



Esta obra está sob o direito de
Licença Creative Commons
Atribuição 4.0 Internacional.

A UTILIZAÇÃO DE DÍMERO-D NA AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2: uma Revisão da Literatura

Michelle Barbosa Dias¹

RESUMO

A análise laboratorial do dímero-D avalia fragmentos de proteínas resultantes do processo de coagulação. Assim, tal análise pode ser um bom recurso para gerar um prognóstico ou criar uma ideia de um possível quadro de coagulopatia. Como a doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), além de infecção respiratória potencialmente grave, tem sido caracterizada por um quadro de coagulopatia em inúmeros pacientes que evoluíram para óbito, vários estudos têm buscado avaliar o dímero-D no tocante à sua importância nestes casos. Frente ao exposto, o objetivo deste trabalho é discutir a utilização do Dímero-D na avaliação das coagulopatias frente a infecção por SARS-CoV-2. O presente estudo trata de uma revisão da Literatura, na qual foram utilizados mecanismos de busca na plataforma *Scielo* e *PubMed*, utilizando os descritores: “Covid-19” (SARS-CoV-2) AND “D-Dimer” AND “hypercoagulability”, buscando por artigos publicados no período de compreendido entre 2018 a 2024. Os pacientes não sobreviventes demonstraram níveis mais baixos de fibrinogênio e antitrombina durante o período final de sua hospitalização. Os estudos demonstram que os fatores de coagulação aumentaram a infecção por SARS-CoV-2 em tecidos pulmonares humanos e que o SARS-CoV-2 interagiu com plaquetas e megacariócitos por meio um mecanismo independente da ECA2. Devido ao fato de os pacientes mais graves apresentarem elevados níveis de dímero-D, esse exame se tornou imprescindível no monitoramento dos casos de Covid-19.

Palavras-chave: Covid-19. Dímero-D. Hipercoagulabilidade. SARS-CoV-2.

¹ E-mail: michellebd2@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

A doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), além de infecção respiratória potencialmente grave, tem sido caracterizada por um quadro de coagulopatia em inúmeros pacientes que evoluíram para óbito. É importante destacar que nos pacientes com pior prognóstico, os parâmetros convencionais de coagulação parecem estar significativamente alterados. Dentro desse contexto, a Literatura já está bem esclarecida quando a relação entre a hemostasia coagulativa e a inflamação, a ativação da cascata de coagulação frente às infecções virais, bem como o aumento da formação de trombos em condições de hipóxia (BOCCIA et al., 2019).

A infecção causada pelo SARS-CoV-2 pode gerar em alguns pacientes complicações que justificam a necessidade de internação para monitoramento do quadro. Uma destas complicações é a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que consiste na manifestação clínica mais grave ao causar hipoxemia, infiltrado pulmonar bilateral e desfechos variáveis que podem causar complacência pulmonar normal e baixo potencial de suficiência pulmonar (ZHANG et al., 2020).

Outra complicação grave é a reposta vista diante da “tempestade de citocinas”

devido à associação entre o processo inflamatório e a resposta imune à infecção. Nesse contexto, a grande produção de proteínas de fase aguda e a proliferação de células musculares lisas foram referidas laboratorialmente nos pacientes sintomáticos. Ademais, os processos relacionados à resposta inflamatória envolvem as plaquetas e os sistemas de coagulação e fibrinólise (BRANDÃO et al., 2020; BEECHING et al., 2020).

Diante desse quadro preocupante, a monitoração do estado de coagulação dos pacientes com Covid-19 se tornou um processo dinâmico e muitas vezes corriqueiro diante das perspectivas a partir do início de pandemia. Neste entrave, avaliam-se os indicadores de coagulação, principalmente por meio dos níveis de dímero-D, fibrinogênio, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada (CARVALHO et al., 2020).

Cabe salientar que, dentre estas, a dosagem de dímero-D se tornou amplamente utilizada desde início da a infecção de Covid-19, uma vez que o dímero-D pode ajudar no reconhecimento precoce de pacientes de maior risco (CARVALHO et al., 2020; LIMA et al., 2021). Nestas perspectivas, o objetivo deste estudo é discutir a utilização do Dímero-D na avaliação das coagulopatias frente à infecção por SARS-CoV-2, por meio de uma revisão da literatura.

REFERENCIAL TEÓRICO

A sensibilização das células de defesa gera importante liberação de mediadores pró-inflamatórios e a ocorrência de eventos de hipercoagulabilidade e isquemia estão associados à hipóxia vista nesses pacientes (ZHANG et al., 2020). Os eventos inflamatórios geram danos endoteliais e, assim, os mesmos mediadores da inflamação ativam fatores procoagulantes extrínsecos (fator XVII ativa fator X) e intrínsecos (ativação do fator XII). Os fenômenos de ativação dos fatores em cascata induzem a formação de protrombina convertida em trombina e fibrina, proteína fisiologicamente coagulante pelo plasminogênio (FRANCO, 2001; NASCIMENTO et al., 2020).

O exato mecanismo fisiopatológico do tromboembolismo induzido por coronavírus ainda precisa de maiores investigações, principalmente para gerar informações que possam abordar terapêuticamente de forma precoce este quadro. A prática de se avaliar o risco de trombose em pacientes com Covid-19 melhorou o manejo clínico em termos de terapia anticoagulante. Dentre tais, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi muito citada para pacientes que atenderam aos critérios de coagulopatia induzida por sepse ou com dímero-D em níveis mais elevados (BOCCIA et al., 2019).

O processo de análise do dímero-D avalia fragmentos da mesma proteína

resultantes do processo de coagulação. Assim, esta análise pode ser um bom recurso para gerar um prognóstico ou criar uma ideia de um possível quadro de coagulação. Ou seja, durante a admissão, pacientes com sinais de gravidade, taquipneia e dispneia exigem maior atenção da equipe médica. Neste segmento, entende-se que o uso de ferramentas de triagem auxilia no diagnóstico e na administração de cuidados precoces para melhorar a condição do paciente na admissão hospitalar, favorecendo a melhoria dos resultados clínicos (XAVIER et al., 2020).

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O presente estudo trata de uma revisão da literatura que buscou informações atualizadas sobre o tema proposto, diante da pergunta: Como os testes de dímero-D podem avaliar o potencial de hipercoagulação frente à infecção pelo SARS-CoV-2? Para tal, foram selecionados estudos com relevância significativa para objetivo de estudo e estivessem em consonância o título proposto.

Foram utilizados mecanismos de busca na plataforma *Scielo* e *PubMed*, utilizando os descritores: “Covid-19” (SARS-CoV-2) AND “D-dimer” AND “hypercoagulability”, buscando por artigos publicados no período de compreendido entre 2018 a 2024.

Dentre os critérios de inclusão, foram selecionados estudos com maior força na

pirâmide de evidência, estudos relacionados à saúde pública e que envolvessem seres humanos ou testes propostos para versão em células humanas. Os resultados encontrados nas bases de dados acima citadas foram sintetizados e apresentados na seção de resultados e discussões, na qual optou-se por realizar análise descritiva e sistematizada dos dados obtidos nos artigos.

Foram excluídos projetos em andamento, estudos com conflitos de interesse e estudos pilotos e estudos com cobaias (animais). Foram excluídas as duplicatas e documentos acadêmicos que apresentassem no resumo distanciamento do tema pesquisado. Aqueles artigos que não foram primariamente excluídos no momento da triagem através da leitura dos títulos e resumos foram avaliados, posteriormente, através da leitura completa para então estabelecer os que preenchem ou não os critérios de inclusão e exclusão.

Após a seleção e análise dos títulos e resumos, a intersecção dos resultados de cada um foi implementada com o intuito de oferecer maior rigor à Revisão integrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para compor os resultados foram selecionados 10 estudos, os quais mostraram uma grande quantidade de estudos que avaliaram o tema. Estudos retrospectivos e meta-análises sugeriram a importância da

avaliação do dímero-D em estudos realizados nos epicentros da pandemia. Os estudos selecionados, de forma geral, apresentavam amostras consideráveis e metodologias bem descritas.

Em dois estudos retrospectivos os autores avaliaram os níveis de dímero-D em pacientes com Covid-19 e conseguiram demonstrar uma relação importante com perfil clínico destes. Tang et al. (2020) traçaram o perfil de coagulação em 183 pacientes (inclusive pacientes que evoluíram para óbito) e destacaram que os não sobreviventes tinham níveis mais elevados de dímero-D, produtos da degradação de fibrina e tempo de protrombina e que apresentavam todos os critérios para coagulação disseminada.

Partindo da premissa que os pacientes afetados pela doença podem desenvolver coagulopatia clinicamente significativa com complicações tromboembólicas, incluindo acidente vascular cerebral isquêmico, Vaghi et al. (2020) **realizaram** um estudo de coorte retrospectivo de pacientes consecutivos com acidente vascular cerebral isquêmico em um importante sistema de saúde em Nova York. No estudo foram comparadas as características clínicas de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) com diagnóstico simultâneo de Covid-19 com pacientes com AVC sem Covid-19.

Para tal, dentre os 3.556 pacientes hospitalizados com diagnóstico de infecção

por Covid-19, 32 pacientes (0,9%) receberam diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico comprovado por exames de imagem. Os pacientes com Covid-19 apresentaram níveis de dímero-D mais elevados. Quando comparados com controles históricos, os pacientes positivos para Covid-19 eram mais propensos a serem homens mais jovens com troponina elevada e maior pontuação na Escala de AVC (VAGHI et al., 2020).

Embora houvesse uma baixa taxa de AVC isquêmico confirmado por imagem em pacientes hospitalizados com Covid-19, a maioria destes foram criptogênicos, possivelmente relacionados a uma hipercoagulabilidade adquirida com maior mortalidade.

Utilizando o dímero-D, Llitjos et al. (2021) avaliaram 26 pacientes em duas unidades de terapia intensiva em uso de anticoagulação quanto à presença de tromboembolismo venoso (TEV). O método de investigação foi a ultrassonografia desde a coxa até o tornozelo. Nesse estudo, a presença de trombose venosa profunda foi de 53,8%, com embolia pulmonar em 23% dos casos.

Em outro estudo, Zhou et al. (2020) buscaram analisar a concentração do dímero-D em pacientes positivos para covid-19, comparando os valores de concentração nos sobreviventes e não sobreviventes. Nesse estudo também foi possível perceber um

aumento significativo na concentração do dímero-D 84,4 vezes maior entre os grupos. Mais um estudo que ratifica a importância da avaliação do dímero-D em nesses pacientes.

Pela utilização de ensaios moleculares, Shen et al. (2021) caracterizaram a interação do SARS-CoV-2 com plaquetas e megacariócitos humanos. Evidências sugeriram que as plaquetas podem interagir diretamente com o SARS-CoV-2, além disso o vírus se mostrou capaz de interagir com os megacariócitos, apesar da eficiência limitada. A abundância do receptor ACE2 e de receptores alternativos para entrada do SARS-CoV-2 foi caracterizada em plaquetas de pacientes com Covid-19 e pessoas saudáveis, bem como em megacariócitos humanos com base em testes anteriores. Os resultados deste estudo sugeriram que o SARS-CoV-2 interagiu com plaquetas e megacariócitos por meio um mecanismo independente de ACE2. Ou seja, a doença pode regular a expressão de receptores alternativos associados à disfunção de coagulação da Covid-19.

Outro estudo, que também utilizou ensaios bioquímicos, mostrou que o fator Xa e a trombina também podem clivar diretamente a proteína *spike* do SARS-CoV-2, aumentando a infecção na fase de entrada viral. Outrossim, os fatores de coagulação aumentaram a infecção por SARS-CoV-2 em tecidos pulmonares humanos. Dessa forma, a anticoagulação é fundamental no tratamento

da Covid-19, uma vez que a intervenção precoce pode proporcionar benefícios ao suprimir a entrada do SARS-CoV-2 nas células. Nesses estudos, os autores propuseram um modelo de feedback positivo em que a hipercoagulação induzida pela infecção exacerba a infectividade do SARS-CoV-2 (KASTENHUBER et al., 2022).

Paralelamente, outro estudo estudou o fato pacientes com trombocitopenia imune apresentarem exacerbações após a vacinação. A trombocitopenia trombótica induzida por vacina (VITT) também foi relatada após vacinas adenovirais contra Covid-19. Estes relatos levaram a discussões sobre o potencial de coagulação das vacinas (SHAH et al., 2022).

No entanto, não há como relatar outros eventos adversos associados à vacina porque estes não foram documentados de forma consistente. Para evitar subestimar a incidência, um estudo avaliou tais casos, analisando apenas indivíduos totalmente vacinados como denominador. Em resumo, os dados desta coorte multicêntrica e do sistema de notificação de efeitos adversos de vacinas (VAERS) parecem ser tranquilizadores de que a vacinação contra a Covid-19 não aumenta o risco de púrpura trombocitopênica trombótica imune. Estudos prospectivos para confirmar esse achado são necessários (SHAH et al., 2022).

Uma importante meta-análise avaliou o valor preditivo do dímero-D para a gravidade, mortalidade e incidência de eventos de TEV em pacientes com Covid-19. A sensibilidade combinada do desempenho prognóstico do dímero-D para gravidade, mortalidade e TEV em Covid-19 foi de 77% (IC 95%: 73%-80%), 75% (IC 95%: 65%-82%) e 90% (IC 95%: 90%-90%), respectivamente, e a especificidade foi de 71%. Ou seja, a avaliação do dímero-D se faz importante, pois pôde prever casos graves e fatais de Covid-19 com precisão moderada (ZHAN et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos demonstraram que traçar o perfil de coagulação dos pacientes pode ser útil para o prognóstico, pois alguns parâmetros laboratoriais podem sugerir a ocorrência de coagulopatia associada à Covid-19. Outrossim, esses pacientes têm apresentado valores mais altos de dímero-D, produtos da degradação de fibrina e tempo de protrombina. Os pacientes não sobreviventes demonstraram níveis mais baixos de fibrinogênio e antitrombina durante o período final de sua hospitalização.

Além disso, os artigos demonstraram que os fatores de coagulação aumentaram a infecção por SARS-CoV-2 em tecidos pulmonares humanos e que o vírus interagiu com plaquetas e megacariócitos por meio um mecanismo independente da ECA2. Ou seja, o vírus regulou a expressão de receptores

alternativos associados à disfunção de coagulação da Covid-19. Avaliações precoces que incluem o dímero-D podem ser uteis para intervir de forma a impedir a anticoagulação e até inibir a infecção viral.

REFERÊNCIAS

BEECHING, N. J. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). **BMJ Best Practice**, 2020.

BOCCIA, M. et al. COVID-19 and coagulative axis: review of emerging aspects in a novel disease. **Monaldi Arch Chest Dis.**, v. 90, n. 2, 10.4081, 2020.

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.

CARVALHO, A. C. S. et al. Moduladores de coagulação alterados comprometem os pacientes infectados com COVID-19. **Brazilian Journal of health Review**, Curitiba, v. 3, n. 5, p. 11624-11644, set./out. 2020.

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Revista Medicina**, Ribeirão Preto, v.34, p.229-237, 2001.

KASTENHUBER, E. R. et al. Coagulation

factors directly cleave SARS-CoV-2 spike and enhance viral entry. **eLife**, v. 11, e77444, 2022.

LIMA, A. M. M. L. D-dímero e Covid-19. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 4, p.18073-18083, jul./aug. 2021.

LLITJOS, J. F. et al. Increased susceptibility to intensive care unit-acquired pneumonia in severe COVID-19 patients: a multicentre retrospective cohort study. **Annals of intensive care**, v. 11, n. 1, 20, 2021.

NASCIMENTO, J. P. H. et al. COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: Uma nova perspectiva terapêutica. **Arq Bras Cardiol.**, v.114, n.5, p.829-33, 2020.

SHAH, H. et al. SARS-CoV-2 vaccination and immune thrombotic thrombocytopenic purpura. **Blood**, v.139, n.16, p.2570-2573, 2022.

SHEN, S. et al. SARS-CoV-2 interacts with platelets and megakaryocytes via ACE2-independent mechanism. **J Hematol Oncol**, v. 14, n. 72, p.1-5, 2021.

TANG, N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 4, p. 844-847,

2020.

VAGHI, S. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. **Stroke**, v.51, n.7, p.2002-2011, 2020.

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

ZHANG, T. et al. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. **Zhonghua jie he he hu xi za zhi (Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases)**, v. 43, n. 6, p.496-502, 2020.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 28, n. 10229, p.1054-10622020, 2020.

ZHAN, H. et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. **Clin Appl Thromb Hemost.**, v.27, p.10760296211010976, 2021.