmo para o manejo da coagulopatia no Covid-19



Fonte: CENTERLAB, 2020.

Aumento dos valores de D-dímero e outras variáveis clínicas, como níveis de oxigenação e parâmetros do ventilador, e possivelmente estudos de imagem, sempre que possível, devem ser avaliados em conjunto para a suspeita de eventos trombóticos, e a necessidade de anticoagulação. O intervalo de tempo mais adequado entre os testes é incerto e a realização dos testes deve ser baseada na indicação clínica, na disponibilidade dos ensaios e na capacidade e instalações laboratoriais locais (AMB, 2020).

Na infecção pelo SARS-CoV-2, o dímero-D eleva-se devido à fibrinólise sistêmica de coágulos formados na micro vasculatura pulmonar e eventuais trombos venosos de fonte intravascular, além da degradação da fibrina que é depositada no espaço aéreo alveolar em pessoas com estado grave de fonte extravascular. Deve-se levar em conta que os indivíduos, ao serem admitidos, podem apresentar comorbidades ou outras situações já citadas que contribuem para a elevação do dímero-D. Pode-se apontar alguns efeitos como resultantes desse aumento na COVID-19, como a ativação do sistema de coagulação por vias distintas, múltiplos estímulos de origens diferentes, ativação plaquetária, inibição das proteínas anticoagulantes endógenas (proteína S) e inibição do sistema fibrinolítico (BONIFACIO et al., 2021).

Em razão da contemporaneidade da doença e escassez de estudos, ainda não há na literatura mundial um consenso sobre as recomendações de anticoagulação nos casos de COVID-19 e, portanto, deve ser considerado à inclusão dos pacientes em protocolos de pesquisas específicos para esta medicação. As recomendações deste protocolo foram baseadas na prática clínica com estes pacientes, nos valores de D-Dímero e no Score de Coagulopatia Induzida por Sepse (SIC), conforme tabela abaixo, que avalia os seguintes parâmetros: contagem plaquetária, tempo de protrombina (TP/INR) e avaliação sequencial de falência de órgãos (SOFA) (ASSOCIAÇÃO BENEFICENTE SÍRIA, 2020).

Tabela 1 Escore para o diagnóstico de coagulopatia sepse-induzida

Categoria	Parâmetro	0 pontos	1 ponto	2 pontos
Tempo de protrombina	TP/INR	≤ 1,2	> 1,2	> 1,4
Coagulação	Contagem de plaquetas (x10 ⁹ /L)	≥ 150	< 150	< 100
SOFA total	SOFA 4 itens	0	1	≥ 2

Fonte: Associação Beneficente Síría, 2020.

Nota-se, assim, que a anticoagulação profilática por via subcutânea (SC) com HNF ou HBPM é recomendada para todos os pacientes internados com diagnóstico de COVID-19 com D-Dímero < 1.000 e/ou Score SIC < 4 de acordo com o clearance de creatinina (ClCr): • ClCr > 30ml/min: HBPM 40mg 1x ao dia OU HNF 5.000 UI de 8/8h; • ClCr < 30ml/min: HNF 5.000 UI de 12/12h (ASSOCIAÇÃO BENEFICENTE SÍRIA, 2020).

Quanto à dosagem, recomenda-se solicitar dosagem de d-dímeros à admissão e manter monitorização deste e de outros marcadores inflamatórios e de coagulação ao longo da internação, sobretudo se piora clínica ou laboratorial, e principalmente em pacientes após 7 dias de início dos sintomas com piora destes, ressaltando-se que a ausência de acesso à dosagem desses marcadores não deve impedir o uso da profilaxia ou da indicação de se investigar tromboembolismo venoso (CEARÁ, 2020).

Os níveis de D-dímero são particularmente altos em pacientes gravemente doentes, em UTI e entre os não-sobreviventes, o que sugere que o D-dímero é um marcador de prognóstico da COVID-19 e deve ser inicialmente solicitado para todos os pacientes hospitalizados. A associação entre o aumento do D-dímero e a COVID-19 grave pode ser explicada, em parte, pela interação acima mencionada entre resposta inflamatória e ativação da coagulação. Sob essa perspectiva, os níveis de D-dímero podem representar um indicador da gravidade da COVID-19 (AMB, 2020).

Assim, os níveis elevados na admissão podem ser utilizados para triagem, de forma que, quanto maior a elevação, maior será o cuidado necessário no manejo do infectado. O aumento de sua concentração, com o passar dos dias, está associado ao aumento da gravidade da doença e à maior chance de mortalidade, evidenciando o uso do dímero-D como um marcador eficaz, capaz de indicar a gravidade do indivíduo hospitalizado, a fim de realizar o acompanhamento de seu prognóstico (BONIFÁCIO et al., 2021).

Ao administrar o tratamento anticoagulante, deve-se prestar atenção adequada à hemorragia alveolar difusa (HAD), que é uma complicação com risco de vida após o uso de varfarina. Assim, a razão normalizada internacional (INR) deve ser usada para diagnóstico precoce e intervenção terapêutica rápida (LY, 2020).

Assim, é possível observar que os níveis de dímero-D acompanham a gravidade da doença, e níveis elevados na admissão ou o aumento deles ao longo dos dias podem ser associados ao aumento da mortalidade, evidenciando, assim, o grau de gravidade. A COVID-19 aumenta a ocorrência de inflamação e a possibilidade do desenvolvimento de trombose, e por isso, o dímero-D pode ser considerado um marcador precoce para que se aprimore, previamente, os cuidados com os indivíduos (BONIFÁCIO et al., 2021).

Conclusão

Pelo exposto, verificou-se que, embora a maioria das pessoas com covid-19 desenvolvam sintomas leves (40%) ou moderados (40%), aproximadamente 15% podem desenvolver sintomas graves que requerem suporte de oxigênio e, cerca de 5% podem apresentar a forma crítica da doença, com complicações como falência respiratória, sepse e choque séptico, tromboembolismo e/ou falência múltipla de órgãos, incluindo lesão hepática ou cardíaca aguda e requerem cuidados intensivos.

Alguns estudos avaliaram a associação de níveis elevados de D-Dímero com coagulopatias em pacientes com COVID-19. Identificar os níveis de D-dímero pode auxiliar na necessidade de internação, e tratamento com anticoagulantes a fim de evitar o tromboembolismo pulmonar.

Verificou-se, nesse sentido, que o D-dímero é um preditor da severidade dos sintomas causados pelo vírus da Covid-19, conferindo mau prognóstico com valores elevados. Os níveis de D-dímero na admissão são maiores nos indivíduos que necessitavam de cuidados intensivos (sintomas graves da doença). O aumento de D-

Dímero é principalmente relacionado como risco de Trombose venosa profunda (TVP) e Tromboembolismo pulmonar (TEP). Pode estar aumentado também em situações como coagulação intravascular disseminada, grandes traumas, e após grandes cirurgias.

Como evidenciado neste trabalho, indivíduos que manifestam o COVID-19 de forma grave, apresentam os valores de D-dímero com concentrações mais elevadas. A investigação desses níveis auxilia na triagem e no manejo do paciente.

É extremamente importante o acompanhamento periódico do paciente, pois a alta concentração de D-dímero, está associada à maior chance de mortalidade. O que evidencia o uso do dímero-D como um marcador eficaz, a fim de realizar o acompanhamento de seu prognóstico. Portanto, a sua dosagem é essencial pois possibilita a sobrevida do indivíduo.

Referências

AGUIAR, J. E. A. T. de *et al*, Dosagem de D-dímero e internação hospitalar em pacientes com diagnóstico de covid-19, **The Brazilian Journal of Infecte-os Diseases**, v. 25, p. 101169, 2021.

ASSOCIAÇÃO Beneficente Síria. Protocolo institucional de atendimento - **Paciente com suspeita ou confirmação de COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://www.hcor.com.br/area-medica/wp-content/uploads/sites/3/2020/11/protocolo_atendimento_coronavirus_v14.pdf>. Acesso em: 03 maio 2021.

ASSOCIAÇÃO Médica Brasileira (AMB). **Diretrizes sobre diagnóstico, prevenção e tratamento de complicações tromboembólicas na COVID-19**. 2021. Disponível em: <<https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/04/DIAGN%C3%93STICO-PREVEN%C3%87%C3%83O-E-TRATAMENTO-DE-COMPLICA%C3%87%C3%95ES-TROMBOEMB%C3%93LICAS-NA-COVID-19-FINAL-01.07.2020.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2021.

BONIFÁCIO et al. **Dímero-D**: um marcador na gravidade do Covid-19. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, v. 35, n. 2, p. 33-38, jun./ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico para o novo-coronavírus (2019-nCoV). 2020. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>>. Acesso em: 06 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – covid-19 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRUNO et al. **Dímero-D como importante marcador para estratificar a gravidade da infecção pelo novo coronavírus**: revisão sistemática da literatura. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2020, v. 42, p. 530-531.

CEARÁ. Governo do Estado do Ceará - **Recomendações sobre o uso de anticoagulantes em pacientes internados com suspeita ou infecção confirmada com SARS-CoV-2**. 2020. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/02/nota_tecnica_recomendacoes_anticoagulantes_covid_30_05_2020.pdf>. Acesso em: 04 set. 2021.

CENTERLAB. D-dímero e Covid-19. 2020. Disponível em: <https://www.centerlab.com/blog/Centernews_127/>. Acesso em: 13 nov. 2021.

COVID-19 | Ada. **Ada**. Disponível em: <<https://ada.com/pt/conditions/covid-19/>>. Acesso em: 1 May 021.

Dímero-D alto: o que significa? - Faz um Hilab, 2021. Disponível em: <<https://fazumhilab.com.br/dimero-d-alto-o-que-significa/>>. Acesso em: 26 maio 2021.

DOENÇA sobre a. **Ministerio da Saúde**, 2020. Disponível em <<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>>. Acesso em: 1 maio 2021.

FAVALORO, E. J.; LIPPI, G. Recommendations for Minimal Laboratory Testing Panels in Patients with COVID-19: Potential for Prognostic Monitoring. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 46, n. 03, p. 379–382, 2020.

FERREIRA C.N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações A cell-based model of coagulation and its implications. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 2010; 32(5): 416–421.

GHOSH, R.; DUBEY, M.J.; CHATTERJEE, S.; DUBEY, S. Impact of COVID -19 on children: special focus on the psychosocial aspect. **Minerva Pediatr**. v. 72, n 3, p. 226-235 2020.

HAYIROGLU MI, CINAR T, TEKESIN AI. Fibrinogen and Ddimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: Current literature review. **Revista da Associacao Medica Brasileira** 2020; 66(6): 842–848.

LYRA et al. Utilidade clínica de analisadores de ensaio D-Dímero Point-Of-Care para exclusão de tromboembolismo pulmonar em pacientes com COVID-19. **Health Sciences**, 2020.

LI Y, ZHAO K, WEI H, CHEN W, WANG W, JIA L, LIU Q, ZHANG J, SHAN T, PENG Z, LIU Y, YAN X. **Dynamic relation ship between D-dimer and COVID-19 severity**. *Br J Haematol*. 2020 Jul;190(1):e24-e27.

SZIGETI, Reka G. Medscape. D-Dimer. Disponível em :<<https://emedicine.medscape.com/article/2085111-overview#a4>>. Acesso em: 11 nov. 2021.

SAURABH, K.; Ranjan, S. Compliance and Psychological Impact of Quarantine in Children and Adolescents due to Covid-19 Pandemic. **Indian J Pediatr** v. 87, n 7. p. 532- 36, 2020.

TANG N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **J Thromb Haemost**, 2020.

THACHIL, J.; CUSHMAN, M.; SRIVASTAVA, A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. **Research and practice in thrombosis and haemostasis**, v. 4, n. 5, p. 731-736, 2020.

MULLEN et al. Troponin T and I are not reliable markers of cardiac transplant rejection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, v. 22, p. 233-237.

NASCIMENTO et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. **Arq. Bras. Cardiol.** 2020, v. 114, n. 5, p. 829-833.

XAVIER et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **J Bras Patol Med Lab.** 2020, v. 56, p. 1-9.

ZHANG L, YAN X, FAN Q, LIU H, LIU X, LIU Z, ZHANG Z. **D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19.** *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1324-1329.