

ANÁLISE DO DÍMERO D EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM COVID-19

ANALYSIS OF THE D-DIMER IN PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19

FRANÇA, Victor¹; PIRES, Ana²; MEDEIRO, Gabrielle³;

¹Victor França, professor do curso de Biomedicina da Universidade São Francisco.

²Ana Correia Pires, estudante do curso de graduação em Biomedicina da Universidade São Francisco.

³Gabrielle Valença Medeiro, estudante do curso de graduação em Biomedicina da Universidade São Francisco.

anaanacorreia0@gmail.com²

RESUMO.

O vírus SARS-CoV-2 desencadeou uma pandemia extrema, levando milhões de indivíduos a óbito. Por ser de fácil contágio e por causar inúmeros sintomas ao paciente, desde sintomas clínicos leves aos mais críticos, diversos centros de pesquisa do mundo inteiro começaram a investigar sua origem, morfologia e sua interação com o sistema fisiológico humano. Nesse cenário o Dímero D começou a ser muito utilizado para determinar se os indivíduos com o vírus possuíam ou tinham chances de desenvolver patologias relacionadas a trombose, já que o dímero D é um produto resultante de um produto da degradação da fibrina (FDP), onde seus níveis podem estar aumentados na presença de coágulo e, assim, informar a equipe médica a condição clínica em que o paciente se encontra.

Palavras-chave: Dímero D; Covid-19; coagulação sanguínea; hemostasia.

ABSTRACT.

The SARS-CoV-2 virus triggered an extreme pandemic, causing millions of individuals to die. Because it is easily contagious and causes numerous symptoms to the patient, from mild to the most critical clinical symptoms, several research centers around the world have begun to investigate its origin, morphology and its interaction with the human physiological system. In this scenario, D-dimer began to be widely used to determine whether individuals with the virus had or were likely to develop pathologies related to thrombosis, since D-dimer is a product resulting from a fibrin degradation product (FDP), where its levels may be increased in the presence of a clot and, thus, inform the medical team of the patient's clinical condition.

Keywords: D-dimer; Covid-19; blood coagulation; hemostasis.

INTRODUÇÃO

De março de 2020 a maio de 2023 o mundo passou por uma pandemia severa, causada pelo vírus SARS-CoV-2. Porém o CoV não é um vírus recente, já que seus primeiros relatos ocorreram em 1960 (GAUTHIER, Jorge), sendo identificado em morcegos, na província chinesa de Yunnan. Mas, segundo a hipótese de alguns artigos, para poder infectar



seres humanos foi necessário que houvesse um hospedeiro intermediário, entre morcegos e humanos, que foi o caso dos pangolins, que eram vendidos em mercados tradicionais chineses, com uso na gastronomia e medicina tradicional (OCHANI et al., 2021).

Em dezembro de 2019, um homem que trabalhava no mercado de animais exóticos na cidade de Wuhan, China, torna-se o primeiro indivíduo da espécie humano a apresentar sintomas provenientes do vírus SARS-CoV-2, também chamado de Coronavírus ou Covid-19 (GALILEU). Em poucos meses esse vírus acaba se espalhando rapidamente pelo mundo todo, devido ao seu contágio rápido e fácil. Tendo, por consequência, mais de 14 milhões de mortes pelo vírus ao redor do mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (CORNISH; GRMLEY; STYLIANOU, 2022).

No Brasil, o primeiro caso foi confirmado em fevereiro de 2020, sendo um indivíduo homem e idoso que retornava de uma viagem da Itália. Após um mês desse acontecimento, o país já passava por uma contaminação comunitária e, por consequência, nesse mesmo mês o Ministério da Saúde (MS) registra o primeiro óbito por Covid no Brasil (DUARTE et al.). De acordo com o site do Governo Brasileiro, o país já acumula mais de 700 mil mortes pela Covid-19 (OLIVEIRA, 2023).

Normalmente o SARS-CoV-2 desencadeia uma infecção aguda no trato respiratório. Porém, após estudos de indivíduos infectados pelo vírus foi possível identificar sintomas gastrointestinais tais como diarreia, vômitos e até quadros de anorexia. Também foram relatados problemas de coagulação sanguínea, além de elevados riscos de aparecimentos de trombozes (MOHAMADIAN et al., 2021).

Em vista deste quadro, muitos médicos começaram a solicitar a medição do Dímero D em pacientes Covid positivo, para assim acompanhar o grau de severidade em que o indivíduo se encontrava. O Dímero D é um produto da degradação da fibrina, sendo um marcador de produção e degradação dessa substância, indicando a taxa de formação e destruição de coágulos sanguíneos. Quando ocorrer alteração no processo de coagulação, haverá alteração na concentração Dímero D circulante e, com isso, será possível que os profissionais de saúde tomem uma ação que evite a formação de qualquer trombose (LI et al, 2020).



Esse projeto tem como objetivo analisar as alterações relacionadas à coagulação que necessitem fazer uso da solicitação do exame Dímero D em pacientes diagnosticados com Covid-19. Por meio da compreensão do que é esse exame, do que representa o vírus da Covid-19, e, por fim, correlacionar a fisiopatologia da Covid-19 na coagulação sanguínea.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de revisão bibliográfica. Sendo utilizadas as plataformas de pesquisa bibliográfica PubMed, Scielo, Google acadêmico. As palavras-chaves empregadas foram: Dímero D, Covid-19, Coagulação sanguínea e Hemostasia.

Nossos critérios de inclusão foram artigos que contemplaram o ano de 2018 a 2023.

E nossos critérios de exclusão foram os artigos que contemplavam, apenas, indivíduos que já possuíam distúrbios da coagulação previamente e que estavam fazendo uso de fármacos utilizados nessas patologias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

. Dímero D

A Homeostasia é uma condição fisiológica no qual o corpo se encontra em total equilíbrio, condição que desencadeia inúmeras respostas para alterações que possam ocorrer nos vasos sanguíneos (VAYNE et al, 2021).

A hemostasia é ativada para qualquer alteração que ocorra nos vasos sanguíneos, uma série de reações são liberadas para a manutenção fisiológica da coagulação, podendo ser forças coagulantes ou anticoagulante dependendo da condição a qual o corpo se encontre (LIPPI et al, 2022).

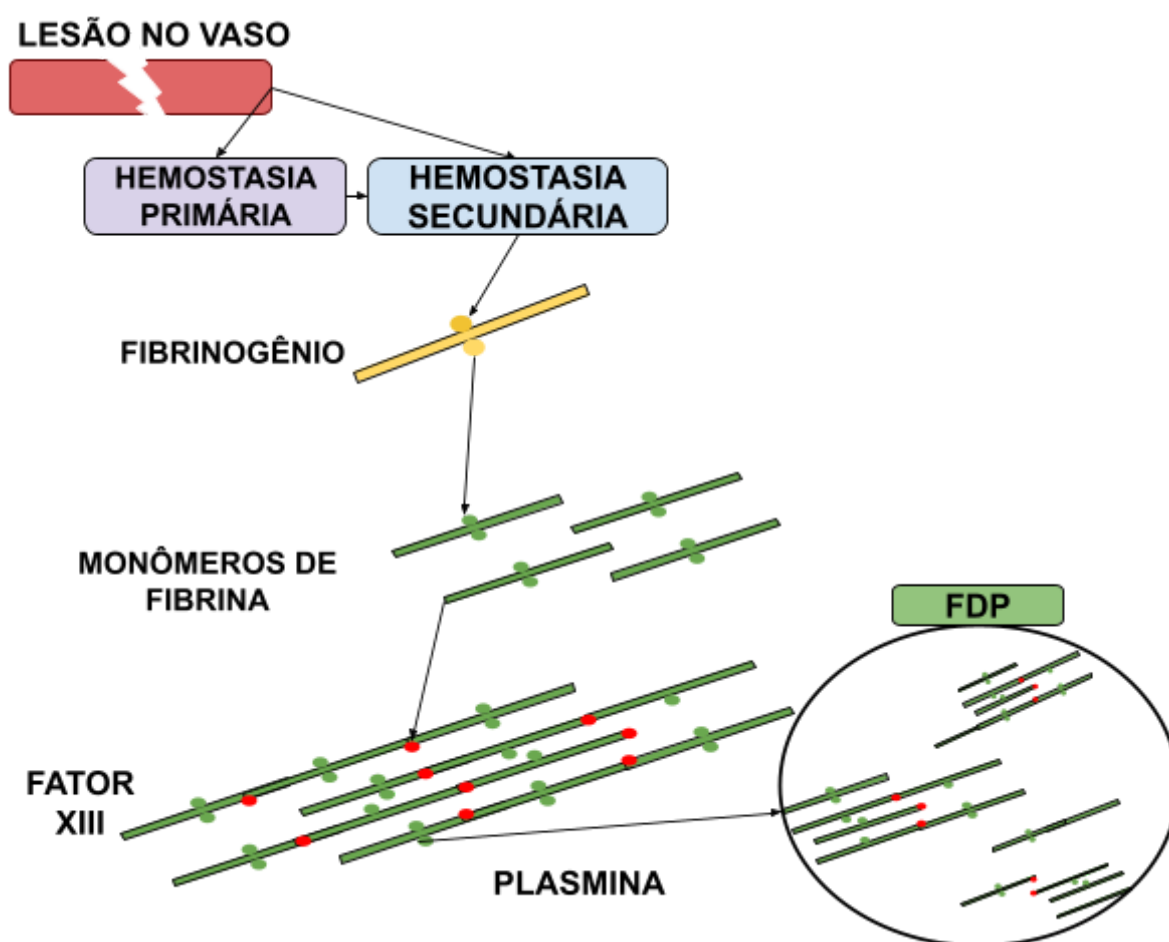
No processo de coagulação, a hemostasia é iniciada a partir das plaquetas que promovem a agregação plaquetária e fixação no local onde ocorre a lesão, dando início a hemostasia primária onde as plaquetas tem como principal objetivo de impedir o extravasamento do sangue nos demais tecidos (VAYNE et al, 2021).

Após hemostasia primária ocorre a cascata de coagulação ativando os fatores de coagulação em sequência, com o objetivo de gerar agregação plaquetária envolvidas por redes de fibrina, dando configuração ao coágulo, reação nomeada de hemostasia secundária (LIPPI et al, 2022).



Durante a cascata de coagulação ocorre a transformação do fibrinogênio em monômeros de fibrina, onde o Fator XIII (FXIIIa) é responsável pela união desses monômeros, criando uma rede de fibrina onde as plaquetas e células do sangue são aglomeradas formando um coágulo estável. Processo conhecido como fibrinólise que ocorre por meio da ativação da enzima plasmina, que tem com função de degradar a fibrina pode ser ativada por fatores exógenos (tPA recombinante) e endógenos (uroquinases), essa degradação resulta em produtos da degradação da fibrina (FDP)(LIPPI et al, 2022).

Figura 1 - Manutenção da hemostasia e fibrinólise.



Fonte: Lippi et al (adaptada).

O dímero D é um produto resultante da degradação da fibrina (FDP), onde seus níveis podem estar aumentados na presença de coágulo, contudo anomalias fisiológicas ou patológicas podem estar associadas a esse aumento de dímero D (ROBERT; RIGHINI, 2020). Por ser um FDP a sua dosagem serve como um ótimo marcador para o controle da degradação da fibrina (LIPPI et al, 2022).



. SARS- CoV

Devido a pandemia, diversos centros de pesquisas começaram a estudar o vírus e a identificar possíveis hospedeiros (CHAMS et al, 2020).

Com isso, foi reportado que os pangolins (“tamanduás com escamas”, como também são conhecidos) são os possíveis intermediários da contaminação, entre morcegos e seres humanos (OCHANI et al.,2021). Já que as escamas do animal e sua carne são comercializados ilegalmente em mercados chineses, sendo utilizados na medicina tradicional chinesa e como fonte de alimentação (BALE, 2020).

Essa tese foi sustentada após um levantamento de dados que demonstrou que a maioria dos casos de SARS estar relacionado a um grande contato dos pacientes com animais silvestres, já que eles frequentavam os mercados de venda ilegal de animais. (GALILEU).

Com o passar do tempo foi descoberto grandes características a respeito do vírus SARS. O Coronavírus é envelopado, possui RNA de fita simples positiva com o maior genoma conhecido, variando entre 26 a 32 quilobases de comprimento e pertence a um grupo enorme de vírus (OCHANI et al.,2021).

Ele é dividido em quatro categorias, sendo elas alfa, beta, gama e delta. Os alfa e beta coronavírus são originários de mamíferos, com o morcego como principal representante, e acredita-se que podem causar doenças graves e fatais em seres humanos. Já os gama e delta foram originados, possivelmente, de pássaros e pinguins, causando doenças leves e muitas vezes os pacientes são assintomáticos (B HU et al., 2021).

O SARS-CoV-2, vírus que desencadeou a pandemia de 2020 a 2023 (Organização Mundial de Saúde), pertence ao grupo beta-coronavírus. Esse grupo apresenta, aproximadamente, 29 diferentes proteínas virais identificadas, sendo as mais importantes: glicoproteína de pico (proteína S) e nucleocapsídeo viral (proteína N). A proteína S é responsável por mediar a ligação viral ao receptor da membrana celular, a fusão com a membrana e, por fim, a entrada viral na célula hospedeira. Já a proteína N possui a função de regular o processo de replicação viral (BRAS, 2020).

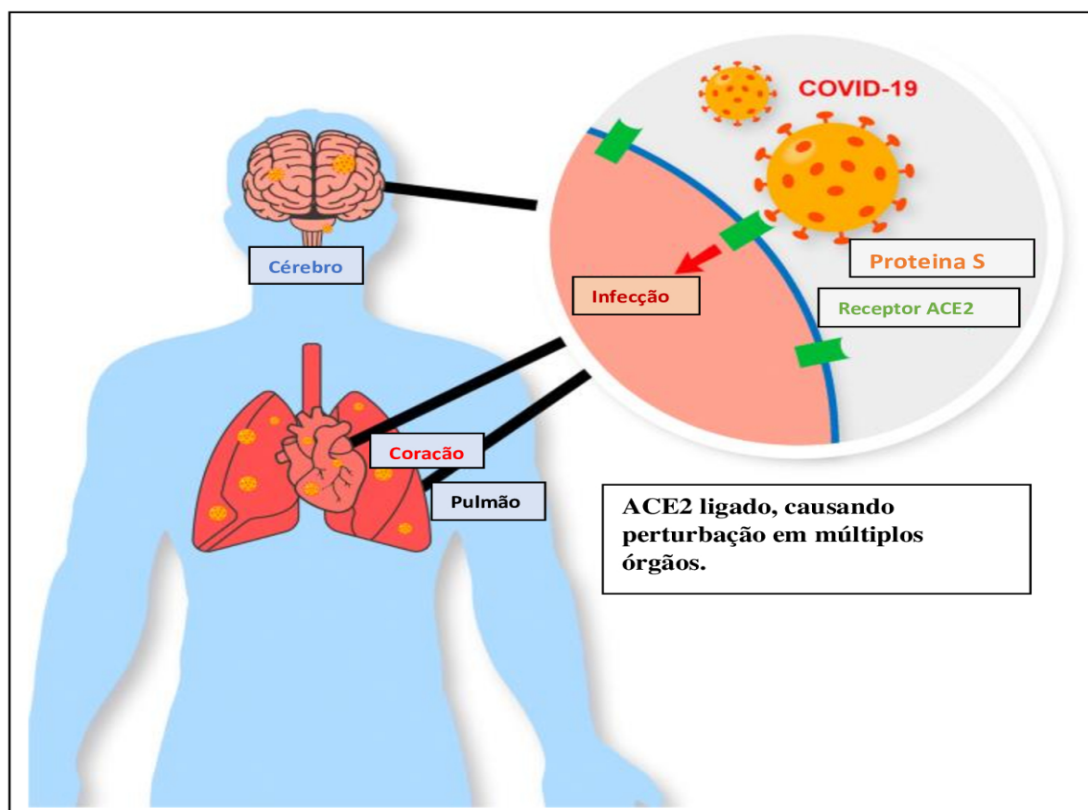
O SARS-CoV-2 se liga às células epiteliais presentes nas cavidades nasal e oral, migrando para as vias aéreas condutoras, podendo desencadear pneumonia, incluindo febre, tosse, desconforto no peito e dispnéia (B HU et al., 2021).



Após grande estudo, foi reportado que o RBD (Receptor Binding Domain) presente na proteína S no vírus SARS-CoV-2 reconhece especificamente o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) das células hospedeiras (figura 2). Por conta disso, a suscetibilidade de ocorrer a infecção é determinada pela afinidade entre ACE2 da célula hospedeira com o RBD viral. Após sua entrada na célula, o RNA viral é lançado no citoplasma celular, induzindo a tradução e replicação de genomas virais (OCHANI et al.,2021).

Por conseguinte, os pacientes tornam-se imunocomprometidos devido à baixa produção de linfócitos T e B, enquanto as citocinas inflamatórias, principalmente a IL-6 e os parâmetros de coagulação (como o Dímero D), estão elevados. Por fim, ocorre a ativação excessiva da cascata de coagulação, gerando uma coagulação intravascular disseminada (CHAMS et al, 2020).

Figura 2 - SARS-CoV-2 invadindo a célula hospedeira.



Fonte: Park et al (adaptada).



. Dímero D e SARS-Cov-2

Muitos dos pacientes que contraíram o SARS-CoV-2 acabaram desenvolvendo a patologia de hipercoagulabilidade, principalmente em pacientes em estado grave. As principais manifestações estão relacionadas ao aumento nos parâmetros do Dímero D e do fibrinogênio, baixo nível de plaquetas e o tempo de coagulação prolongado. Já que o Dímero D é um produto da degradação do fibrinogênio, sua presença pode insinuar patologias que se correlacionam com o desenvolvimento de coágulos como o do embolismo pulmonar (TEP) ou trombose venosa profunda (TVP) (HAOTING et al, 2021).

Um estudo feito pelo Hospital Tongji, na China, revelou que 71% dos óbitos, pelo Coronavírus, possuíam hipercoagulação. Já na Alemanha foi feita uma análise em 12 autópsias, sendo que 7 desses pacientes possuíam trombose venosa e 4 tiveram embolismo pulmonar. Em contrapartida, uma outra análise realizada com 191 pacientes, demonstrava que o nível de Dímero D era superior a 1 mg/ml de sangue, e aumentava em 18 vezes o risco de mortalidade do infectado (ZHANG et al., 2021).

Nos Estados Unidos, um grupo de cientistas analisaram 97 pacientes de um hospital, com o intuito de correlacionar a importância do Dímero D com o Covid-19. Eles observaram que os valores de admissão e pico, eram duas vezes maiores em pacientes que foram a óbito. Além disso, os pacientes intubados possuíam o valor do exame três vezes maior do que em pacientes não intubados. Por fim, eles constataram que os pacientes com valores de admissão e pico inferiores a 2ug/mL, apresentavam uma probabilidade menor de intubação e mortalidade, comparados com pacientes que apresentavam valores superiores a 2ug/mL (NEMEC et al., 2022).

Com o passar do tempo foi possível descobrir as diversas formas que o SARS-CoV-2 interfere na coagulação, podendo ser através de citocinas, pela célula endotelial, pela ativação de plaquetas e por diversos outros métodos. Mostrando desta forma a complexidade desse vírus (ISLAM et al, 2020).

É possível notar também que pacientes em grau muito elevado de COVID-19 apresentam elevação das citocinas (IL-1; IL-2; IL-6; IL-8; IL-10; IL-17 e TNF- α). E elevados níveis de citocina desencadeiam inflamação e hipercoagulabilidade. Num primeiro momento, as citocinas interagem com o sistema de coagulação, no caso as citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α facilitam a ativação da coagulação extrínseca. Podendo ser notado pela ativação da trombina, que induz a superprodução de citocinas inflamatórias. Estudos demonstram que,



posteriormente, as citocinas promovem a formação de neutrófilos, que acionam a via intrínseca e extrínseca da coagulação, resultando na geração de trombina. Por fim, as citocinas IL-1, IL-8, TNF- α e os glóbulos brancos fazem com que a fosfatidilserina (PS) fique exposta na membrana externa, levando, assim, ao estado de hipercoagulabilidade (ZHANG et al., 2021).

O SARS-CoV-2 também pode invadir a célula endotelial, utilizando o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), causando danos celulares e interrompendo a produção de citocinas. As células endoteliais expressam o fator tecidual (FT) e a PS, que são responsáveis por estimular a produção de citocinas. O fator tecidual inicia a via extrínseca da coagulação, enquanto a PS fornece uma superfície catalítica para que os fatores de coagulação promovam a produção de FXa e trombina. Por conseguinte, as células endoteliais danificadas interagem com as plaquetas, iniciando a trombose. (ZHANG et al., 2021).

Vale ressaltar que, os neurônios cerebrais, as células endoteliais e as células musculares lisas também possuem o receptor ACE2, permitindo que o SARS-CoV-2 atravesse a barreira hematoencefálica, causando danos ao sistema nervoso central e induzindo uma trombose venosa cerebral (TVC) entre outras implicações clínicas (ZHANG et al., 2021).

Mais da metade dos pacientes diagnosticados com COVID-19 apresentavam dados laboratoriais anormais, incluindo uma contagem baixa de plaquetas e de linfócitos, aumento de neutrófilos, de Dímero D e proteína C reativa (ZHANG et al., 2021).

Por conta desses fatores, o Comitê Científico e de Padronização da Sociedade Internacional de Tromboses e Hemostasia (SSC-ISTH) e a Sociedade Americana De Hematologia (ASH), incluíram a medição do Dímero D como um exame pré-teste, sendo realizada em pacientes com baixa ou improvável probabilidade de possuírem tromboembolismos venoso (TEV). Por sua vez, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) inseriu o uso do exame em pacientes com probabilidade baixa ou intermediária de TEV, sendo utilizado como um imunoensaio altamente sensível. O comitê de diretrizes clínicas do American College of Physicians (ACP), inclui também a avaliação do Dímero D como exame de diagnóstico inicial para TEV (LIPPI et al, 2022). Contudo, o Comitê Italiano de Padronização em Hematologia e Métodos Laboratoriais (CISMEL), a Sociedade Italiana de Bioquímica Clínica e Biologia Molecular Clínica (SIBioC) e a Academia de Emergência Medicine and Care (AceMC), recomendaram que fosse realizado o exame Dímero D em todos os pacientes com SARS-CoV-2, para que pudesse ser combinado com o escore de



probabilidade clínica e, assim, determinar o risco cumulativo de desenvolvimento da TEV (LIPPI et al, 2022).

CONCLUSÃO

Analisando pontos de vistas e discussões de outros autores nota-se uma opinião em comum, a mudança fisiológica de um indivíduo infectado pela Sars-Cov-2 e suas semelhanças de processos relacionados à hemostasia, afetados por distúrbios na cascata de coagulação entre outras alterações fisiológicas.

A utilização do D dímero é um grande achado para a identificação, exclusão e controle de gravidade da doença da Covid-19, em conjunto com outros exames pode avaliar o quadro clínico de um indivíduo e levantar hipóteses sobre sua evolução do quadro clínico. Há muito enfoque de alguns autores nos processos patológicos relacionados com trombos como embolia pulmonar e trombose venosa profunda.

Além do D dímero ser um exame sensível para detecção de FDP, sua recomendação de período varia ainda de acordo com a entidade vinculada aos órgãos de saúde de cada região.

A doença da Covid-19 mesmo ainda sendo recente para humanidade, desencadeou em massa inúmeras pesquisas em busca principalmente de tratamento e controle da doença, nos mostra que em alguns períodos de tempo futuros estaremos suscetíveis a Sars-Cov-2 e por sua constante mutação gênica e a cada vez mais novas doenças com contágio similar. As pesquisas e estudos são a grande chave para o controle e prevenção de infecções como estas.

REFERÊNCIAS

CHAMS, Nour; CHAMS, Sana; BADRAN, Reina; SHAMS, Ali; ARAJI, Abdallah; RAAD, Mohamad ; MUKHOPADHYAY, Sanjay; STRONBERG, Edana; DUVAL, Eric J.; BARTON, Lisa M.; HUSSEIN, Inaya Hajj. **COVID-19: A Multidisciplinary Review**. 2020.

CORNISH, Jack; GRMLEY, Naomi; STYLIANOU, Nassos. **Número real de mortes por covid no mundo pode ter chegado a 15 milhões, diz OMS**. Disponível em: < <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-61332581> >. Acesso em: 26 de agosto de 2023.

C. Vayne; Y. Gruel; C. Pouplard. **Hemostasia: fisiología y principales pruebas de exploración**. 2021.



DUARTE, Elisete; FRANÇA, Giovanny Vinicius Araújo de; GARCIA, Leila Posenato; OLIVEIRA, Wanderson Kleber de. **Como o Brasil pode deter a Covid-19**. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ress/a/KYN SHRcc8MdQcZHGZzVChKd/?lang=pt#>>. Acesso em: 26 de agosto de 2023.

GALILEU, Redação. **China identifica pessoa que pode ter sido paciente zero da Covid-19**. Disponível em: <<https://revistagalileu.globo.com/Ciencia/Saude/noticia/2020/03/china-identifica-pessoa-que-pode-ter-sido-paciente-zero-da-covid-19.html>>. Acesso em: 26 de agosto de 2023.

GAUTHIER, Jorge. **Coronavírus foi identificado pela primeira vez nos anos 1960**. Disponível em:

<<https://www.correio24horas.com.br/salvador/coronavirus-foi-identificado-pela-primeira-vez-nos-anos-1960-0120>>. Acesso em: 26 de agosto de 2023.

H. Robert-Ebadi; M. Righini. **D-dimer: Well beyond diagnosis!**. 2020.

HANNAH. Nemec; FERENCZY, Allison; BENJAMIN, Christie; DENNIS, Ashley; MONTGOMERY, Anne. **Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients**. 2022.

HU, Ben; GUO, Hua; ZHOU, Peng; SHI, Zheng Li. **Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19**. 2021.

LI, Yong; ZHAO, Kun; WEI, Hongcheng; CHEN, Wensen; WANG, Wei; JIA, Ling; LIU, Qiongfang; ZHANG, Jinpeng; SHAN, Tao; PENG, Zhihang; LIU, Yun; YAN, Xiaoxiang. **Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity**. 2020.

LIPPI, Giuseppe; MULLIER, François; FAVALORO, Emmanuel. **Dímero D: velhos dogmas, novos truques (COVID-19)**. 2023.

MARCHANDOT, Benjamin; SATTLER, Laurent; JESEL, Laurence; MATSUSHITA, Kensuke; KERTH, Valerie Schini; GRUNEBAUM, Lelia; MOREL, Olivier Morel. **COVID-19 Related Coagulopathy: A Distinct Entity?**. 2020.

MESA, Juan Esteban Gómez; CORAL, Stephania Galindo; MONTES, Maria Claudia; MARTIN, Andrés J. Muñoz. **Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19**. 2021.

MOHAMADIAN, Malihe; CHITI, Hossein; SHOGHLI, Alireza; BIGLARI, Sajjad; PARSAMANESH, Negin; ESMAEILZADEH, Abdolreza. **COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis**. 2021.



OCHANI, Rohan Kumar; ASAD, Ameema; YASMIN, Farah; SHAIHK, Shehryar; KHALID, Hiba; BATRA, Simran; SOHAIL, Muhammad Rizwan; MAHMOOD, Syed Faisal; OCHANI, Rajkumar; ARSHAD, Mohammad Hussham; KUMAR, Arjan; SURANI, Salim; CIVIL, Ruth K M Pfau; KARACHI, Hospital; KARACHI, Pakistan. **COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management.** 2021

OLIVEIRA, Juliana. **Brasil chega à marca de 700 mil mortes por Covid-19.** Disponível em:

<<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/marco/brasil-chega-a-marca-de-700-mil-mortes-por-covid-19>> . Acesso em: 26 de agosto de 2023.

PARK, You Jeong; FAROOQ, Jeffrey; CHO, Justin; SADANANDAN, Nadia; COZENE, Blaise; PORTILLO, Bella Gonzales; SAFT, Madeline; BORLONGAN, Maximillian; BORLONGAN, Mia; SHYTLE, Douglas; WILLING, Alison; DAVIS, Svitlana Garbuzova; SANBERG, Paul; BERLOGAN, Cesar. **Fighting the War Against COVID-19 via Cell-Based Regenerative Medicine: Lessons Learned from 1918 Spanish Flu and Other Previous Pandemics.** 2020.

UNICAMP. **Dímero-D e Covid-19: qual a relação?** 2022. 7 f.

ZHAN, Haoting; CHEN, Haizhen; LIU, Chenxi; CHENG, Linlin; YAN, Songxin; LI, Haolong; LI, Yongzhe. **Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression.** 2021.

ZHANG, Shuoqi; ZHANG, Jinming; WANG, Chunxu; CHEN, Xiaojing; ZHAO, Xinyi; JING, Haijiao; LIU, Huan; LI, Zhuxin; WANG, Lihua; SHI, Jialan. **COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review).** 2021.



