

DÍMERO-D: UM MARCADOR DA GRAVIDADE DO COVID-19

DIMERO D: A COVID-19 GRAVITY MARKER

VICTORIA FRIGERIO **BONIFACIO**¹, PAULO ROBSON DE **CASTRO**², EDILAINE NOLASCA DA **SILVA**³, JORGINO JULIO **CESAR**^{4*}

1. Acadêmica do curso de graduação Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário UNA Campus Contagem; 2. Biomédico graduado pelo Centro Universitário UNA Campus Contagem; 3. Biomédica com pós-graduação em Citologia Oncótica. Coordenadora do Laboratório Júlia Kubitscheck Rede Fhemig; 4 Professor orientador. Curso de Biomedicina do Centro Universitário UNA Campus Contagem.

* Centro Universitário UNA - Avenida Maria Da Gloria Rocha, 175, Contagem, Minas Gerais, Brasil CEP: 32010-375. jorginoj@gmail.com

Recebido em 02/05/2021. Aceito para publicação em 09/06/2021

RESUMO

O SARS-CoV-2 disseminou-se rapidamente por todo o mundo causando uma pandemia. Devido a isso, inúmeros casos de infecção e óbitos estão sendo registrados dia após dia. Os esforços dos profissionais da saúde no combate ao SARS-CoV-2 trouxeram descobertas de preditores eficazes para melhorar o manejo dos indivíduos com COVID-19. Para o presente estudo, destacou-se o uso do dímero-D como um marcador de gravidade, uma vez que a doença pode aumentar a ocorrência de inflamação e a possibilidade do desenvolvimento de eventos tromboembólicos.

PALAVRAS-CHAVE: Covid-19, dímero-D, SARS-CoV-2, marcador, gravidade.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 has spread rapidly around the world causing a pandemic. Because of this, day after day innumerable cases of infection and deaths are recorded, and the efforts of health professionals to combat SARS-CoV-2 have brought discoveries of effective predictors to improve the management of individuals with COVID-19. For the present study, was highlighted the use of D-dimer as a marker of severity, since the disease can increase the occurrence of inflammation and the possibility of the development of thromboembolic events.

KEYWORDS: Covid-19, D-dímer, SARS-CoV-2, highlighter, gravity.

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foram relatados os primeiros casos de COVID-19, em Wuhan, província de Hubei, na China, doença viral provocada pelo SARS-CoV-2, cuja informação genética está contida em um RNA de fita simples, que necessita ser transcrito em um RNA mensageiro funcional para que o vírus se torne ativo¹.

A COVID-19 é uma doença respiratória com sintomas inespecíficos; entre eles destacam-se a febre, a tosse, dores no corpo, mal-estar e falta de ar, que podem

ser manifestados em graus diferentes, de forma leve, moderada e grave².

Os níveis elevados de dímero-D foram observados em indivíduos que necessitam de hospitalização, devido à síndrome aguda respiratória grave, ocasionada pela infecção do COVID-19. Diante dos inúmeros casos em grau moderado e grave, faz-se necessária a utilização de marcadores laboratoriais na tentativa de medidas imediatas para diminuir os agravos e a taxa de mortalidade de indivíduos acometidos, portanto tem sido utilizado como um preditor eficaz. O objetivo do presente trabalho é evidenciar a importância do dímero-D como preditor de complicações sistêmicas relacionadas com a infecção do SARS-CoV-2³.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi baseada na literatura especializada publicada entre os anos de 2006 a 2020. Os artigos com datas de 2006 e 2010 foram usados como base para a parte hematológica, já as publicações de 2016 a 2018 embasaram as aplicações do uso do dímero-D. Os artigos de 2019 a 2020 se referem aos temas citados acima e as publicações sobre o COVID-19, sendo o foco principal dessa revisão. As consultas foram feitas por meio de artigos científicos e estudos de casos, selecionados mediante busca nos seguintes bancos de dados: Scielo, Pubmed, Medline, Organização Mundial da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde e Ministério da Saúde. O idioma base utilizado foi o inglês, para a escolha dos artigos e estudos foram utilizados como critérios as bases de dados pesquisadas e a relevância dos estudos. Utilizando-se para a busca palavras-chave como: COVID-19, dímero-D, sistema de atuação fisiológico do SARS-CoV-2.

3. DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia

O SARS-CoV-2 causou uma crise na saúde pública devido a sua rápida disseminação por todo o mundo. No final de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a situação como uma emergência em saúde pública de interesse internacional.

Logo após, no Brasil, em 3 de fevereiro de 2020, foi declarada emergência em saúde pública de importância nacional com a finalidade de que medidas administrativas para o enfrentamento do vírus fossem tomadas com mais urgência. O primeiro caso de infecção pelo SARS-CoV-2, no território brasileiro, foi notificado pelo Ministério da Saúde no dia 26 de fevereiro de 2020. Os esforços para conter o vírus no mundo todo não foram suficientes, e os casos continuaram a subir, de maneira que, em 11 de março, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 como uma pandemia⁴.

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS)⁵, no dia 12 de novembro, os últimos dados de indivíduos confirmados foram 51.547.733 casos e o número de óbitos foram 1.275.979 no mundo. Os três países com maiores números de casos, no dia 12 de novembro de 2020, foram: Estados Unidos, em primeiro lugar, com 10.124.555, Índia, em segundo, com 8.683.916 e Brasil, com 5.700.044⁶. No Brasil, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), no dia 12 de novembro de 2020, havia 162.829 mortes⁷.

Mecanismos de transmissão

O SARS-CoV-2 é liberado nas gotículas de secreções respiratórias, além de aerossóis⁸. Dessa forma, quando um indivíduo infectado tosse, espirra ou fala, pode liberar e disseminar partículas virais que podem infectar outros indivíduos que estejam próximos. Logo, a transmissão ocorre de pessoa para pessoa por meio de autoinoculação do vírus em membranas mucosas (nariz, olhos e boca). Outra forma de transmissão possível de ocorrer é quando um indivíduo entra em contato com superfícies infectadas e, após isso, toca os olhos, nariz ou boca⁹.

Além disso, devem ser levadas em conta as evidências de transmissão por indivíduos assintomáticos, o que dificulta ainda mais o controle desse vírus, uma vez que o indivíduo, por não ter o conhecimento de que está infectado, acaba transmitindo para mais pessoas. Portanto, as diferentes formas de contágio contribuem para a alta transmissibilidade do SARS-CoV-2, fato que está associado ao seu rápido alastramento e à dificuldade de distanciamento social dos infectados. Diante disso, é recomendado que o indivíduo infectado permaneça em isolamento domiciliar no período de 10 a 14 dias, afastado, inclusive, dos familiares que residem na mesma casa¹⁰.

Fisiopatologia do SARS-COV-2

O SARS-CoV-2 é classificado como RNA+, pois induz a produção de proteínas virais a partir do próprio RNA viral. Antes das moléculas de RNA serem degradadas, a RNA polimerase sintetiza novas moléculas de RNA- que serão usadas para produzir novas moléculas de RNA+, que como as originais, irão parasitar a célula e se reproduzir em seu interior¹¹.

O capsídeo viral é formado por uma série de glicoproteínas. Destaca-se, a glicoproteína S, que é o

sítio de migração molecular do vírus aos receptores alvos nas células do hospedeiro.

O vírus SARS-CoV-2 interage com os receptores das células através da glicoproteína S, e esses receptores são também o sítio de ligação da enzima conversora do angiotensinogênio II (ECA2). Após ocorrer essa interação, acontece a endocitose do complexo receptor do vírus, visto que esse se encontra dentro da célula, sendo capaz de replicar-se e exercer a sua patogenia. Conforme exemplificado na figura 1¹².

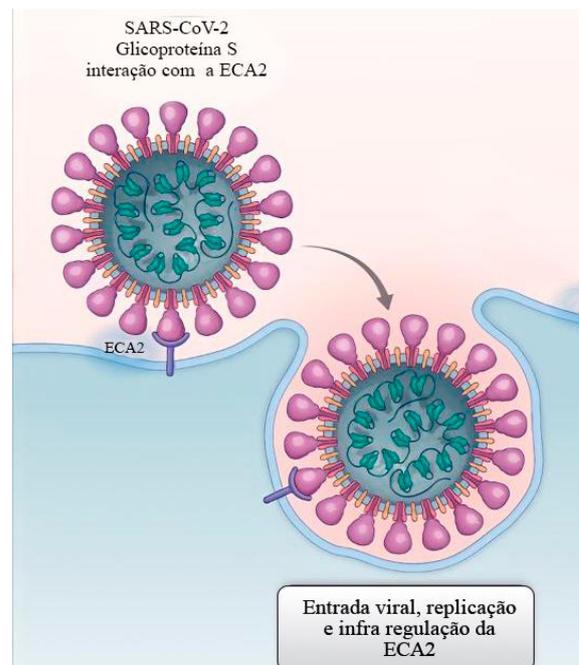


Figura 1. Interação entre o SARS-CoV-2 e o sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. **Fonte:** Adaptado de Verdecchia P, Cavallini C, Spasevvello A, *et al.* 2020.

A enzima conversora do angiotensinogênio II (ECA2) exerce funções fisiológicas importantíssimas: o angiotensinogênio é convertido pela renina em angiotensina I, que sofre um processo de clivagem, uma quebra de ligação peptídica pela enzima ECA2, formando a angiotensina 1-9, que é clivada pela ECA em angiotensina 1-7; a angiotensina I também pode ser clivada pela ECA em angiotensina II, que, por sua vez, sofre a ação da ECA2, formando novamente a angiotensina 1-7. Essa interage com os receptores MAS e AT2 gerando efeitos fisiológicos, como o aumento da vasodilatação, diminuição da fibrose, e destaca-se, para o presente estudo, a diminuição da inflamação, diminuição da trombose e diminuição dos danos pulmonares. Esses receptores da enzima conversora de angiotensina 2 são encontrados em várias regiões: no coração, nas veias e nos pulmões, com destaque para os pneumócitos tipo 2. Quando há a interação do vírus com esse receptor e a endocitose desse complexo, ocorre uma infrarregulação, que acontece devido ao número de receptores da ECA, expresso nas superfícies dessa célula, diminuir. Dessa forma, a angiotensina I só possui uma via de metabolismo, onde será clivada pela ECA, formando a angiotensina II, que interage com os receptores AT2 mas também interage com os receptores AT1, exercendo efeitos fisiológicos contrários aos

exercidos quando ligados ao receptor AT₂, como o aumento de vasoconstrição, aumento de fibrose, com ênfase no aumento da inflamação, da trombose e dos danos pulmonares e vasculares, de acordo com a figura 2¹³.

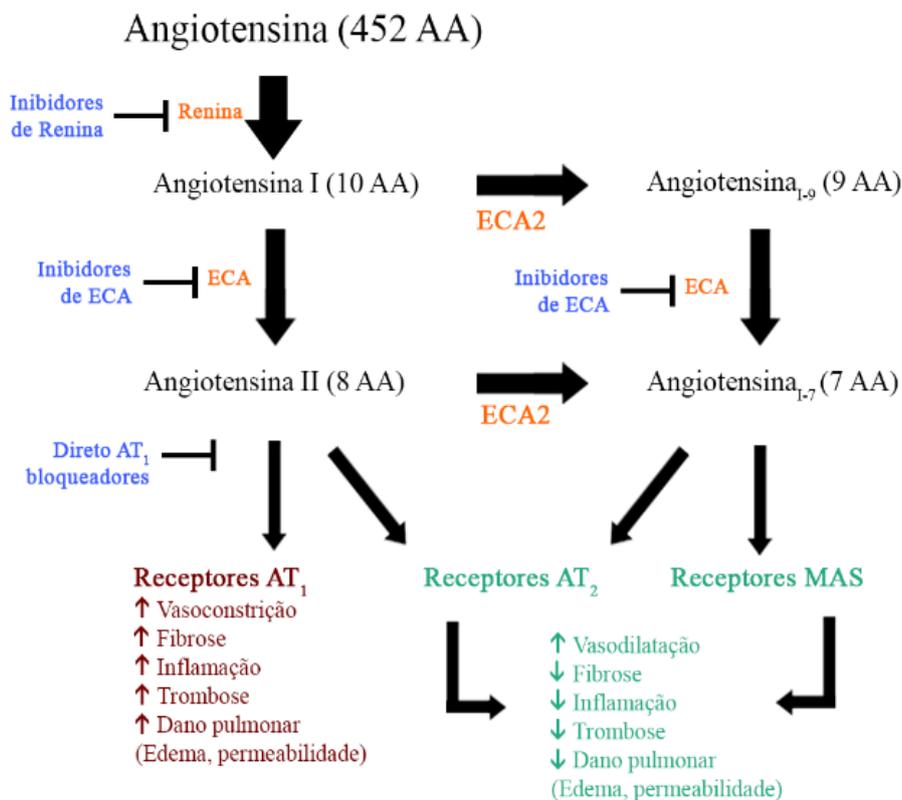


Figura 2: Efeitos contrarreguladores da angiotensina 1-7 na angiotensina II. **Fonte:** Adaptado de Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, *et al.* 2020.

Como exemplificado, o SARS-CoV-2 entra nas células via receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que se encontra nos alvéolos e ativa o processo inflamatório e trombótico; a sua infecção está relacionada ao aumento de citocinas inflamatórias e distúrbios da coagulação, com propensão à formação de trombos. Sendo assim, as células mononucleares interagem com as plaquetas ativadas e com o sistema de coagulação, ativando as células inflamatórias, o que resulta a liberação de citocinas pró-inflamatórias que levam ao comprometimento das vias normais da coagulação e à interrupção da fibrinólise¹⁴.

O SARS-CoV-2 reduz a atividade da ECA2 circulante, causando o predomínio da atividade da angiotensina II sobre as angiotensinas 1-7 e 1-9, que, além do seu efeito hipertensor e inflamatório, vai estimular a ativação do sistema de coagulação pela via do fator tissular, elevando a atividade do inibidor, que é o ativador do plasminogênio tecidual tipo 1, e inibindo a expressão do ativador do plasminogênio tecidual¹⁵.

O papel do laboratório clínico no manejo das pessoas infectadas pelo SARS-COV-2

O laboratório clínico exerce uma função muito relevante nos cuidados oferecidos aos indivíduos que são acometidos pela COVID-19, pois apresenta

resultados para as atividades de vigilância epidemiológica nas pesquisas de anticorpos, no diagnóstico com a pesquisa do material genético, prognóstico e de monitoramento terapêutico dos indivíduos internados, mediante diversos testes

solicitados pela equipe médica. Os achados laboratoriais são, portanto, de suma importância para o monitoramento e confirmação na evolução dos quadros clínicos dos indivíduos, como, por exemplo, acompanhar e medir as alterações nos valores do dímero-D¹⁶.

Os indivíduos em estágios graves e hospitalizados costumam apresentar exames laboratoriais mesmo que inespecíficos com valores alterados, como o dímero-D¹⁷.

Dímero-D

O dímero-D é um produto de degradação da fibrina, por ação da plasmina no momento da fibrinólise¹⁸. Quando acontece uma lesão endotelial, consequentemente ocorre a exposição do colágeno e da matriz endotelial. O colágeno, assim como a trombina e o ADP, é um forte estimulador

plaquetário, as plaquetas, ao serem estimuladas, sofrem uma alteração conformacional, emitindo pseudópodes, fazendo com que migrem para a região da lesão endotelial. As plaquetas ativadas interagem com o fator de Von Willebrand, que é exposto pela matriz endotelial e com as fibrinas de colágenos, promovendo a sua adesão. Na sequência, as moléculas de fibrinogênio interagem com as plaquetas estimuladas promovendo a sua agregação. Nesse ponto, essas plaquetas começam a secretar uma série de moléculas como adenosina difosfato (ADP), serotonina e o fator de crescimento derivado de plaquetas, que vão promover diversas funções fisiológicas, como a quimiotaxia, a vasoconstrição e a estimulação do reparo tecidual. Além disso, essas plaquetas ativadas, aliadas à exposição do fator tecidual, vão gerar uma atividade pró-coagulante, estimulando a ativação do sistema da coagulação. Esse sistema é composto por mecanismos que funcionam pelo processo de hemostasia, contemplando uma série de reações nas quais pró-enzimas são convertidas em enzimas ativadas com o objetivo final de gerar polímero de fibrina¹⁹.

Todos os mecanismos do sistema de coagulação devem ser estritamente regulados por meio de diversos mecanismos antitrombóticos; um desses mecanismos é a remoção do coágulo de fibrina pela fibrinólise. Nela, o ativador de plasminogênio tecidual leva à clivagem do plasminogênio em plasmina, que age removendo o coágulo de fibrina, o que leva à formação de produtos

de degradação dela. O polímero de fibrina é formado por monômeros D e E que se intercalam; quando a plasmina age removendo esse polímero de fibrina na fibrinólise, ocorre a formação de produtos de degradação da fibrina, principalmente o dímero-D²⁰.

Alterações no Dímero-D

Os eventos tromboembólicos causam a elevação no valor de dímero-D. Quando há uma quantidade maior que o normal de formação de coágulos, ocorre o aumento da fibrinólise, que é o processo da quebra da fibrina, consequentemente aumentando os níveis do dímero-D. É importante ressaltar que a dosagem desse marcador é inespecífica e pode aumentar em outras situações, como idade avançada, câncer, infecção, doença hepática e gestação²¹.

Na infecção pelo SARS-CoV-2, o dímero-D eleva-se devido à fibrinólise sistêmica de coágulos formados na microvasculatura pulmonar e eventuais trombos venosos de fonte intravascular, além da degradação da fibrina que é depositada no espaço aéreo alveolar em pessoas com estado grave de fonte extravascular. Deve-se levar em conta que os indivíduos, ao serem admitidos, podem apresentar comorbidades ou outras situações já citadas que contribuem para a elevação do dímero-D. Pode-se apontar alguns efeitos como resultantes desse aumento na COVID-19, como a ativação do sistema de coagulação por vias distintas, múltiplos estímulos de origens diferentes, ativação plaquetária, inibição das proteínas anticoagulantes endógenas (proteína S) e inibição do sistema fibrinolítico¹⁵.

Dosagem laboratorial do Dímero-D

O dímero-D é usado para auxiliar no diagnóstico de indivíduos com sintomas de doenças que causam formação aguda e/ou crônica de coágulos no sangue. O dímero-D pode ser dosado em amostras do sangue total ou plasma citratado²².

Além disso, esse marcador pode ser dosado de forma qualitativa e quantitativa, e os três principais ensaios dele são: os ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), ensaio de imunofluorescência e ensaios de aglutinação em látex²³.

4. DISCUSSÃO

Relação do Dímero-D como preditor de mortalidade e agravos na COVID-19

Existem evidências na literatura que apontam que os níveis do dímero-D nos indivíduos sobreviventes e não sobreviventes apresentam diferença significativa. A figura 3 mostra as mudanças ao longo dos dias nos níveis de concentração do dímero-D. Eles estavam elevados nos indivíduos não sobreviventes em comparação aos sobreviventes, e as diferenças foram significativas para todos os pontos de dias, com exceção para o dia 4, após o início da doença. Portanto, níveis de dímero-D elevados associados a outros fatores na admissão podem prever uma maior chance de morte. Dessa forma, o dímero-D tem demonstrado ser um importante marcador sorológico, que pode ser utilizado como possível

preditor de complicações e mortalidade nas pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 e que também apresentam elevações sequenciais na dosagem dele. Levando em conta o ponto do dia 22 e comparando os valores de concentração nos sobreviventes (0,5) e não sobreviventes (42,2), é possível observar um aumento na concentração do dímero-D de 84,4 vezes maior para esse ponto do gráfico, que é o ponto com maior diferença apontado pelo estudo²⁴.

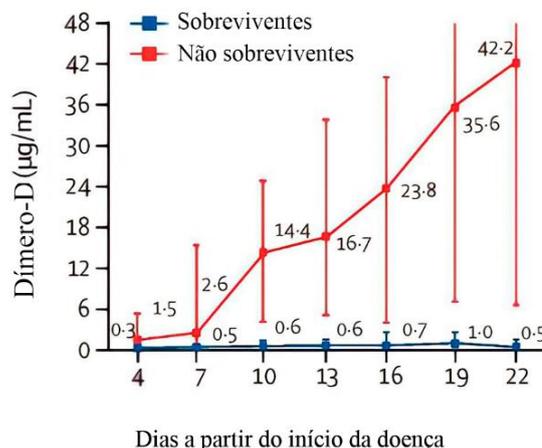


Figura 3: Concentração do Dímero-D em pacientes acometidos pela Covid-19. **Fonte:** Adaptado de Zhou F, Yu T, Du R. *et al.* 2020.

Estudos constataram que os níveis de dímero-D na admissão eram maiores nos indivíduos que necessitavam de cuidados intensivos em comparação aos que não necessitavam²⁵. Além disso, um dos achados laboratoriais mais comuns entre as pessoas que necessitam de hospitalização foi a elevação do dímero-D. Desse modo, o aumento em seus níveis indicou, em determinados estudos, um estado hipercoagulável nos indivíduos acometidos pela COVID-19³.

A elevação do dímero-D, com a gravidade do indivíduo, são, então, fatores para iniciar as intervenções clínicas de suporte respiratório de maneira mais urgente. Ao comparar os sobreviventes com os não sobreviventes, o dímero-D mostrou-se em níveis maiores nos não sobreviventes, muitas vezes excedendo 3,0 µg/mL, seis vezes o limite superior do normal²⁶.

Portanto, os níveis de dímero-D acompanham a gravidade da doença, e níveis elevados na admissão ou o aumento deles ao longo dos dias podem ser associados ao aumento da mortalidade¹⁹, evidenciando, assim, o grau de gravidade. A COVID-19 aumenta a ocorrência de inflamação e a possibilidade do desenvolvimento de trombose, e por isso, o dímero-D pode ser considerado um marcador precoce para que se aprimore, previamente, os cuidados com os indivíduos²⁷.

5. CONCLUSÃO

Conforme evidenciado no presente trabalho, o dímero-D apresenta valores de concentração mais altos nos indivíduos que manifestam a COVID-19 de forma grave. Os níveis elevados na admissão podem ser utilizados para triagem, de forma que, quanto maior a elevação, maior será o cuidado necessário no manejo do

infectado. O aumento de sua concentração, com o passar dos dias, está associado ao aumento da gravidade da doença e à maior chance de mortalidade, evidenciando o uso do dímero-D como um marcador eficaz, capaz de indicar a gravidade do indivíduo hospitalizado, a fim de realizar o acompanhamento de seu prognóstico. Portanto, a sua dosagem é essencial para melhorar o acompanhamento das pessoas com COVID-19, na tentativa de possibilitar a sobrevida do indivíduo.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Shi Y, Wang G, Cai XP. et al. An overview of COVID-19 2020; 21(5): 343–360.
- [2] Ministério da saúde. Coronavírus (COVID-19). Sobre a doença. [acesso 12 de nov. 2020] Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>
- [3] Zhang L, Yan X, Fan Q. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020; 18(6): 1324–1329.
- [4] De Oliveira AC, Lucas TC, Iquiapaza RA. What has the covid-19 pandemic taught us about adopting preventive measures? *Texto e Contexto Enfermagem* 2020; 29: 1–15.
- [5] World Health Organization. Painel da OMS para doença coronavírus (COVID-19): 2020. [acesso 12 nov. 2020] Disponível em: <https://covid19.who.int/>
- [6] World Health Organization. Painel da OMS para doença coronavírus (COVID-19): 2020. [acesso 12 nov. 2020] Disponível em: <https://covid19.who.int/table>
- [7] World Health Organization. Brasil: Painel da OMS para doença coronavírus (COVID-19): 2020. [acesso 12 nov. 2020] Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>
- [8] Anderson EL, Turnham P, Griffin JR, Clarke CC. Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health. *Risk Anal.* Maio 2020; 40(5):902-907.
- [9] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH. Correspondence Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. 2020; 382(16): 1564-1567.
- [10] Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *Journal of Medical Virology* 2020; 92(6): 639–644.
- [11] Uzunian A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2020; 56: e3472020.
- [12] Vaduganathan M, Pharm OV, Michel T. et al. Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1653-1659.
- [13] Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. A ligação principal entre a deficiência de ACE2 e a infecção por SARS-CoV-2. *Eur J Intern Med.* 2020; 76: 14-20.
- [14] Nascimento JHP, Gomes BFO, Júnior PRC. et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Arq. Bras. Cardiol.* 2020; 114(5): 829-833.
- [15] Casella IB. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. *Jornal Vasculiar Brasileiro* 2020; 19: e20200128.
- [16] Adeli K. Critical role of laboratory medicine in the global response to the COVID-19 pandemic. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1019-1020.
- [17] Lima FLO, Gomes LNL, Santos CSC. et al. View of Diagnosis of COVID-19: importance of laboratory tests and imaging exams. *Research Society and Development* 2020; 9(9): e259997162
- [18] Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB. et al. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Lab Medicine* 2016; 47(2): 90–102.
- [19] Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima Tammy. et al. Plaquetas: Ainda um alvo terapêutico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2006; 42(5): 321–332.
- [20] Ferreira CN, Sousa MO, Dusse MS. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações A cell-based model of coagulation and its implications. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2010; 32(5): 416–421.
- [21] Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70(19): 2411–2420.
- [22] Lab Tests Online. Dimero – D: 2018. [acesso 05 nov. 2020] Disponível em: <https://labtestsonline.org.br/tests/dimero-d#:~:text=O%20teste%20C3%A9%20usado%20para,diagnosticar%20uma%20doen%C3%A7a%20ou%20quadro>
- [23] Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019; 94(7):833-839.
- [24] Zhou F, Yu T, Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229):1054-1062.
- [25] Li Y, Zhao K, Wei H. et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *British Journal of Haematology* 2020; 190(1): 24–27.
- [26] Hayiroglu MI, Cinar T, Tekkesin AI. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: Current literature review. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2020; 66(6): 842–848.
- [27] Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135(23): 2033–2040.