

**UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA**

Letícia Rediske

**NÍVEIS DE D-DÍMERO E A SUA RELAÇÃO COM A EVOLUÇÃO DO QUADRO
CLÍNICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM A COVID-19: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Santa Cruz do Sul
2021

Letícia Rediske

**NÍVEIS DE D-DÍMERO E A SUA RELAÇÃO COM A EVOLUÇÃO DO QUADRO
CLÍNICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM A COVID-19: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso
de Biomedicina da Universidade de Santa Cruz do Sul
para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Aline Daniele Schuster

Coorientador: Danielly Joani Bullé

Santa Cruz do Sul
2021

RESUMO

A doença do coronavírus descoberta em 2019, foi identificada pela primeira vez em Wuhan, na China, é causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave - coronavírus 2 (SARS-CoV-2). O desenvolvimento da doença depende de cada indivíduo, podendo ocorrer casos assintomáticos ou a presença de manifestações leves ou até mesmo graves. A evolução epidemiológica da Covid-19 observada em boletins gerados pela Organização Mundial de Saúde mostrou até o dia 29 de novembro de 2021 um total de 260.867.011 casos acumulados da doença. Para o acompanhamento da evolução da Covid-19 é fundamental a realização de exames laboratoriais, que auxiliam no diagnóstico, no rastreamento, avaliando e monitorando, de modo a proporcionar um tratamento mais adequado aos indivíduos. A Covid-19 provoca uma intensa ativação do processo inflamatório e estímulo do sistema trombótico, que pode colaborar com a mortalidade causada pela doença. O exame de d-dímero nesse caso, é importante, pois avalia a suspeita de tromboembolismo e trombose venosa profunda. Além disso, o d-dímero por ser um marcador de coagulação, sendo o produto da degradação da fibrina, associa a elevação nos seus níveis a formação de coágulos. Diante do exposto, este estudo teve como objetivo analisar os níveis de d-dímero e a sua relação com a evolução do quadro clínico de pacientes diagnosticados com a Covid-19, através de uma revisão sistemática. Foi realizada uma pesquisa eletrônica retrospectiva, de agosto a outubro de 2021 nas bases de dados PubMed, Web of Science e Lilacs. A estratégia de busca se baseou na utilização dos descritores “Covid-19” OR “SARS-CoV-2 AND "D-dimer”, obtida da MeSH (*Medical Subject Headings*). Foram encontrados 726 artigos, onde após a revisão do texto completo dos artigos, 16 artigos elegíveis foram escolhidos. Os artigos elegíveis incluídos nessa revisão sistemática compararam os níveis de d-dímero de sobreviventes e não sobreviventes acometidos pela Covid-19. Ao analisar os dados concluiu-se que indivíduos com a Covid-19 que vieram a óbito tinham na admissão um valor de d-dímero mais elevado e idade superior se comparado com o grupo de sobreviventes, além disso, nos estudos onde a hipertensão foi citada como comorbidade, foi visto que ela se manifestou em porcentagem maior no grupo não sobrevivente.

Palavras-chaves: Covid-19. SARS-CoV-2. D-dimer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES – Referencial teórico e Métodos

Figura 1 – Novos casos de Covid-19 por data de notificação no Brasil.....	11
Figura 2 – Identificação dos estudos por meio de bancos de dados e registros.....	17

LISTA DE ILUSTRAÇÕES – Artigo

Figura 1 - Identificação dos estudos por meio de bancos de dados e registros.....	24
--	----

LISTA DE TABELAS – Artigo

Tabela I – Relação do D-dímero com a mortalidade causada pela Covid-19.....	26
--	----

LISTA DE QUADROS – Referencial Teórico

Quadro 1 – Comparação entre métodos diagnósticos.....	12
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	7
2 OBJETIVOS.....	9
2.1 Objetivo geral.....	9
2.2 Objetivo específico.....	9
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	10
3.1 Covid-19.....	10
3.1.1 Epidemiologia.....	11
3.1.2 Diagnóstico.....	12
3.1.3 Tratamento.....	13
3.2 A qualidade dos resultados gerados pelos exames laboratoriais.....	14
3.3 Exames laboratoriais.....	15
3.3.1 D-dímero.....	15
4 MATERIAS E MÉTODOS.....	17
4.1 Desenho do estudo.....	17
4.2 Critérios de Inclusão.....	18
4.3 Critérios de Exclusão.....	18
4.4 Coleta de Dados.....	18
5 RESULTADOS.....	19
6 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A doença do coronavírus, descoberta no ano de 2019 – Covid-19 foi identificada primeiramente em Wuhan, na China, é causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave - coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). O órgão mais afetado pela doença são os pulmões, porém o vírus pode atingir outros órgãos como: os rins, o fígado, o intestino delgado, entre outros (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015). De acordo com cada indivíduo, o desenvolvimento da doença pode acarretar casos assintomáticos, casos com manifestações clínicas leves ou graves (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Alguns sintomas comuns causados pela doença são febre, coriza, fadiga, tosse, náuseas, vômito, diarreia e desconforto abdominal, sendo que o aparecimento desses sintomas irá depender de fatores como dia e progressão da doença (HOLSHUE et al., 2020).

A evolução epidemiológica mundial da Covid-19 pode ser visualizada através dos boletins gerados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que mostraram até o dia 29 de novembro de 2021 um total de 260.867.011 casos acumulados da doença, sendo que nos últimos 7 dias foram relatados 3.752.280 novos casos (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2021).

O diagnóstico da Covid-19 é feito através de testes moleculares, sorológicos e testes rápidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Dependendo do estágio da doença, determinados testes são mais eficientes para a detecção do vírus (BÖGER et al., 2021). Para o acompanhamento da evolução da Covid-19 é essencial realizar testes hematológicos, bioquímicos e radiográficos (ABBAS et al., 2020). Desse modo exames laboratoriais são fundamentais, pois auxiliam no diagnóstico, no rastreamento, avaliando e monitorando, estimando prognósticos, proporcionando um tratamento mais adequado aos indivíduos (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019).

A Covid-19 provoca uma intensa ativação do processo inflamatório e estímulo do sistema trombótico, que pode colaborar com a mortalidade causada pela doença (ORSINI et al., 2020). Com isso, a dosagem plasmática de d-dímero pode ser usada para avaliar a suspeita de tromboembolismo e trombose venosa profunda. O d-dímero é caracterizado por ser o produto da degradação da fibrina pela ação da plasmina que age sobre os fragmentos de fibrina D, gerando a trombina. A fibrina está relacionada com o processo de coagulação, por isso, elevação nos valores desse marcador estão relacionados a formação de coágulos (WILLIAMSON; SNYDER, 2016).

Diante do exposto acima, o objetivo desse estudo foi analisar os níveis de d-dímero e a sua relação com a evolução do quadro clínico de pacientes diagnosticados com a Covid-19, através de uma revisão sistemática. Estudos como este podem auxiliar profissionais da saúde a relacionar os níveis de d-dímero com a gravidade da Covid-19, além de elucidar as possíveis alterações desencadeadas pela doença em diversos sistemas do organismo proporcionando um tratamento mais adequado a esses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Através de uma revisão da literatura, analisar os níveis de d-dímero e a sua relação com a evolução do quadro clínico de pacientes diagnosticados com a Covid-19.

2.2 Objetivo Especifico

- Identificar e comparar os níveis de d-dímero de sobreviventes e não sobreviventes acometidos pela Covid-19;
- Relacionar a Covid-19 com possíveis comorbidades;
- Identificar e comparar a faixa etária de sobreviventes e não sobreviventes acometidos pela Covid-19;

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 COVID-19

O coronavírus caracteriza-se genomicamente por ser um vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, possuir em sua estrutura circular espículas de superfície, lembrando o formato de uma coroa, por isso, é denominado coronavírus. Na sua maioria, os coronavírus dedicam-se em infectar apenas uma espécie de animal, ou quando se propagam para espécies que estejam relacionadas atingem apenas um grupo pequeno. Porém, com a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), isso muda, ela irá se disseminar e infectar em grande proporção, incluindo humanos, macacos, cães, gatos, roedores (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

A Covid-19 é causada pelo SARS-CoV-2. Esse vírus pertence à família *Coronaviridae*, sendo classificado como um Betacoronavírus. É um vírus envelopado, que ao sair da célula do hospedeiro precisa que ocorra a clivagem da proteína S, colaborando assim para a fusão do envelope viral com a membrana do hospedeiro. O SARS-CoV-2 foi identificado, pela primeira vez, em 2019, em Wuhan, na China tendo como característica ser uma infecção respiratória. Apesar de o órgão mais acometido pela doença ser os pulmões, o vírus pode se propagar e acabar acometendo outros órgãos como: rins, fígado, intestino delgado, entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021; SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

A manifestação dos sintomas da doença vai ser relativa para cada indivíduo, podendo haver casos assintomáticos ou manifestações clínicas consideradas leves ou até mesmo graves (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Dentre os sintomas comuns, que podem ser retratados por pessoas que foram diagnosticadas com a Covid-19 estão: febre, tosse, coriza, fadiga, náuseas, vômito, diarreia, desconforto abdominal. A ocorrência desses sintomas, vai depender do decorrer dos dias e da progressão da doença (HOLSHUE et al., 2020). Já em indivíduos hospitalizados que desenvolveram sintomas graves, foi retratado o desenvolvimento de pneumonia (58,3%), lesão renal aguda (9,7%) e síndrome do desconforto respiratório agudo (8,3%) (TEICH et al., 2020). A transmissão da doença ocorre através de indivíduos infectados com o SARS-CoV-2, que acabam transmitindo o vírus mediante contato próximo, por meio de secreções ou gotículas respiratórias. A transmissão também pode acontecer por meio de objetos ou superfícies contaminadas, além de aerossóis (CASCELLA et al., 2021).

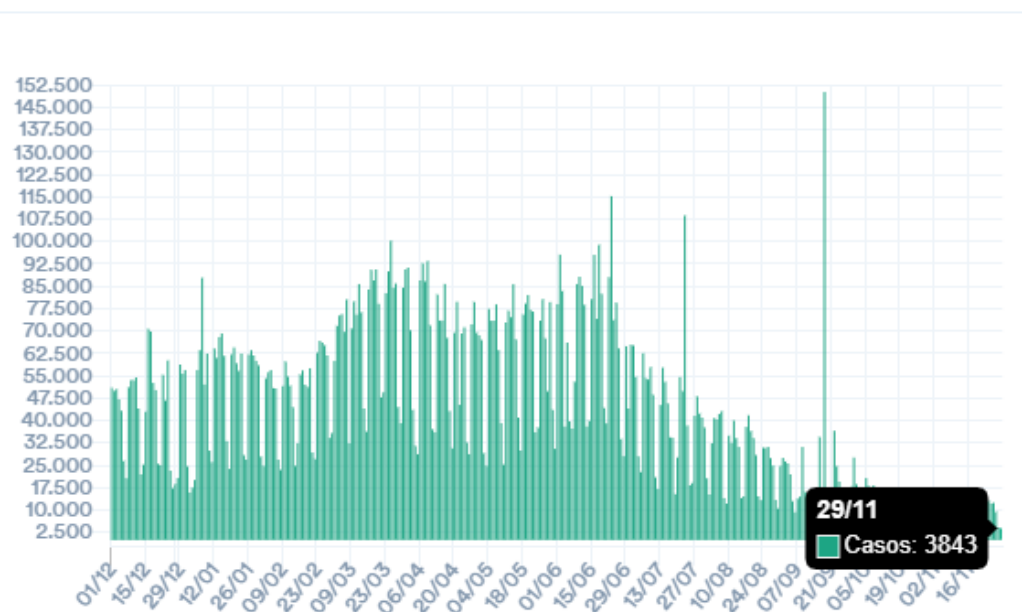
3.1.1 Epidemiologia

Em um estudo realizado por Chen et al., 2020, na China, foi observado que o SARS-CoV-2 infectou principalmente homens mais velhos, que possuíam alguma comorbidade. Em alguns casos a doença acabou causando graves complicações respiratórias, que em determinadas situações levaram à morte.

De acordo com dados obtidos pela OMS, houve a notificação de 3.752.280 novos casos nos últimos 7 dias, refletindo num total de 260.867.011 casos de covid-19 já confirmados em todo o mundo, além de um total de 5.200.267 mortes até o dia 29 de novembro de 2021 (WHO, 2021).

A Figura 1, demonstra os novos casos de Covid-19 por data de notificação no Brasil, colaborando para um total de 22.084.749 casos já confirmados e 614.376 mortes por Covid-19 até o momento, dados obtidos em 29 de novembro de 2021 (BRASIL, 2021).

Figura 1: Novos casos de Covid-19 por data de notificação no Brasil.



Fonte: Secretarias Estaduais de Saúde. Brasil, 2021.

O estado do Rio Grande do Sul contabilizou nas últimas 24 horas 339 novos casos da Covid-19 e 6 óbitos, resultando em um total de 1.490.272 casos já confirmados da doença e um total de 36.083 óbitos até o dia 29 de novembro de 2021 (SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS, 2021).

3.1.2 Diagnóstico

Para o diagnóstico da Covid-19, são usados testes moleculares, sorológicos e testes rápidos. Os testes moleculares, como o RT-PCR ou RT-qPCR (Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa e amplificação em tempo real) e o teste RT-LAMP (Amplificação isotérmica mediada por alça com transcrição reversa) que é semelhante ao RT-PCR, porém usa a amplificação isotérmica, são testes que se baseiam na detecção do RNA do vírus. No método RT-PCR são coletadas amostras da nasofaringe ou saliva, já no método de RT-LAMP é usado apenas a amostra de nasofaringe, de modo que a sensibilidade do teste de RT-PCR, ao usar a amostra de nasofaringe, é maior se comparado com o teste de RT-LAMP (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021; PAVÃO et al., 2020; DASA, 2020).

O teste molecular de RT-PCR é considerado o teste padrão ouro para o diagnóstico da Covid-19, por sua especificidade, mas deve ser levado em conta que dependendo o estágio da doença outros métodos podem ser mais eficientes para a detecção do vírus, conforme demonstrado no quadro 1 (BÖGER et al., 2021; LIMA et al., 2020). Segundo Van Kasteren et al., 2020, foi possível observar na avaliação de sete kits (Altona Diagnostics, BGI, CerTest Biotec, KH Medical, PrimerDesign, R-Biopharm AG, Seegene) de RT-PCR uma eficiência igual ou até mesmo maior que 96% na Reação em cadeia de polimerase (PCR) de amostras clínicas com várias concentrações de RNA viral, de modo que, todos os kits foram capazes de identificar positivamente dez amostras com concentrações mais elevadas de RNA SARS-CoV-2.

Quadro 1 - Comparação entre métodos diagnósticos.

RT- PCR	SOROLOGIA (IgA, IgM e IgG)
Vantagens: é considerado sensível, específico, detecção nos primeiros dias da doença.	Vantagens: Fácil de executar, rápido, detecta prevalência da doença.
Desvantagens: custo elevado, necessidade de uma estrutura laboratorial, equipe especializada.	Desvantagens: reações cruzadas, na fase inicial da infecção possui baixa sensibilidade.

Fonte: adaptado de LIMA et al., 2020.

Os testes sorológicos detectam os anticorpos produzidos pelo sistema imunológico do indivíduo ao longo da infecção, são métodos baseados em técnicas imunozimáticas, de quimioluminescência e eletroquimioluminescência. Em relação aos testes rápidos, existem dois tipos, o de antígeno que é feito na fase aguda da infecção (nos primeiros dias de sintomas) e o de anticorpos, realizado no período de recuperação da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021; DASA, 2020).

Para acompanhar o desenvolvimento da Covid-19, é fundamental a realização de testes hematológicos, bioquímicos e radiográficos (ABBAS et al., 2020). Devido aos sintomas da Covid-19 serem semelhantes a outros vírus respiratórios, associar os sintomas dos pacientes com outros recursos, como exame de imagem colabora para um diagnóstico eficiente (LIMA et al., 2020).

3.1.3 Tratamento

Até o momento não existem medicamentos específicos para combater o vírus SARS-CoV-2, as medicações que vem sendo utilizadas são baseadas em experiências no tratamento de outros vírus como o da síndrome respiratória aguda grave (SARS), da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), ou em outros vírus Influenza descobertos anteriormente (LU, 2020).

Alguns exemplos de medicamentos que vêm sendo utilizados para tratar a Covid-19 são: Redemsvir, Favipiravir, Ribavirina, Arbidol, Hidroxicloroquina e Azitromicina. Esses medicamentos, são capazes de atuarem em diferentes alvos no vírus, podem inibir a RNA polimerase dependente, inibir a fusão do vírus com a membrana da célula alvo, promover uma acidificação endossômica, além de exocitose viral e proteases de dois tipos diferentes (DA SILVA NETO et al., 2020). Com a evolução na investigação dos mecanismos moleculares da infecção pelo SARS-CoV-2, será possível o desenvolvimento de medicamentos antivirais mais específicos e de vacinas eficazes, que proporcionarão a redução da mortalidade no mundo (SEYED HOSSEINI et al., 2020).

Em 2020, foi emitido pela OMS, uma lista de uso emergencial para a vacina da Pfizer, em 2021, para duas versões da AstraZeneca/-Oxford, além da vacina desenvolvida pela Johnson & Johnson. À medida que as vacinas são produzidas, vão sendo feitas análises independentes, comprovando sua segurança e eficiência em ensaios clínicos, além disso, são seguidas normas para sua fabricação e ainda é preciso a aprovação do país onde é fabricada, antes da sua pré-qualificação pela OMS. A revisão e a análise dos dados também são fatores importantes para o desenvolvimento e a administração das vacinas pelos países (WHO, 2021).

Em todo o mundo, cientistas se dedicaram para desenvolver vacinas com potenciais eficientes para combater a Covid-19, as vacinas são traçadas para que o sistema imunológico crie anticorpos e reconheça o vírus, podendo combater de uma forma mais eficiente a doença. Existem vacinas de vários tipos, têm as que se baseiam em vírus inativados ou enfraquecidos; as que utilizam fragmentos de proteínas; as que utilizam vetores virais; e as vacinas de RNA e ácido desoxirribonucleico (DNA) (WHO, 2021). É válido ressaltar, que mesmo após a imunização ser alcançada por meio da vacinação ou pela própria infecção, poderá ocorrer o surgimento, devido à pressão relativa, de cepas capazes de escaparem dessa resposta imune que foi adquirida, por isso, é imprescindível que a vigilância e o acompanhamento contínuo aconteçam mesmo após o fim da pandemia (DOS SANTOS, 2021).

3.2 A qualidade dos resultados gerados pelos exames laboratoriais

O controle de qualidade em laboratórios de análises clínicas é fundamental, visto que garante a qualidade e a segurança dos resultados gerados. As atividades exercidas nas fases pré-analítica, analítica e pós analítica podem interferir na qualidade e veracidade dos resultados, por isso, é importante a instrução dos indivíduos envolvidos em cada uma das fases (DOS SANTOS; JUNIOR, 2015). Os erros laboratoriais ocorrem muito mais nas fases pré-analítica e pós analítica se comparado com a fase analítica (WILLIAMSON; SNYDER, 2016). A fase pré-analítica é a mais propensa a erros, esses erros são direcionados propriamente a realização de atividades manuais (GUIMARÃES et al., 2011).

Na fase pré-analítica a orientação sobre a realização do exame é muito importante, pois algumas situações específicas podem impactar diretamente nos resultados dos exames solicitados. Alguns erros pré-analíticos comuns são: amostra insuficiente, inadequada ou não identificada corretamente, requisições erradas solicitadas pelos médicos, transporte e processamento demorados, coleta realizada de forma errada para aquele tipo de exame, má instrução e preparação do paciente (ARAGÃO; ARAUJO, 2019). Além disso, é importante levar em consideração a variação circadiana do paciente, pois no caso do cortisol, hormônio envolvido na regulação do estresse e do sono, se a dosagem for realizada no período da tarde resultará em níveis mais baixos, do que se for feita pela manhã. Parâmetros laboratoriais de alguns exames podem diferir dependendo do gênero do indivíduo e idade. A utilização de medicamentos, álcool, cigarro e a prática de atividades físicas também podem colaborar para alterações nos resultados (FLEURY, 2019).

A fase analítica irá se deter na execução do exame, portanto, os erros analíticos consistem em erros relacionados a análise das informações desde a coleta dos dados. Esses erros, com o passar dos anos foram reduzidos expressivamente, porém, o aparecimento de interferentes na realização dos imunoenaios ainda causa um impacto para os pacientes. Para determinar a confiabilidade de um exame, é necessário acurácia e precisão, que serão responsáveis por refletir o desempenho do método utilizado, além de sensibilidade e especificidade que será capaz de mostrar como o exame diferencia a presença ou não de determinada doença. A fase pós-analítica corresponde aos processos de validação e liberação dos laudos. Para que os erros pós-analíticos não ocorram, é preciso a elaboração adequada de procedimentos, que irão assegurar a identificação correta dos resultados dos exames nos prontuários dos pacientes, levando em conta, os valores de referência e a posterior interpretação desses resultados (FLEURY, 2019; WILLIAMSON; SNYDER, 2016).

3.3 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais são muito importantes, pois auxiliam no rastreamento, no diagnóstico, na identificação de fatores de risco, de modo a permitir uma ação imediata para a prevenção de determinada doença. Além disso, podem identificar alterações em quadros assintomáticos, o que irá possibilitar um tratamento antes do aparecimento ou agravamento dos sintomas. Desta forma, os exames laboratoriais conseguem avaliar e monitorar doenças, estimar prognósticos, de forma a proporcionar tratamento adequado e uma condição de vida melhor aos indivíduos (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019).

3.3.1 D-dímero

A dosagem plasmática de d-dímero é usada para avaliar a suspeita de tromboembolismo e trombose venosa profunda. O d-dímero é caracterizado por ser o produto da degradação da fibrina pela ação da plasmina que age sobre os fragmentos de fibrina D, gerando a trombina. A fibrina está relacionada com o processo de coagulação, por isso, elevação nos valores desse marcador estão relacionados a formação de coágulos. Os valores de referência para dosagem plasmática de d-dímero são abaixo de 500 nanogramas por decilitro (ng/dl) (SOARES et al., 2007; WILLIAMSON; SNYDER, 2016). Devido ser difícil diagnosticar indivíduos acometidos por tromboembolismo pulmonar (TEP), pelo fato dos sintomas e sinais serem inespecíficos, a dosagem de d-dímero se torna útil devido a sua sensibilidade em casos de TEP, pois valores

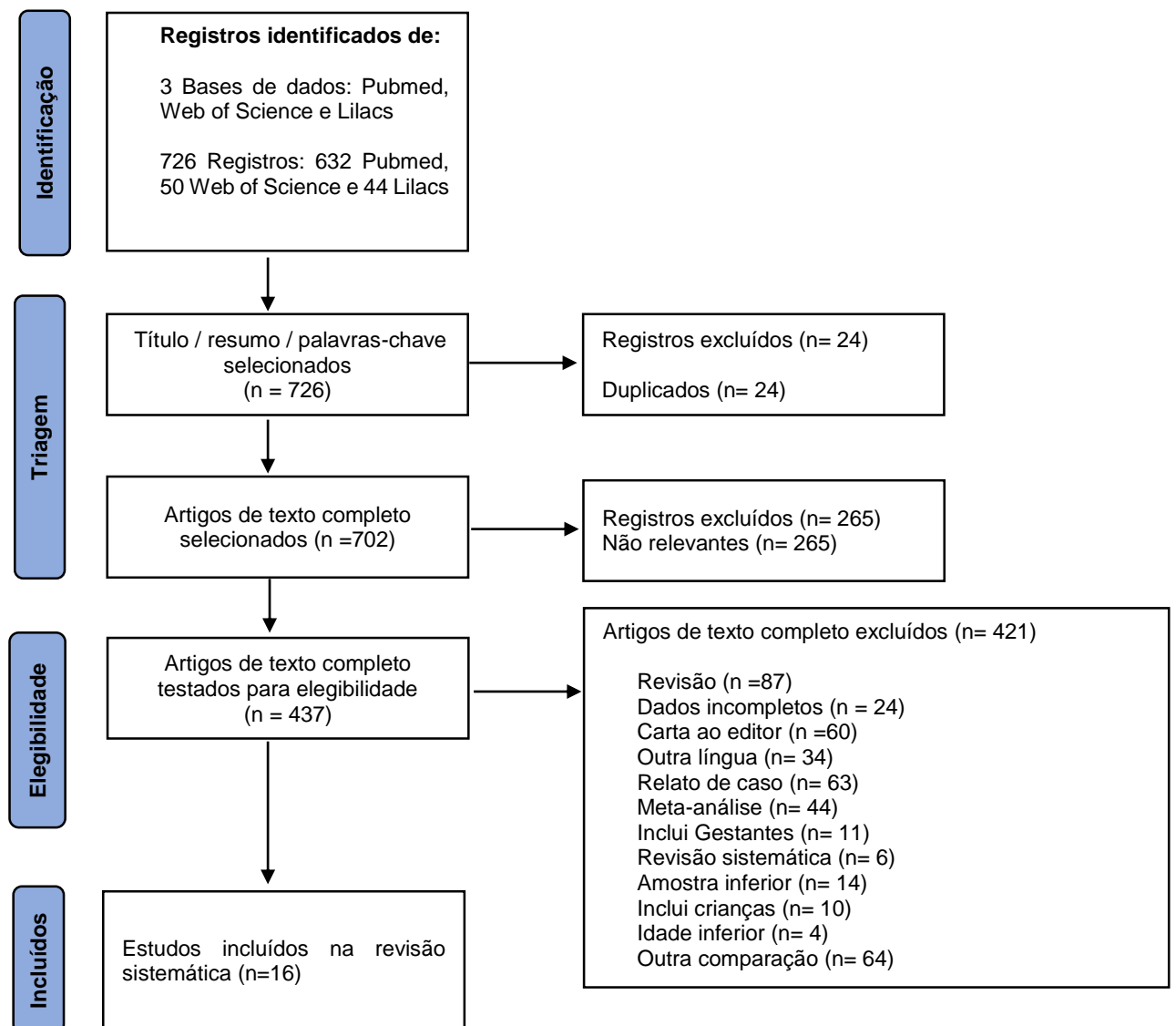
normais ou reduzidos do d-dímero, praticamente excluem a possibilidade de TEP (COSTA; VELOSO; LIMA, 2011).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Foi realizada uma pesquisa eletrônica retrospectiva, de agosto a outubro de 2021 nas bases de dados PubMed, Web of Science e Lilacs. A estratégia de busca se baseou na utilização dos descritores “Covid-19” OR “SARS-CoV-2 AND "D-dimer”, obtida da MeSH (*Medical Subject Headings*).

Figura 2 - Identificação dos estudos por meio de bancos de dados e registros.



Fonte: adaptado de PRISMA, 2021.

4.2 Critérios de Inclusão

Foram incluídos na revisão artigos encontrados nas bases de dados PubMed, Web of Science e Lilacs que seguiam os seguintes critérios:

- Faixa etária: ≥ 16 anos;
- Amostra de indivíduos: ≥ 80 ;
- Artigos em inglês;
- Artigos sobre Covid-19 que comparassem o nível de d-dímero de sobreviventes e não sobreviventes;

4.3 Critérios de Exclusão

Como critério de exclusão foram considerados estudos abrangendo outras doenças, com dados incompletos, estudos envolvendo gestantes e crianças, artigos de revisão, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos de caso, carta ao editor.

4.4 Coleta de Dados

Foram coletadas algumas informações de cada artigo, como amostra de pacientes, idade, local, delineamento, comorbidades, níveis de d-dímero de sobreviventes e não sobreviventes acometidos pela Covid-19, equipamentos utilizados para dosar o d-dímero, valores de referência.

5 RESULTADOS

Os resultados e a discussão serão apresentados na forma de artigo intitulado: “ Níveis de d-dímero e a sua relação com a evolução do quadro clínico de pacientes diagnosticados com a Covid-19: uma revisão sistemática” que será encaminhado para a Revista Interdisciplinar de Promoção da Saúde.

NÍVEIS DE D-DÍMERO E A SUA RELAÇÃO COM A EVOLUÇÃO DO QUADRO CLÍNICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM A COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Letícia Rediske¹, Danielly Joani Bullé¹, Aline Daniele Schuster¹

RESUMO

Introdução: A doença do coronavírus, descoberta no ano de 2019 – Covid-19 foi identificada pela primeira vez em Wuhan, na China, é causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave - coronavírus 2 (SARS-CoV-2). A covid-19 provoca uma intensa ativação do processo inflamatório e estímulo do sistema trombotico, que pode colaborar com a mortalidade causada pela doença. O d-dímero é caracterizado por ser o produto da degradação da fibrina pela ação da plasmina que age sobre os fragmentos de fibrina D, gerando a trombina. A fibrina está relacionada com o processo de coagulação, por isso, elevação nos valores desse marcador estão relacionados a formação de coágulos. **Objetivo:** analisar os níveis de d-dímero e a sua relação com a evolução do quadro clínico de pacientes diagnosticados com a Covid-19. **Método:** foi realizada uma revisão da literatura, de agosto a outubro de 2021, e visando alcançar o máximo de sensibilidade na estratégia de busca, foram utilizados os seguintes descritores: “Covid-19” OR “SARS-CoV-2 AND "D-dimer”, obtida da MeSH (*Medical Subject Headings*). **Resultados:** a pesquisa eletrônica foi realizada por meio da estratégia de busca citada acima e foram encontrados 726 artigos. Após a revisão do texto completo dos artigos, 16 artigos elegíveis foram escolhidos. Os artigos elegíveis incluídos nessa revisão sistemática compararam os níveis de d-dímero de sobreviventes e não sobreviventes acometidos pela Covid-19. **Conclusão:** os indivíduos com a Covid-19 que vieram a óbito tinham na admissão um valor de d-dímero mais elevado e idade superior se comparado com o grupo de sobreviventes, além disso, nos estudos onde a hipertensão foi citada como comorbidade, foi visto que ela se manifestou em porcentagem maior no grupo não sobrevivente.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; D-dimer.

¹ Universidade de Santa Cruz – UNISC, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil. E-mail: alinedschuster@unisc.br

D-DIMER LEVELS AND THEIR RELATIONSHIP WITH THE EVOLUTION OF THE CLINICAL PICTURE OF PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease, discovered in the year 2019 - Covid-19 was first identified in Wuhan, China, is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus - coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Covid-19 provokes an intense activation of the inflammatory process and stimulation of the thrombotic system, which may contribute to the cause caused by the disease. The d-dimer is used to be the product of fibrin degradation by the action of plasmin which ages on fibrin D fragments, generating thrombin. Fibrin is related to the coagulation process, therefore, an increase in the values of this marker is related to clot formation. **Objective:** to analyze the levels of dimer and its relationship with the evolution of the clinical picture of patients diagnosed with a Covid-19. **Method:** a literature review was carried out from August to October 2021, and in order to achieve maximum sensitivity in the search strategy, the following descriptors were used: "Covid-19" OR "SARS-CoV-2 " AND "D-dimer ", obtained from MeSH (Medical Subject Headings). **Results:** the electronic search was performed using the search strategy mentioned above and 726 articles were found. After reviewing the full text of the articles, 16 chosen articles were chosen from d-dimer of survivors and non-survivors affected by Covid-19. **Conclusion:** the requirements with a Covid-19 that lost one death had a higher d-dimer value on admission and older age compared to the group of survivors, in addition, in studies where hypertension was cited as a comorbidity, it was seen that it manifested in a higher percentage in the non-survivor group.

Keywords: Covid-19; SARS-CoV-2; D-dimer.

6 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível observar nesta revisão sistemática que os indivíduos que vieram a óbito tinham na admissão um valor de d-dímero mais elevado e idade superior se comparado com o grupo de sobreviventes, além disso, nos estudos onde a hipertensão foi citada como comorbidade, foi visto que ela se manifestou em porcentagem maior no grupo não sobrevivente.

As limitações do estudo são referentes a maioria dos artigos incluídos terem feito a comparação de medianas dos níveis de d-dímero e da idade, sendo que somente dois estudos incluídos retrataram a média dos mesmos. Além disso, a maioria dos estudos não retratou o equipamento que foi realizado a dosagem de d-dímero, nem o seu valor de referência. Dessa forma, é necessário que outros estudos comparem através de médias os valores de d-dímero e de idade, onde identifiquem o método utilizado para dosagem desse marcador de coagulação, possibilitando uma melhor compreensão do prognóstico da Covid-19. Por conseguinte, esse estudo foi de suma importância, pois destaca que o d-dímero como marcador de coagulação, fornece informações cruciais, de forma rápida, de modo a auxiliar no tratamento logo no estágio inicial da internação, propiciando o uso ideal de recursos clínicos.

REFERÊNCIAS

ABBAS, S. et al. *Establishment of diagnostic protocols for covid-19 patients*. Pakistan Journal of Medical Sciences, v. 36, n. 7, p. 1634–1639, 2020.

ARAGÃO, D. P.; ARAUJO, R. M. L. *Orientação ao paciente antes da realização de exames laboratoriais*. Revista Brasileira de Análises Clínicas, 2019. Disponível em: < <http://www.rbac.org.br/artigos/orientacao-ao-paciente-antes-da-realizacao-de-exames-laboratoriais/> >. Acesso em: 28 de abril de 2021.

BÖGER, B. et al. *Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19*. American Journal of Infection Control, v. 49, n. 1, p. 21–29, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Painel Coronavírus*. Publicado em: 29 de novembro de 2021. Disponível em: < <https://covid.saude.gov.br/> >. Acesso em: 29 de novembro de 2021.

CASCELLA, M. et al. *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. Statpearls, 2021. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> >. Acesso em: 02 de maio de 2021.

CHEN, N. et al. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study*. The Lancet, v. 395, p. 507–513, 2020.

CONASS. *Secretária Estaduais de Saúde*. Publicado: 01 de maio de 2021. Disponível em: < <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/> >. Acesso em: 01 de maio de 2021.

COSTA, C. A. DA R.; VELOSO, D. P.; LIMA, L. M. *Importância da dosagem do Dímero D no diagnóstico e exclusão do tromboembolismo pulmonar*. Infarma. Ciências Farmacêuticas, v. 23, n. 3, p. 22–24, 2011.

DASA. *Exames diagnósticos para COVID-19*. Disponível em: < <https://dasa.com.br/exames-covid-sorologia-pcr> >. Acesso em: 03 de maio de 2021.

DA SILVA NETO, I. F. et al. *Alvos Moleculares dos Fármacos no Tratamento da COVID-19*. Cadernos de Prospecção, v. 13, n. 5, p. 1251–1271, 2020.

DOS SANTOS, A. P.; JUNIOR, G. Z. *Controle de qualidade em laboratórios clínicos*. Revista UNINGÁ, v. 45, p. 60–67, 2015.

DOS SANTOS, W. G. *Impact of virus genetic variability and host immunity for the success of COVID-19 vaccines*. Elsevier: Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 136, 2021.

FLEURY. *Exames laboratoriais e a importância dos cuidados pré-analíticos*. Publicado em: 02 de julho de 2019. Disponível em: < <https://www.fleury.com.br/medico/artigos-cientificos/exames-laboratoriais-e-a-importancia-dos-cuidados-pre-analiticos> >. Acesso em: 30 de abril de 2021.

GUIMARÃES, A. C. et al. *O laboratório clínico e os erros pré-analíticos*. Rev. HCPA, v. 31,

n. 1, p. 66–72, 2011.

HOLSHUE, M. L. et al. *First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States*. The New England Journal of Medicine, p. 1–9, 2020.

LIMA, F. L. O. et al. *Diagnóstico da COVID-19: importância dos testes laboratoriais e dos exames de imagem*. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 9, n. 9, p. 1–15, 2020.

LU, H. *Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019- nCoV)*. BioScience Trends, v. 14, n. 1, p. 69–71, 2020.

MINISTERIO DA SAÚDE. *Coronavírus: Sobre a doença*. Disponível em: < <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca> >. Acesso em: 24 de abril de 2021.

NICOLL, D.; LU, C. M.; MCPHEE, S. J. *Manual de Exames Diagnósticos*. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

ORSINI, M. et al. *Coagulação intravascular disseminada e COVID-19: mecanismos fisiopatológicos*. Revista de Saúde, v. 11, n. 1, p. 87-90, 2020.

PAVÃO, A. L. et al. *Nota técnica: Considerações sobre o diagnóstico laboratorial da Covid-19 no Brasil*. FIOCRUZ, 2020. Disponível em: < <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/42557/2/Considera%C3%A7%C3%B5esDiagnosticoLaboratorialPandemia.pdf> >. Acesso em: 26 de abril de 2021.

PRISMA. Novo Prisma. Publicado em: 21 de abril de 2021. Disponível em: < <https://www.htanalyze.com/blog/novo-prisma-cinco-dicas-para-elaborar-o-fluxograma-de-selecao-de-estudos-da-sua-revisao-sistematica/>>. Acesso em: 20 de outubro de 2021.

SANTOS, N. S. DE O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. *Virologia Humana*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2015.

SEYED HOSSEINI, E. et al. *The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies*. Virology, v. 551, p. 1–9, 2020.

SOARES, J. L. M. F. et al. *Métodos diagnósticos consulta rápida*. Porto Alegre: Artmed, 2007.

SUS. Sistema Único de Saúde. *Covid-19 no Brasil*. Publicado em: 29 de novembro de 2021. Disponível em: < https://susanalitico.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html >. Acesso em: 29 de novembro de 2021.

TEICH, V. D. et al. *Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil*. Einstein, v. 18, p. 1–7, 2020.

VAN KASTEREN, P. B. et al. *Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19*. Journal of Clinical Virology, v. 128, 2020.

WHO. *Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines*. Publicado em: 08 de abril de 2021. Disponível em: < [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines) >. Acesso em: 04 de maio de 2021.

WHO. WHO *Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Publicado em: 29 de novembro de 2021. Disponível em: < <https://covid19.who.int/table> >. Acesso em: 29 de novembro de 2021.

WILLIAMSON, M. A.; SNYDER, L. M. *Wallach Interpretação de Exames Laboratoriais*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2016.