

Dímero-D e COVID-19: qual a relação?

Resumo

INTRODUÇÃO: Em dezembro de 2019, o vírus SARS-COV-2 foi identificado em Wuhan, China. Nomeada de COVID-19, a infecção se espalhou ampla e agressivamente. O quadro clínico varia desde assintomáticos até formas mais severas da doença. Achados como trombose e danos a órgãos extrapulmonares sem a presença do vírus nesses locais, prevê uma intensa resposta inflamatória com estado de hipercoagulabilidade. O Dímero-D, produto de degradação da fibrina, pode ser utilizado como marcador da taxa de formação e destruição de coágulos. No COVID-19, o aumento desse marcador é frequente e sua elevação associa-se a maior mortalidade. **OBJETIVO:** esclarecer dúvidas acerca de Dímero-D e COVID-19. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, utilizando 4 artigos publicados nas plataformas Scielo e Pubmed de 2020 a 2021. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O Dímero-D trata-se de um importante marcador sérico de hipercoagulabilidade, mostrando o estado pró-trombótico e predispondo disfunções como: tromboembolismo venoso periférico e embolia pulmonar. Nesse contexto, pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentam aumento da prevalência de tromboembolismo associado às taxas elevadas de Dímero-D. Alguns fatores como idade avançada e comorbidades corroboram para elevação. Ainda, sabe-se que valores elevados de Dímero-D e o seu grau estão diretamente relacionados com a gravidade da doença. Por fim, observou-se que o aumento do Dímero-D em quatro vezes do valor basal foi um importante preditor de mortalidade. Portanto, alterações de hipercoagulabilidade associa-se a um mau prognóstico do COVID-19, reforçando a necessidade de monitorização de Dímero-D. **CONCLUSÃO:** Valores elevados de Dímero-D têm maior associação com a mortalidade e pior prognóstico nos pacientes com COVID-19.

Palavras-chaves: COVID-19, coronavírus, Dímero -D, hipercoagulabilidade

Introdução

Em dezembro de 2019, um vírus responsável por ocasionar sintomas típicos de pneumonia foi identificado em Wuhan, China. Posteriormente, tal agente viral foi identificado como pertencente à família coronavírus, sendo então chamado de SARS-CoV-2. Nomeada de COVID-19, a infecção provocada pelo SARS-COV-2 se espalhou ampla e agressivamente, de maneira a ser caracterizada pela Organização Mundial da

Saúde (OMS), em março de 2020, como uma pandemia. Em humanos, a infecção causada pelo novo coronavírus tem alta mortalidade em populações idosas e portadoras de comorbidades como imunodepressão, diabetes, hipertensão arterial sistêmica e cardiopatias.

Aqueles infectados pela COVID-19 podem apresentar desde um quadro assintomático até uma forma mais severa da doença. Os pacientes que desenvolvem formas moderada e grave, apresentam manifestações decorrentes principalmente do acometimento do sistema respiratório, com clínica variando de uma síndrome gripal leve até mesmo a presença da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Tal forma grave da doença é evidenciada por uma resposta inflamatória imunológica exacerbada, observada pela presença de neutrófilos, linfócitos, monócitos e macrófagos.

Devido a achados como trombose e danos a órgãos extrapulmonares sem comprovadamente a presença do vírus nesses locais, estima-se que a COVID-19 envolva uma intensa resposta inflamatória, com estados de hipercoagulabilidade e isquemias, agravados pela presença da hipoxemia típica da doença. Assim, em pacientes com dano alveolar difuso, formação de membrana hialina e infiltrado inflamatório intersticial com trombose em microcirculação, foi evidenciado elevados níveis de citocinas pró inflamatórias (interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral e interferon-g) no sangue, condição essa chamada de “tempestade de citocinas” sendo uma das responsáveis por desfechos trágicos da doença.

O Dímero-D consiste em um produto de degradação da fibrina. Dessa maneira, pode ser utilizado como marcador de produção e degradação elevada dessa substância, demonstrando conseqüentemente a taxa de formação e destruição de coágulos. Assim, quando existem alterações no processo de coagulação, é provável que exista uma maior quantidade de Dímero-D circulante. No caso da COVID-19, o aumento desse marcador é frequente. Esse fato é motivado principalmente pela alta liberação de citocinas pró inflamatórias, que podem resultar em lesão endotelial com conseqüente aumento na geração de trombina e redução da fibrinólise endógena. Dessa forma, quando elevado, o Dímero-D tem sido associado a maiores taxas de mortalidade na COVID-19.

Com a exacerbação da infecção, causada pelo novo coronavírus, é notória a elevação progressiva dos níveis de Dímero-D na circulação. A fase grave da doença, na qual ocorre o desenvolvimento da SDRA e a piora do padrão radiológico, é marcada pela expressiva

elevação do Dímero-D, com a ocorrência de injúria miocárdica e coagulação intravascular disseminada em casos mais graves. Assim, observa-se um estado de hipercoagulabilidade na fisiopatologia da COVID-19, determinando um estado pró trombótico, denominado coagulopatia induzida pela sepse, com as citocinas pró inflamatórias assumindo um papel chave no processo.

Por fim, a pandemia provocada pelo SARS-COV-2 evocou manifestações clínicas e laboratoriais inusitadas de um quadro viral até o momento desconhecido. Dessa forma, manifestações clínicas associadas a determinadas alterações laboratoriais como a elevação de Dímero-D podem colaborar para o diagnóstico e manejo de quadros graves, como os eventos trombolíticos, ainda muito expressivos e investigados no contexto da COVID-19.

Material e métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando a ferramenta Google Scholar. A partir desta, foram feitas buscas nas bases de dados Scielo e Pubmed com os descritores: COVID-19, Dímero-D e hipercoagulabilidade. Assim foram encontrados artigos que abrangem o tema “A elevação de Dímero-D no paciente com COVID-19”, em inglês e português, com datas de publicação de 2020 a 2021. Por fim, os critérios de revisão utilizados nos artigos consultados foram aqueles que se adequaram ao tema e descritores propostos, com a posterior utilização de 4 artigos para confecção do estudo.

Resultados e discussão

Tabela – Características dos artigos selecionados e seus principais achados

Artigo	Local	Período de Estudo	Tamanho da Amostra	Principais Achados
<i>Incidence, diagnosis, treatment methods, and outcomes of clinically suspected venous</i>	Hospital Albert Einstein, São Paulo, Brazil	Entre março e julho de 2020	484	A prevalência de tromboembolismo em pacientes hospitalizados por COVID-19 foi de 2,7%. Houve um aumento

thromboembolic disease in patients with COVID-19 in a quaternary hospital in Brazil [1]

significativo no número de pacientes com D-dímero acima de 3.000 ng/mL no dia atribuído ao diagnóstico de tromboembolismo.

D- dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in Covid-19 [2]

Hospital Geral da Ásia (Wuhan, Ásia) 12 de janeiro de 2020 a 15 de março de 2020 343

O Dímero-D na admissão maior que 2,0µg/mL (aumento de 4X) poderia prever efetivamente a mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19.

Analysis of coagulation parameters in patients with COVID-19 in Shanghai, China [3]

Centro Clínico de Saúde Pública Xangai 20 de janeiro de 2020 a 24 de fevereiro de 2020 303

A disfunção da coagulação é comum em pacientes com COVID-19, especialmente fibrinogênio e elevação do Dímero-D, e o grau de elevação está relacionado à gravidade da doença.

<i>Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity [4]</i>	Hubei, China	Não informado	279	As alterações dinâmicas do nível de Dímero-D estão positivamente correlacionadas com o prognóstico de COVID-19.
---	--------------	---------------	-----	---

Os principais achados na revisão de literatura foram fisiopatologia da COVID-19 correlacionada com fatores de gravidade, mortalidade, letalidade, taxa de hospitalização, evolução e prognóstico da doença de base.

Nos artigos o Dímero-D trata-se de um importante marcador sérico de hipercoagulabilidade achado nos pacientes diagnosticados com COVID-19 independente da fase da doença, da gravidade e da necessidade de hospitalização. O exame é realizado em grande parte do mundo através de um simples exame laboratorial de sangue, mostrando o estado pró trombótico, predispondo disfunções como: tromboembolismo venoso periférico e embolia pulmonar.

Um estudo realizado no ano de 2021 em um hospital privado do Brasil, Cunha e colaboradores encontraram que pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentaram aumento da prevalência de tromboembolismo associado às taxas elevadas de Dímero-D (o sêxtuplo do valor basal). Também foi observado uma diminuição significativa nos valores de Dímero-D em pacientes que receberam alta hospitalar. Por outro lado, Zhang e colaboradores constataram que o aumento do Dímero-D em quatro vezes do valor basal foi um importante preditor de mortalidade na China, em um hospital localizado na cidade de origem do surto de Sars-CoV-2.

Além do tromboembolismo, da incidência de mortalidade, a elevação do Dímero-D e o grau de elevação estão diretamente relacionados com a gravidade da doença (Zou Ying, 2021), um achado que relaciona as alterações de hipercoagulabilidade com mau prognóstico da doença, reforçando a necessidade de monitorização das taxas de Dímero-D. Da mesma forma Zhang e colaboradores descrevem que a análise dos valores séricos Dímero-D na admissão dos pacientes em momento pré-hospitalização colaboram com o melhor acompanhamento clínico e desfecho do paciente com COVID-19.

Coagulopatia mostrou-se comum em pacientes criticamente enfermos. Li e colaboradores fizeram um acompanhamento prospectivo por um período de 10 dias com exames diários do Dímero-D, com início na admissão hospitalar, evidenciando que níveis mais altos de Dímero-D nesse momento estão relacionados a um pior prognóstico da doença de base. Fatores como idade avançada e comorbidades corroboram com a elevação do Dímero-D, que conforme a evolução positiva da doença, ocorreu a diminuição gradual do nível sérico de Dímero-D, enquanto, à medida que a doença piorava, os níveis aumentavam.

Com isso, os achados de Dímero-D são significativos para o estabelecimento do diagnóstico precoce e da intervenção hemodinâmica.

A ausência de estudos que acompanham os níveis séricos de Dímero-D a longo prazo ou em momento pós alta hospitalar, além de estudos retrospectivos que correlacionam as alterações de Dímero-D com outras doenças, relacionados a características epidemiológicas ou a fatores diferentes da internação hospitalar são pontos negativos do presente estudo. Faz-se necessário a realização de um estudo misto realizado em dois momentos, possivelmente com grupo controle ou multicêntrico para melhor correlação do Dímero-D em uma amostra heterogênea.

Conclusão

É notório e evidente que os níveis de Dímero-D, produto de degradação da fibrina, têm relação com o prognóstico dos pacientes com COVID-19. Portanto, diante do exposto nessa revisão bibliográfica, conclui-se pelos principais achados dos artigos utilizados que valores elevados de Dímero-D têm maior associação com a mortalidade e pior prognóstico nos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Referências Bibliográficas

1. Cunha, Marcela Juliano Silva, et al. “Incidência, diagnóstico, métodos de tratamento e desfechos da suspeita clínica de doença tromboembólica venosa em pacientes com COVID-19 em um hospital quaternário no Brasil”. *Jornal Vascular Brasileiro*, vol. 20, 2021, pág. e20200203. DOI.org (Crossref), doi: 10.1590 / 1677-5449.200203.
2. Zhang, Litao, et al. “D-Dimer Levels on Admission to Predict in-Hospital Mortality in Patients with Covid-19”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 18, no 6, 2020, p. 1324–29. Wiley Online Library, doi:10.1111/jth.14859.

3. Zou, Ying, et al. "Analysis of Coagulation Parameters in Patients with COVID-19 in Shanghai, China". *Bioscience Trends*, vol. 14, no 4, setembro de 2020, p. 285–89. PubMed, doi:10.5582/bst.2020.03086.
4. Li, Yong, et al. "Dynamic Relationship between D-Dimer and COVID-19 Severity". *British Journal of Haematology*, vol. 190, no 1, 2020, p. e24–27. Wiley Online Library, doi:10.1111/bjh.16811.