

A CORRELAÇÃO LABORATORIAL ENTRE O BIOMARCADOR D-DÍMERO E O TROMBOEMBOLISMO VENOSO NA COVID-19

THE LABORATORY CORRELATION BETWEEN D-DIMER BIOMARKER AND VENOUS THROMBOEMBOLISM IN COVID-19

Daniella da Cunha Pascoal¹; Larissa Girão de Oliveira Castelo Branco¹; Mariana Ribeiro dos Reis²

RESUMO

Introdução: A COVID-19 (coronavírus 19) é uma doença originária do vírus SARS-CoV-2 (síndrome do coronavírus 2) que causa sintomas como: febre, tosse, falta de ar e na forma mais grave a síndrome do desconforto agudo (SDRA). O estágio mais grave da COVID-19 pode provocar distúrbios que têm correlação com os fatores de riscos das comorbidades apresentadas pelos pacientes. Pacientes hospitalizados podem ser acometidos pela presença de coagulopatias, sendo necessário acompanhamento com exames laboratoriais, dentre os exames solicitados, estão a avaliação de biomarcadores da coagulação como: D-Dímero (DD), TTPa (Tempo de Tromboplastina Parcial ativada) e dosagem do fibrinogênio. **Objetivo:** Descrever a importância da análise do biomarcador DD e os fatores causais do quadro de TEV associado ao estágio crítico da COVID-19. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa, realizada nas bases de dados PubMed e SciELO com os seguintes descritores: D-Dímero, Tromboembolismo Venoso, COVID-19 e Coagulopatias. **Resultados:** O estágio grave da COVID-19 pode ocasionar distúrbios na coagulação por meio de respostas pro-inflamatórias e assim elevar os níveis de DD principalmente em pacientes com fatores de risco preexistentes, podendo causar quadro de TEV. **Conclusão:** A análise do biomarcador DD pode destacar a importância da identificação das alterações dos níveis do biomarcador e os fatores que estão relacionados a coagulopatias, contribuindo na diminuição dos índices de casos de TEV ligados ao COVID-19.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; diagnóstico; produto de degradação da fibrina; coagulopatia.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 (coronavirus 19) is a disease originating from the SARS-CoV-2 virus (coronavirus 2 syndrome) that causes symptoms such as: fever, cough, shortness of breath and in the most severe form the acute distress syndrome (ARDS). The most severe stage of COVID-19 can cause disorders that correlate with the risk factors of the comorbidities presented by the patients. Hospitalized patients may be affected by the presence of coagulopathies, requiring follow-up with laboratory tests, among which are the evaluation of coagulation biomarkers such as D-dimer (DD), activated partial thromboplastin time (aPTT) and fibrinogen dosage. **Objective:** Describe the importance of analyzing the DD biomarker and the causal factors of the VTE condition associate with the critical stage of COVID-19. **Methodology:** Integrative literature, review conducted in PubMed and SciELO databases with the following descriptors: D-Dimer, Venous Thromboembolism, COVID-19, and Coagulopathies. **Results:** The severe stage of COVID-19 can cause coagulation disturbances through pro-inflammatory responses and thus elevate DD levels mainly in patients with preexisting risk factors and may cause VTE. **Conclusion:** The analysis of the DD biomarker can highlight the importance of identifying changes in biomarker levels and factors that are related to coagulopathies, contributing to the decrease in the rates of VTE cases linked to COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2; diagnosis; fibrin degradation product; coagulopathy.

¹ Graduandas pela Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF), Feira de Santana, Bahia – Brazil.

² Docente da Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF), Feira de Santana, Bahia – Brazil.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) obteve conhecimento de um novo vírus de informações desconhecidas, originário do mercado de frutos do mar da cidade de Wuhan, localizado na China. O vírus propagou-se promovendo um surto global proveniente da rápida disseminação a qual se apresentou, sendo declarado pela OMS como pandemia, vindo atingir diversos países do mundo no decorrer dos meses subsequentes¹.

O vírus foi identificado como SARS-CoV-2 (Síndrome do Coronavírus 2) e popularizou-se como doença do Coronavírus 2019 (COVID-19). Os principais sintomas pelos quais a doença foi caracterizada são: a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), tosse, febre, fadiga e em casos críticos a inconsciência².

A prevalência dos distúrbios apresentados na COVID-19 nos casos mais graves, tem correlação com fatores de risco das comorbidades já apresentadas pelos pacientes, dentre elas estão a diabetes, hipertensão, cardiopatias, idade avançada, histórico familiar de tromboembolismo venoso (TEV), assim como, as predisposições genéticas em pacientes jovens e crianças sem comorbidades. O TEV, é denominado como uma disfunção sanguínea que atinge parte da coagulação do indivíduo, tornando-a irregular e implicando em anormalidades nas paredes dos vasos sanguíneos^{3,4}.

Na COVID-19 as coagulopatias acometem os pacientes hospitalizados, sendo necessário adotar alguns protocolos na rotina laboratorial. Dentre os exames solicitados para acompanhamento da evolução do quadro em que o paciente se encontra, estão a avaliação do D-Dímero (DD), tromboplastina parcial ativada (TTPa), contagem das plaquetas, dosagem do fibrinogênio. Desta forma, quando ocorre alterações nos parâmetros já pré-estabelecidos a repetição dos exames é solicitada para que seja feita uma nova avaliação⁵.

As coagulopatias manifestadas nos pacientes em estado grave da COVID-19, aumentam os níveis do biomarcador DD, sendo considerado um dos parâmetros de avaliação para diagnosticar ou descartar as

suspeitas de TEV na COVID-19 no início da pandemia, desta forma, os estudos a cerca deste biomarcador demonstram que o DD exerce um papel importante na análise da coagulação e destruição do coágulo de fibrina circulantes no sangue⁶.

Em síntese, a presente revisão de literatura integrativa, tem como objetivo descrever a importância da análise do biomarcador DD e os fatores causais do quadro de TEV associado ao estágio crítico da COVID-19.

MÉTODOS

Este estudo foi realizado por intermédio de revisão de literatura integrativa, com abordagem quali-quantitativa, através de uma revisão sistematizada nas bases de dados: SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine), com o auxílio dos descritores pertencentes ao MeSH (Medical Subject Headings): D-Dímero, Tromboembolismo Venoso, COVID-19, Coagulopatias, e dos operadores booleanos AND e OR, gerando um resultado de 115 artigos que se encaixavam no recorte temporal e critérios de inclusão e exclusão. Portanto, os artigos selecionados foram os pertencentes ao ano de 2020, início da pandemia declarada pela OMS, até abril do ano de 2022 e que apresentavam um dos descritores.

Utilizou-se como critério de inclusão: artigos escritos em inglês e espanhol, com arquivo completo disponível nas bases de dados eletrônicos, publicados em banco de dados internacionais, nos anos de 2020 a abril do decorrente ano de 2022, sendo selecionados aqueles que estavam relacionados com o tema proposto. Foram verificados títulos e resumos para que desta forma eles fossem escolhidos, e como critérios de exclusão: livros, capítulos de teses, arquivos incompletos nas bases de dados e fora do recorte temporal.

RESULTADOS

As buscas realizadas nas bases de dados PubMed e SciELO alcançaram aproximadamente 115 resultados, sendo 106 da plataforma PubMed e 9 da SciELO. Após a leitura dos 115 títulos, foram pré-selecionados 32, dos quais os resumos foram lidos, desses estudos, 10 foram incluídos na revisão. Excluíram-se artigos

incompletos, indisponíveis ao acesso nas plataformas e os que não atendiam ao objetivo do estudo.

Ao serem analisados, os artigos ressaltaram a importância da análise do biomarcador DD e os fatores causais do quadro de TEV associado ao estágio crítico da COVID-19. O quadro a seguir demonstra como a literatura associa os fatores causais e os níveis do DD nos casos de TEV na COVID-19.

Os pacientes com quadro grave de COVID-19 apresentam falta de oxigenação no sangue, deixando de distribuir para os tecidos e comprometendo as funções corporais do indivíduo, este quadro é conhecido como hipóxia. A hipoxemia é descrita por Dobesh; Trujillo⁸, como um dos

fatores causais da trombose, pois ativa as proteínas de coagulação e plaquetas, inibindo as funções de proteção endógena, conhecida como proteína anticoagulante S e o aumento do ativador plasminogênio-1. A hipercoagulabilidade pode ser coordenada por fatores que são induzidos pelo estado de hipóxia, isto ocorre devido a capacidade inflamatória elevada, aumentando a viscosidade sanguínea, Reyes et al.⁸, destaca a hipóxia como sendo um dos fatores envolvidos que causam a predisposição a incidência de eventos trombóticos venosos nos pacientes com COVID-19 em estágio grave.

Quadro 1-Resultados analisados sobre DD e TEV nos artigos utilizados na revisão (2020-2022).

AUTOR/ ANO/BASE DE DADOS	METODOLOGIA	OBJETIVO	RESULTADOS
DOBESH; TRUJILLO, 2020/ PubMed	Revisão narrativa	Fornecer informações atualizadas sobre a fisiopatologia, coagulopatia, risco de TEV, prevenção e tratamento de TEV em pacientes com COVID-19.	Os pacientes com quadro grave de COVID-19, apresentam hipoxemia, que é um dos fatores causais da trombose, aumentando a viscosidade sanguínea e elevando a capacidade inflamatória.
MIESBACH; MAKRIS, 2020/ PubMed	Revisão de literatura	Demonstrar que o aumento consecutivo do DD pode indicar a presença de trombose e EP (Embolia Pulmonar) em pacientes criticamente doentes com COVID-19.	Uma das alterações mais significativas da coagulação na COVID-19 em estágio grave é em pacientes que possuíam alguma comorbidade, elevando os níveis de DD que causam TEV.
ROSSI, SciELO 2020/	Revisão de literatura	Revisar os principais estudos disponíveis sobre diagnóstico, profilaxia e recomendações de tratamento de TEV em pacientes com COVID-19.	Os distúrbios na coagulação elevam os níveis de DD nos pacientes com COVID-19 associados a fatores de risco, como: hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, câncer, trombofilias, entre outros que contribuem no aumento da produção de citocinas que podem causar TEV.

Quadro 1-Resultados analisados sobre DD e TEV nos artigos utilizados na revisão (2020-2022).

AUTOR/ ANO/BASE DE DADOS	METODOLOGIA	OBJETIVO	RESULTADOS
CUI et al., 2020/ PubMed	Estudo de caso	Determinar a incidência de TEV em pacientes com PCN (Nova Pneumonia por Coronavírus) grave.	O nível elevado do DD é um sinal de ativação da cascata de coagulação e hiperfibrinólise. Portanto, o DD é frequentemente usado para detectar trombos ativos com alta sensibilidade, mas baixa especificidade.
REYES et al., 2020/ PubMed	Revisão de literatura	Demonstrar aspectos relacionados à prevenção, diagnóstico e tratamento de TEV em pacientes com COVID-19.	A infecção por COVID-19 induz um estado pró-trombótico, hiperinflamatório do organismo e a hipóxia, que eleva os casos de TEV em pacientes infectados com COVID-19 da forma mais grave e que possuem algum fator de risco pró-trombótico.
CUNHA et al.,2021/ SciELO	Revisão retrospectiva de prontuários	Apresentar uma análise epidemiológica dos episódios manifestos de TEV em um grupo de pacientes internados por COVID-19.	O vírus SARS-CoV-2 pode causar danos por meio de amplas respostas de citocinas pró-inflamatórias, aumentando os fatores pró-coagulantes, causando um distúrbio da cadeia de coagulação, elevando os níveis de DD.
SAVLA; PRABHAVALKAR; BHATT, 2021/ PubMed	Revisão de literatura	Propor um papel ativo dos distúrbios da coagulação na progressão da doença.	Relatos demonstraram que os níveis elevados de DD contribuíram nos quadros de trombocitopenia em 36,2% dos 46,4% dos pacientes infectados. Em estágio grave 57,7% dos pacientes, desenvolveram trombocitopenia de 59,6% dos pacientes que apresentavam níveis elevados de DD.
ORTEGA et al., 2021/ PubMed	Revisão de literatura	Resumir os principais aspectos dos distúrbios de coagulação e risco de TEV na COVID-19.	O TEV é diagnosticado através dos resultados do DD e exames de imagem. O valor normal do DD exclui o diagnóstico de TEV em pacientes com suspeita clínica baixa ou intermediária, sendo necessário um exame de imagem para a confirmação do diagnóstico, devido à baixa especificidade do DD para o diagnóstico de TEV.

Quadro 1-Resultados analisados sobre DD e TEV nos artigos utilizados na revisão (2020-2022).

AUTOR/ ANO/BASE DE DADOS	METODOLOGIA	OBJETIVO	RESULTADOS
LIM; MCRAE, 2021/ PubMed	Revisão narrativa	Discutir a fisiopatologia, implicações clínicas, laboratoriais e terapêuticas da coagulopatia COVID-19.	O DD é o biomarcador mais estudado e o preditor consistente de resultados em pacientes com COVID-19. Os níveis estão relacionados ao estado em que a doença se encontra e em casos mais graves são usados na tentativa de prevenir os casos de TEV.
TEIMURY; KHAMENEH; KHALEDI, 2022/ PubMed	Revisão de literatura	Revisar os problemas de coagulação em pacientes com COVID-19.	Pacientes internados em UTI (Unidade de Terapia Intensiva) tem os níveis de DD mais elevados. Os resultados compararam os níveis do biomarcador entre pacientes que foram admitidos na unidade hospitalar com pneumonia bacteriana e COVID-19.

A hipercoagulabilidade é caracterizada por fatores de inflamação, algumas citocinas pró-inflamatórias como a interleucina- 6 (IL-6) estavam elevadas na maioria dos pacientes que apresentaram a forma mais grave da doença, estimulando a produção negativa da forma habitual das vias anticoagulantes, promovendo a hiperatividade plaquetária e a formação de coágulos circulantes. Miesbach; Makris⁶, descrevem que em pacientes acometidos pelo estado grave da doença COVID-19 que possuem algum fator de risco relacionado como: idade avançada, sexo masculino e presença de comorbidades, principalmente na hipertensão os níveis altos de DD chegam a ser de três a quatro vezes mais elevados se comparado aos limites normais, causando problemas no processo de coagulação.

Embora os níveis do biomarcador DD seja considerado um indicativo da ativação excessiva no processo de coagulação e hiperfibrinólise, Cui et al.⁹, destaca que o DD apesar de ser utilizado frequentemente para identificar trombos ativos com uma alta sensibilidade, dispõe de uma limitação, a sua baixa especificidade.

Os pacientes acometidos pela COVID-19 que evoluíram para um quadro

de TEV apresentam alterações na fisiopatologia do indivíduo que está ligado a alteração do processo inflamatório e as coagulopatias associadas, conseqüentemente, ocorre um aumento nos níveis do biomarcador DD e do fibrinogênio, que segundo Rossi¹⁰ destaca, o aumento nos níveis do biomarcador DD junto com fatores de risco pré existentes podem levar a um aumento na produção de citocina, sendo esse um dos fatores causais do quadro de TEV em pacientes com COVID-19.

Estudos feitos por Teimury; Khameneh; Khaledi¹¹, demonstraram que os problemas na coagulação, como nos quadros de TEV, são comumente detectados em pacientes infectados pela COVID-19. Sendo a contagem regular de plaquetas e os níveis de DD monitorados durante todo o período em que o paciente se mantém internado, logo o DD encontra-se diretamente correlacionado a alterações na coagulação, fornecendo informações acerca do estágio em que a doença se apresenta.

As informações apresentadas de forma específica, corroboram na elaboração de evidências, demonstrando a importância do diagnóstico precoce e controle laboratorial do biomarcador DD nos casos

de TEV na COVID-19. Com o objetivo de comprovar a relevância dos estudos sobre o biomarcador DD, para auxiliar no diagnóstico precoce da doença, por ser o principal biomarcador presente nos processos de lesões causados pelo vírus SARS-CoV-2. De modo a reduzir a demora por um tratamento eficaz nos casos graves de TEV associados ao COVID-19.

CONCLUSÃO

Os níveis plasmáticos apresentados pelo biomarcador DD nos pacientes com quadro de TEV associados a COVID-19 é passível de discussão, pois, apesar da alta sensibilidade apresentada pelo biomarcador, a sua especificidade é baixa, principalmente se analisada de forma desassociada a outros biomarcadores que atuam na parte da coagulação do indivíduo.

Alguns estudos relacionados ao tema, destacam que diversas doenças infamatórias ou infecciosas, além do COVID-19, fazem com que os níveis do biomarcador DD aumentem no sangue, sendo necessário cada vez mais o auxílio de outros exames para confirmar ou descartar um diagnóstico de TEV. Em se tratando da COVID-19, pode-se ainda salientar a desordem causada no organismo e em alguns casos na parte da coagulação.

Ademais, é importante ressaltar as limitações enfrentadas para desenvolver os estudos, como: variações de prognósticos, a ocorrência na atualidade da doença, que tem apresentado variantes a cada novo período. Portanto, se faz necessário mais pesquisas acerca da correlação do DD e os quadros de TEV na COVID-19, no intuito de estabelecer-se uma ligação com a incidência de TEV em pacientes com quadros de COVID-19 e os altos índices de DD considerado.

REFERÊNCIAS

1. OMS. Organização Mundial da Saúde. Relatório Mundial do COVID-19 no mundo, 2020. <https://www.paho.org/pt/covid-19>. Acesso em: 5 out. 2021.
2. ELJILANY, Islam; ELZOUKI, Abdel-Naser. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in

COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: a narrative review. *Vascular Health and Risk Management*, [S.L.], v. 16, p. 455-462, nov. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/vhrm.s280962>.

3. CREEL-BULOS, Christina; LIU, Michael; AULD, Sara C.; GADDH, Manila; KEMPTON, Christine L.; SHARIFPOUR, Milad; SNIYCINSKI, Roman M.; MAIER, Cheryl L.; NAHAB, Fadi B.; RANGARAJU, Srikant. Trends and diagnostic value of D-dimer levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Medicine*, [S.L.], v. 99, n. 46, p. 23186, 13 nov. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000023186>.

4. RAZI, Murtuza; GU, Jianping; HE, Xu; KONG, Jie; AHMED, Mohammed Jameeluddin. Venous thromboembolism in patients with COVID-19. A prevalent and a preventable complication of the pandemic. *Journal Of Interventional Medicine*, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 62-65, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jimed.2021.02.006>.

5. GÓMEZ-MESA, Juan Esteban; GALINDO-CORAL, Stephania; MONTES, María Claudia; MARTIN, Andrés J. Muñoz. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current Problems in Cardiology*, [S.L.], v. 46, n. 3, p. 100742, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.10.0742>

6. MIESBACH, Wolfgang; MAKRIS, Michael. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. *Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis*, [S.L.], v. 26, p. 107602962093814, 1 jan. 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029620938149>.

7. DOBESH, Paul P.; TRUJILLO, Toby 8C. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*,

[S.L.], v. 40, n. 11, p. 1130-1151, nov. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/phar.2465>.

8. LÓPEZ-REYES, Raquel; OSCULLO, Grace; JIMÉNEZ, David; CANO, Irene; GARCÍA-ORTEGA, Alberto. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Archivos de Bronconeumología*, [S.L.], v. 57, p. 55-64, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.033>.

9. CUI, Songping; CHEN, Shuo; LI, Xiunan; LIU, Shi; WANG, Feng. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal Of Thrombosis and Haemostasis*, [S.L.], v. 18, n. 6, p. 1421-1424, 6 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14830>

10. ROSSI, Fabio Henrique. Tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. *Jornal Vascular Brasileiro*, [S.L.], v. 19, p. 1-5, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.200107>.

11. TEIMURY, Azadeh; KHAMENEH, Mahshid Taheri; KHALEDI, Elahe

Mahmoodi. Major coagulation disorders and parameters in COVID-19 patients: major coagulation disorders and parameters in covid-19 patients. *European Journal of Medical Research*, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 1-10, 15 fev. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40001-022-00655-6>.