

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO
UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ANNA KAROLINA TEIXEIRA DE ALBUQUERQUE
GARCIA
EDUARDA MENDES GALDINO VIDAL
PALOMA ESTEFANI DA COSTA FRANÇA

**D-DÍMERO COMO BIOMARCADOR DE
TROMBOFILIA EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA
COVID-19**

RECIFE/2023

**ANNA KAROLINA TEIXEIRA DE ALBUQUERQUE
GARCIA**

**EDUARDA MENDES GALDINO VIDAL
PALOMA ESTEFANI DA COSTA FRANÇA**

**D-DÍMERO COMO BIOMARCADOR DE
TROMBOFILIA EM PACIENTES ACOMETIDOS
PELA COVID-19**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador (a): Prof. Dr. Andriu dos Santos Catena

RECIFE

2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

G216d Garcia, Anna Karolina Teixeira de Albuquerque.
D-dímero como biomarcador de trombofilia em pacientes acometidos
pela Covid-19 / Anna Karolina Teixeira de Albuquerque Garcia; Eduarda
Mendes Galdino Vidal; Paloma Estefani da Costa França. - Recife: O Autor,
2023.
29 p.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2023.

Inclui Referências.

1. Covid-19. 2. Embolia e trombose. 3. Dímero-D. I. Vidal, Eduarda
Mendes Galdino. II. França, Paloma Estefani da Costa. III. Centro
Universitário Brasileiro. - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 616-071

AGRADECIMENTOS

À Deus, nosso Pai, primeiramente, por estar conosco nessa caminhada, por nos fortalecer e nos encorajar. Aos nossos familiares, que nos apoiaram em todos os momentos, que nos impulsionaram e acreditaram em nossos sonhos. Aos nossos professores da graduação, que sempre se esforçaram para nos proporcionar o melhor ensino possível, que nos capacitaram e deram o que de melhor possuem. Ao nosso professor orientador, Andriu Catena, que, sempre solícito nos ajudou nessa reta final.

RESUMO

Em 2020, o mundo foi surpreendido por uma das maiores crises de saúde pública já enfrentadas: Pandemia da COVID-19. A pandemia ocasionada pelo Coronavírus Sars-Cov-2, causador da COVID-19, desencadeou uma série de mortes e agravantes na saúde, afetando severamente a sociedade. Com o surto do Sars-Cov-2, deu-se início a busca pelo controle da disseminação do vírus, que mutava-se constantemente dando origem a novas cepas e novos sintomas, promovendo a necessidade de intensificar as pesquisas relacionadas à busca de uma possível cura e tratamento. O objetivo do estudo foi identificar o uso do biomarcador D-Dímero (DD) como fator essencial para o diagnóstico de eventos trombóticos impulsionados pela hiper inflamação sistêmica ocasionada pela COVID-19, evidenciando o quanto este foi fundamental para mensuração e controle quanto a gravidade da doença. O D-dímero, ou Dímero-D, é um produto de degradação do sistema fibrinolítico que está envolvido diretamente na dissolução de coágulos liberando partículas e dois polímeros de D e D, ligadas entre si por convallescência. A importância clínica do biomarcador supracitado não é direcionada apenas aos eventos trombóticos, mas também é visto como um indicador de gravidade e inflamação. Esta pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter quali-quantitativo, onde foram utilizadas as bases de dados Science Direct e National Libery of Medicine (PubMed) para encontrar artigos pertinentes a temática proposta no presente estudo. O estudo teve como base 37 artigos que foram elegíveis após análise de títulos e resumos, onde 8 deles foram escolhidos para resultados e discussões. Conclui-se, pois, que indivíduos infectados pelo Sars-Cov-2 possuem mais probabilidade de desenvolver episódios trombóticos. Ademais, a presença de hiper inflamação e coagulação excessiva devido a intensa resposta do sistema imunológico também é notória. Pacientes com altos níveis de D-dímero circulante são prioridade na lista de tratamento anticoagulante, devido ao risco de embolia e óbito elevado. Foi constatado que pacientes que são admitidos no pronto socorro com altos níveis de DD geralmente evoluem para óbito. Em virtude disto, o Dímero-D foi amplamente utilizado como biomarcador preditor de gravidade e mortalidade afim de evitar sequelas e danos maiores aos pacientes.

Palavras chave: COVID-19; Embolia e trombose; Dímero-D.

ABSTRACT

In 2020, the world was surprised by one of the biggest public health crises ever faced: the COVID-19 Pandemic. The pandemic caused by the Coronavirus Sars-Cov-2, which causes COVID-19, triggered a series of deaths and health problems, severely affecting society. With the outbreak of Sars-Cov-2, the search began to control the spread of the virus, which was constantly mutating, giving rise to new strains and new symptoms, promoting the need to intensify research related to the search for a possible cure and treatment. The objective of the study was to identify the use of the D-Dimer (DD) biomarker as an essential factor for the diagnosis of thrombotic events driven by systemic hyper-inflammation caused by COVID-19, highlighting how fundamental this was for measuring and controlling the severity of the disease. illness. D-dimer, or D-Dimer, is a degradation product of the fibrinolytic system that is directly involved in the dissolution of clots, releasing particles and two polymers of D and D, linked together by convalescence. The clinical importance of the aforementioned biomarker is not only directed at thrombotic events, but is also seen as an indicator of severity and inflammation. This research is a bibliographical review of a qualitative and quantitative nature, where the Science Direct and National Libery of Medicine (PubMed) databases were used to find articles relevant to the theme proposed in the present study. The study was based on 37 articles that were eligible after analyzing titles and abstracts, where 8 of them were chosen for results and discussions. It is therefore concluded that individuals infected with Sars-Cov-2 are more likely to develop thrombotic episodes. Furthermore, the presence of hyper inflammation and excessive clotting due to the intense response of the immune system is also notable. Patients with high levels of circulating D-dimer are a priority on the anticoagulant treatment list, due to the high risk of embolism and death. It was found that patients who are admitted to the emergency room with high levels of DD generally die. As a result, D-dimer was widely used as a biomarker for predicting severity and mortality in order to avoid sequelae and greater harm to patients.

Keywords: COVID-19; Embolism and Thrombosis; D-dimer.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS.....	9
2.1 Objetivo geral	9
2.2 Objetivos específicos	9
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
3.1 Pandemia Covid-19	10
3.1.1 Sars-Cov-2: o vírus.....	11
3.1.2 COVID-19: a doença	12
3.2 Hemostasia: Definição e mecanismos	12
3.2.1 Distúrbios do sistema imune e da hemostasia na covid-19.....	14
3.2.2 Trombofilia: conceitos e fatores de risco	15
3.2.3 Covid-19 e trombofilia: relações e mecanismos	16
3.3 Biomarcadores	17
3.3.1 Biomarcadores da coagulação	18
3.3.2 Dímero-D: Biomarcador de trombofilia na Covid-19.....	19
3.3.3 Dímero-D: Principal indicador de alterações de gravidade na COVID-19	20
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

Em meados de 2020, o mundo foi surpreendido por uma epidemia que assolava Wuhan, na China. Epidemia essa causada por um vírus de infecção respiratória que, até então, não haviam informações necessárias para sua contenção. Em virtude do elevado potencial de infecção e mortalidade, o vírus tomou proporções mundiais recebendo o título de pandemia e trazendo consigo pânico e ansiedade, tanto para os cidadãos quanto para as equipes multidisciplinares de saúde, que estavam à frente do controle da doença (PAIANO, 2020). O SARS-Cov-2 é o vírus causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave - SRAG e da doença do COVID-19, que promove infecções respiratórias e é nomeado dessa forma por se assemelhar a uma coroa quando em microscopia (LIMA, 2020).

Segundo Strabelli e Uip, o quadro clínico da enfermidade do COVID19 é análogo a outras viroses respiratórias, apresentando sintomas como: febre, tosse seca e cansaço em casos leves e, em casos mais graves, pode-se haver uma insuficiência renal e até sangramento pulmonar. Contudo, com o desenvolver da doença e as constantes mudanças de cepa do vírus, observou-se que alguns pacientes desenvolviam coagulopatias e estas estavam associadas a um mau prognóstico da doença, sendo uma parte significativa dos óbitos devido a Coagulação Intravascular Disseminada - DIC (HELMS et al., 2020).

A coagulação intravascular disseminada é, atualmente, tida como uma síndrome adquirida e é secundária a uma doença de base, sendo comumente associada a doenças infecciosas. Essa enfermidade se caracteriza pela ativação difusa da coagulação intravascular, que leva a síntese e deposição de fibrina nos microvasos (TOSTES; FRANCO, 2001). O comprometimento respiratório de pacientes diagnosticados com Covid-19 é notório na sintomatologia da doença. Estudos recentes apontam a presença de distúrbios de coagulação associados à alta de vários biomarcadores, principalmente o D-dímero circulante (BORGES et al., 2022)

A correlação do D-dímero com a infecção pelo SARS-COV-2 é analisado em casos graves e em idades mais avançadas e a inflamação sistêmica é a fonte de alteração da cascata de coagulação. Isso leva ao desarranjo do consumo dos

fatores de coagulação, assim como elevados níveis de fibrinogênio levam a uma maior rede de adesão plaquetária, conseqüentemente uma sucessão de destruiçãoa rede de fibrina e um elevado índice do D-dímero circulante (WOLFGANG; MICHAEL, 2020).

O d-dímero é um produto da degradação da fibrina por ação da plasmina e é conhecido como o melhor medidor fisiológico da fibrinólise - por estar ligado diretamente a eventos tromboembólicos. Durante a síntese do trombo, polímeros de fibrina são degradados e o menor peso molecular deles é o d-dímero, que é derivadode duas moléculas de fibrina. Seus níveis aumentados são indicadores de Trombose Venosa Profunda (TVP), Embolismo Pulmonar (EP), Coagulação disseminada, Infarto do miocárdio, Sepses, entre outros (ASAKURA; OGAW, 2021). Juntamente aoD-dímero, a procalcitonina e troponina fazem parte dos exames laboratoriais intitulados no quadro de biomarcadores adjacentes ao prognóstico do Covid-19 (ALMEIDA et al., 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Enfatizar o D-dímero como um importante exame laboratorial para o diagnóstico preciso e monitorização do estado de coagulação em pacientes que desenvolveram o quadro grave da COVID-19.

2.2 Objetivos específicos

- Esclarecer as alterações do sistema imunológico e de coagulação que culminam na hipercoagulação da Covid-19;
- Evidenciar o D-dímero e sua aplicabilidade no controle e avaliação de quadros trombóticos;
- Destacar a relevância do uso do D-dímero como biomarcador.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Pandemia COVID-19

Ao longo da história, a humanidade foi atingida por muitas epidemias e pandemias de doenças infecciosas que ameaçaram à saúde pública em escala global. Entre eles, a disseminação da síndrome respiratória aguda (SARS), que devido ao seu potencial infeccioso associado à alta mortalidade pela doença, preocupou a comunidade internacional causando pânico a sociedade (PAIANO et al., 2020). No final do ano de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada sobre um grupo de pessoas hospitalizadas na cidade de Wuhan, Província de Hubei, na China, com pneumonia de causa desconhecida.

Exames laboratoriais de amostras de células epiteliais das vias aéreas desses pacientes, apontou para a descoberta de um novo betacoronavírus, intitulado como SARS-CoV-2, que causa a doença de COVID-19. Estudos têm mostrado que é 75% a 80% idêntico ao SARSCoV (SILVA; SANTOS; OLIVEIRA, 2020). Em janeiro de 2020, a OMS considerou o SARS-CoV-2 como uma emergência de Saúde Pública de interesse internacional devido a disseminação do vírus pelo mundo. Em fevereiro do mesmo ano, há confirmação do primeiro caso de COVID-19 no Brasil (VALOTTO et al., 2022); em março, ultrapassou os 214 mil casos em todo o mundo (FREITAS; NAPIMOGA; DONALISIO, 2020) e, assim, a COVID-19 foi declarada como pandemia pela OMS (OPAS, 2022).

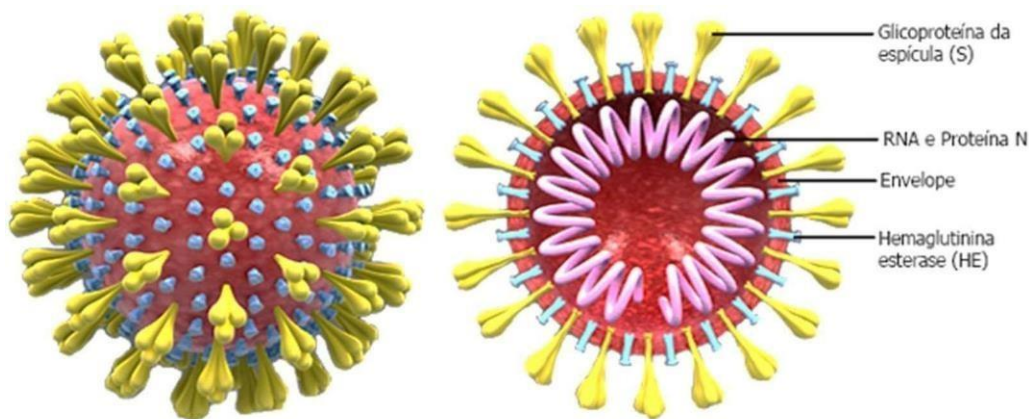
A OMS relatou, no ano de 2020, mais de 2,1 milhões de casos confirmados de COVID-19, incluindo 142.229 mortes, em 213 países. Os países mais afetados e com mais de 30.000 casos confirmados de SARS-CoV-2, são: Estados Unidos, Espanha, Itália, Alemanha, França, Reino Unido, China, Irã, Turquia, Bélgica, Federação Russa, Canadá e Brasil. O número de casos continuava a aumentar, representando uma séria ameaça à saúde pública (LONE et al., 2020).

Em setembro de 2021, novos números atualizados foram divulgados, sendo 218 milhões de casos de infectados, com registro de mais de 4,5 milhões de mortes pela doença mundialmente (SOMMERKAMP et al., 2021). Nos períodos de 2022, os casos de infecção triplicaram, sendo mais de 626.888.732 casos de Covid19 com 6.575.626 óbitos em todo o mundo. No Brasil são 34.771.320 casos de infecção com 687.423 óbitos (JHUM, 2022).

3.1.1 SARS-CoV-2: O vírus

O SARS-CoV-2 é um coronavírus zoonótico da família Coronaviridae. Ele codifica um conjunto de proteínas estruturais (proteínas de membrana, nucleocapsídeo, proteína de revestimento e glicoproteína spike), é um vírus de RNA linear envelopado (LAMERS; HAAGMANS, 2022).

Figura 1- Representação esquemática da estrutura do Coronavírus.



Fonte: Adaptado de <https://www.scientificanimations.com/wiki-images/>

Fonte: (UFSB, 2020)

Devido ao surto da pandemia de COVID-19, várias análises genéticas foram realizadas. A mesma análise do SARS-CoV-2 foi realizada em vários países e em momentos diferentes, o que foi demonstrado que o vírus muta certas proteínas "S" no processo, ao mesmo tempo em que aumenta a afinidade por receptores celulares, resultando em alterações na forma como um vírus se comporta durante a infecção (MICHELON, 2021).

Esta mutação confere alterações específicas da sequência nucleotídeos presentes no material genético; Se ele representar uma ou mais mutações, comparadas a sequência original, portanto, surge uma variante (SOMMERKAMP et al., 2021).

3.1.2 COVID-19: A doença

É uma infecção respiratória aguda, potencialmente grave, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, altamente transmissível (BRASIL, 2021). Em média, leva de 5 a 6 dias (período de incubação) para que a pessoa infectada pelo vírus manifeste os sintomas. No entanto, pode levar até 14 dias (WHO, 2022).

A maioria das pessoas infectadas com o vírus são sintomáticas, terá doença respiratória leve a moderada. No entanto, alguns ficam gravemente doentes e necessitando de cuidados médicos (WHO, 2022). O SARS-CoV-2 infecta diretamente o trato respiratório superior (nariz, faringe, laringe) e o trato respiratório inferior (traqueia e pulmões) de humanos (HILLARY; CEASAR, 2023).

Embora o principal alvo da infecção por coronavírus sejam os pulmões, outras patologias como: doenças cardiovasculares, gastrointestinais, renais, hepáticas, danos oculares e até complicações no sistema nervoso central (SNC) podem ser associadas durante a fase aguda da doença. Tal problema se desenvolve devido à existência ampla de distribuição de receptores de ACE2 entre esses órgãos, sendo capturada pelo vírus através da proteína da enzima conversora de angiotensina 2 (CIOTTI et al., 2020).

Há, também, um aumento do risco de trombofilias em pacientes acometidos com a doença Covid-19, sendo associada a um processo inflamatório que leva à coagulopatia, evidenciados pela elevação no D-dímero, fibrinogênio e produtos de degradação da fibrina (ROSSI, 2020).

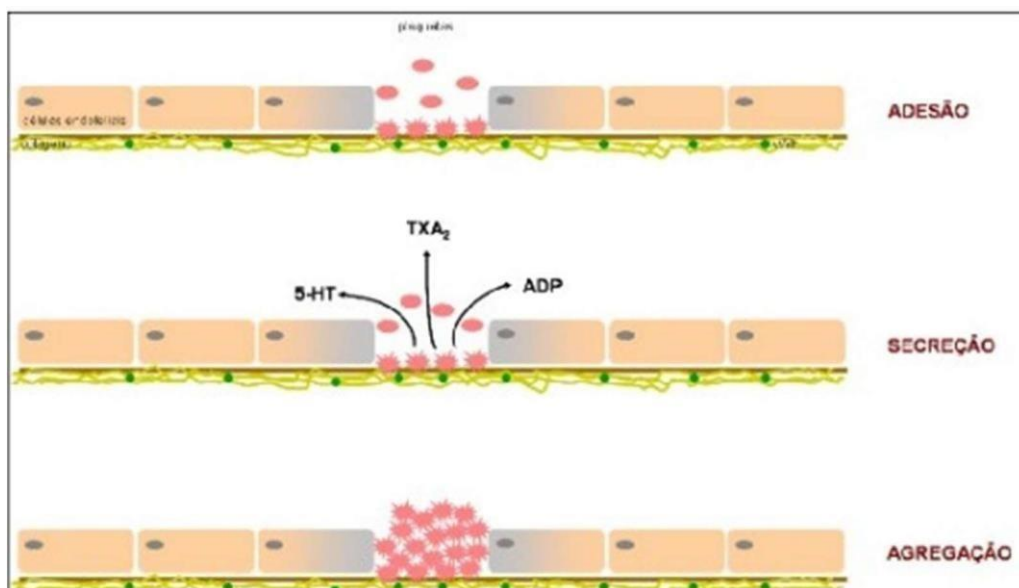
3.2 Hemostasia: Definição e mecanismos

A hemostasia é o mecanismo fisiológico que visa manter a fluidez do sangue dentro dos vasos, evitando processos hemorrágicos e trombóticos. O fluxo sanguíneo é mantido devido às propriedades não trombogênicas presentes nas paredes dos vasos não lesados. Isto quer dizer que, o endotélio vascular inibe a adesão de plaquetas, evitando assim a formação de trombos. Contudo, quando há dano endotelial, existe a necessidade de ativação dos mecanismos homeostáticos do organismo (BERGER et al., 2014).

Os mecanismos da hemostasia visam a manutenção da integridade vascular, a fim de reparar o dano e evitar formação excessiva de fibrina, agindo de forma sincronizada para manter homeostase sanguínea. Diante da lesão endotelial, a matriz subendotelial é exposta e serve de sítio primário para adesão plaquetária. Essa adesão é proporcionada pois há redução da Prostaciclina (PGI₂), substância presente nos vasos intactos que atua inibindo esta propriedade de adesão das plaquetas e promove a vasodilatação. Em contraposto, é liberado o Tromboxano A₂ (TXA₂), presente nos trombócitos ativados, que tem papel contrário à PGI₂, viabilizando a agregação plaquetária e vasoconstrição (FRANCO, 2021; LEUNG, 2012).

Os processos hemostáticos são divididos em: Hemostasia primária, secundária (coagulação) e fibrinólise. Nessa fase, destaca-se o recrutamento e a ativação das plaquetas na área lesionada. O dano vascular faz com que ocorra vasoconstrição no local da lesão, diminuição do fluxo sanguíneo e adesão das plaquetas (CERESSETTO, 2017). Quando os trombócitos se aderem, passam a liberar Adenosina-difosfato (ADP), Serotonina (5-HT) e TXA₂, presentes em suas granulações citoplasmáticas. As plaquetas ativadas unem-se umas às outras, promovendo agregação plaquetária, e sintetizam o tampão plaquetário (RAUCH, 2018).

Figura 2 - Adesão, secreção de conteúdo citoplasmático e agregação plaquetária.



Fonte: (Berger, 2014)

A hemostasia secundária corresponde ao processo de coagulação, onde os fatores tissulares terão o objetivo de sintetizar a rede de fibrina (Fator tissular I ativado - IA), que irá cessar o sangramento e estabilizar o coágulo. A ativação dos fatores da coagulação sucede por via intrínseca, que ocorre nos trombócitos ativados, e por via extrínseca, nas células que expressam fatores tissulares de iniciação, com o objetivo de converter o fibrinogênio em Fator I-A e formar o coágulo de fibrina, que permanecerá no local da lesão até que o tecido se restaure (FERREIRA et al., 2010; FLORES-RIVERA et al., 2014).

Os mecanismos de coagulação e fibrinólise funcionam de maneira concomitante. Em razão disto, quando a lesão vascular é reparada, é necessário frear os mecanismos de coagulação e remover o coágulo de fibrina, a fim de evitar o desprendimento do trombo e oclusão do vaso. Assim, o mecanismo fibrinolítico, que tem por objetivo a remoção do coágulo de fibrina, é ativado. O endotélio secreta o ativador tecidual de plasminogênio (TPA), responsável por converter o plasminogênio em plasmina; esta, age sobre a rede de fibrina, promovendo sua degradação. Como produto dessa degradação está o Dímero-D, biomarcador de coagulação que apresentou altos níveis em pacientes acometidos pela COVID19 (RIDDEL et al., 2007; STEFELY et al., 2020).

3.2.1 Distúrbios do Sistema Imune e da hemostasia na Covid-19

Os indivíduos infectados, que desenvolvem a forma grave, tendem a ter seu mecanismo imunológico e de coagulação desregulados. No momento em que o ser humano é infectado pelo vírus, o sistema imunológico é acionado com o objetivo de limitar a sua ação. Assim, o organismo produz citocinas que objetivam ativar os neutrófilos, macrófagos, ações pró-inflamatórias e de coagulação. Devido a isto, respostas imunológicas exacerbadas são produzidas, induzindo a um quadro pró-inflamatório intenso, isso ocorre em virtude da hiperativação imunológica (BRANDÃO et al., 2020).

Habitualmente, a enfermidade provocada pelo SARS-CoV-2 está relacionada ao trato respiratório. No entanto, estudos apontam que a COVID-19 tem relação direta com coagulopatias, principalmente em pacientes que evoluem para forma grave. Em virtude da infecção, mecanismos de defesa do organismo provocam

inflamação, alteração endotelial e desregulação do fator VIII da coagulação, além do notável aumento do fator V - conversor de protrombina em trombina, que propicia o estado pró-coagulatório. Essas coagulopatias acentuam, de maneira visível, a morbidade e mortalidade dos pacientes (STEFELY et al., 2020).

Em cerca de 80% dos pacientes, os mecanismos imunológicos são suficientes para ater a proliferação viral. Nos indivíduos, onde essa resposta imunológica não é eficaz, há evolução do quadro, podendo ocorrer o agravamento dos sintomas e replicação viral acentuada. A resposta inflamatória aguda produzida pelo organismo, ocasiona a chamada “tempestade de citocinas”, que reforça os processos inflamatórios e coagulantes, resultando em endotelite sistêmica -inflamação dos tecidos endoteliais - e ativação excessiva da cascata de coagulação. A resposta do sistema imune tem como resultado o aumento nos níveis dos pró-trombóticos e do estado de hipercoagulabilidade, desencadeando clínica pró-trombótica graças a infecção (TIBURI et al.; LEENTJENS, et al., 2021)

Pacientes com coagulopatias associadas ao COVID-19 apresentam, regularmente, um aumento na concentração do Dímero-D, diminuição na contagem de plaquetas e aumento do tempo de protrombina (TP). O dano vascular, é devido à alta dos agentes pró-inflamatórios, e apresenta-se como fator que pode aumentar o risco para trombose (LEVI, et al., 2020).

3.2.2 Trombofilia: conceitos e fatores de risco

A trombofilia é a propensão que o indivíduo apresenta para formação anormal de trombos. Os fatores que predispõem o paciente a trombose, podendo ser trombose venosa (TV) ou trombose arterial (TA), são de origem genética ou adquirida (GARCIA; FRANCO, 2001). É sabido que estase sanguínea e a inflamação são fatores de risco para a trombogênese; Contudo, Welch, em 1898, perfaz que pode existir mais de um elemento como fator preditivo para essa enfermidade. As observações clínicas e epidemiológicas propõem que, os fatores associados a essa coagulopatia podem ser derivados de doenças e outras condições não congênitas como, por exemplo, o trauma, veias varicosas, sedentarismo, tabaco e etc (DUQUE; MELLO, 2003).

O surgimento das coagulopatias também podem ser associados à deficiência nos fatores da coagulação, processos autoimunes ou concomitantemente a outras

doenças. As coagulopatias hereditárias têm relação direta com a ausência de um ou mais fatores da coagulação, essa ausência reverbera em enfermidades como as Hemofilias - Fator VII (hemofilia A) e IX (Hemofilia B), por exemplo. Da mesma maneira, os trombócitos e os vasos também promovem distúrbios quando em não conformidade fisiológica. Contudo, as anormalidades vasculares, na maioria dos casos, não estão ligadas aos defeitos na coagulação ou plaquetas (REZENDE,2010).

As causalidades de trombose hereditária ou adquirida são bem definidas. A hipercoagulabilidade, por sua vez, afeta tanto como fator genético quanto fator adquirido, abrangendo a Tríade de Virchow, que abarca a hipercoagulação, estase venosa e dano endotelial como fatores de risco a tromboembolia (GODOY, 2009). Ademais, os fatores ambientais, como o fumo e uso de anticoncepcionais, são de notável relevância para o desenvolvimento e propagação do trombo, pois aumenta a coagulabilidade, a lesão ao endotélio e a estagnação do sangue intravascular (MOREIRA et al., 2009).

3.1.3 Covid-19 e trombofilia: relações e mecanismos

Como consequência à infecção viral, além da ativação do sistema imune para limitar a propagação do vírus, a cascata de coagulação também é ativada com a mesma finalidade. O aumento das atividades pró-inflamatórias culmina no aumento do fibrinogênio, acarretando a geração de trombina. De mesmo modo, a produção excessiva de citocinas estimula reações coagulantes do hospedeiro, com um aumento perceptível do fator tissular (FT), propiciando um estado trombofílico no indivíduo. Outros fatores como fosfatidilserina (PS), ações neutrofílicas e padrões moleculares associados a danos (DAMPs), também podem estar envolvidos no perfil pró-coagulante (IBA, et al., 2020b).

Indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 desenvolvem disfunções hemostáticas, intrínsecas a condições pró-trombóticas. Pacientes que manifestam a forma grave da COVID-19, ficam imobilizados por um grande período de tempo, o que resulta em alto risco de tromboembolismo venoso (TEV) (DI MINNO et al., 2020). Além disso, uma revisão sistemática de indivíduos com o coronavírus 2019, constatou uma hegemonia de 14,1% para tromboembolismo nos pacientes em questão (LEENTJENS et al., 2021).

Em casos mais críticos, foi-se observado distúrbios de coagulação nos pacientes com SARS-CoV-2 (SILVA et al., 2021 apud WU C et al., 2020). Esses distúrbios se assemelham a coagulopatia intravascular disseminada (CIVD) com sepse. Entretanto, a probabilidade para trombose é maior que para hemorragia na infecção pelo coronavírus 2019 (TIBURI et al., 2021). A enfermidade em questão, como citado anteriormente, está ligada a alta das concentrações de citocinas que promovem a inflamação, como o fator de necrose tumoral- γ (TNF- γ) e interleucinas (IL). O TNF e a IL-1, suprimem as vias de anticoagulantes endógenos, promovendo ainda mais um estado trombofílico no paciente (LEVI et al., 2020).

3.3 Biomarcadores

Biomarcadores são ferramentas decisórias entre a condição de saúde e adoecimento, tendo relevância expressiva nos exames laboratoriais, permitindo avaliações fisiológicas e predição de diagnóstico, auxiliando na mensuração do risco da patogenicidade, consentindo a junção de informações para o controle na avaliação clínica e terapêutica (ZHANG; FENG, 2020).

Nessas contexturas, os biomarcadores são utilizados para diagnosticar, controlar, e conduzir na monitorização terapêutica do paciente. A ativa monitorização e determinação analítica dos biomarcadores, tendo o D-Dímero, por exemplo, como regulador da coagulação, auxilia o reconhecimento precoce de maior risco de eventos trombóticos, transferindo maior alerta quanto à gravidade de riscos (CARVALHO et al., 2020). No grande leque de biomarcadores, existem alguns subgrupos que se diferem no diagnóstico da COVID-19.

Biomarcadores de inflamação são proteínas de baixo peso molecular, que atuam no controle e interação ao prognóstico clínico, intercedida e regulada pelas citocinas (BOGEA et al., 2021). Nesses processos inflamatórios os marcadores de fase aguda já se mostram elevados, como o PCR Proteína C-Reativa (PCR). Dentre todos os marcadores de fase aguda para processos inflamatórios, o PCR é a mais sensível entretanto não é específico (YUAN et al., 2020). A ferritina, por sua vez, produzida pelo fígado, tem como função armazenamento de ferro; estudos mostram o vírus do COVID-19 como atuante da cadeia beta do grupo heme da hemoglobina.

Possíveis danos oxidativos podem ocorrer pela liberação de íons de ferro na

corrente sanguínea, ocasionando inflamação. Para diminuir esses fatores há uma elevação da ferritina e controle do depósito de ferro (PEREIRA et al., 2021).

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória e é um dos principais mediadores de fase aguda da inflamação. No COVID-19, comumente, tem uma expressão significativa de IL-6, teoricamente devido a tempestade de citocinas que discorre no quadro do paciente, acrescentando a inflamação (PUJA et al., 2020).

3.3.1 Biomarcadores da coagulação

O desenvolvimento do quadro hiperinflamatório é sinalizado por biomarcadores da coagulação, tais como: fibrinogênio, D-Dímero e Tempo de Protrombina (TP) (CAIXETA; LOPES, 2022). O TP avalia os fatores VII, X, V, protrombina (II) e fibrinogênio, relacionados a via extrínseca. O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) avalia os fatores VIII, IX, XI e XII, além dos fatores X, V, protrombina (II) e fibrinogênio, mostram relação com via intrínseca (GLAS et al., 2013).

O Fibrinogênio, responsável como agregante plaquetário e hemostático, é indicador de causas patogênicas como infecção, induzindo a fibrose pulmonar, secretando citocinas que sucede a imunodesregulação.

Figura 3 - Conversão da protrombina em trombina



Fonte: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier, 13° Ed, 2017.

O D-Dímero é o principal produto da degradação da fibrina, sua significativa elevação apresenta coagulação sanguínea anormal. Este biomarcador apresentou elevação em 36-43% dos casos de COVID-19 (LIPPI et al., 2020). O SARS-CoV-2 realiza tendenciosamente a ativação da trombina, desencadeando os processos pró e anticoagulantes (OLIVEIRA et al., 2022)

O INR (relação normatizada internacional) ou tempo de trombina (TP) são avaliadores da via extrínseca, capaz de fornecer informações a respeito do processo pelo qual o paciente está passando. Em ocasião da ativação da coagulação, o TP torna-se prolongado sinalizando anormalidades da hemostasia (RIBEIRO, 2022).

3.3.2 Dímero D: papel como biomarcador de trombofilia em pacientes com Covid-19

O D-Dímero (DD) é utilizado como mensurador no acompanhamento dos distúrbios de coagulação, seu papel tem sido de suma importância na avaliação do prognóstico e tratamento clínico. O processo de dissolução do coágulo de fibrinogênio em fibrina se dá por ação da trombina (Fator IIa), formado durante a coagulação sanguínea do fator XIII, ocasionado pela degradação da fibrina pela plasmina, enzima responsável pela quebra da rede de fibrina, em pequenos pedaços. Essas pequenas partes são conhecidas como D-Dímero, que é o produto de degradação da fibrina. Ou seja, o nível dele depende expressamente do nível de coagulação (ZHANG et al., 2021).

A presença da carga viral e a ativação da resposta inflamatória, suscitado pela infecção, exhibe a ativação crescente da cascata de coagulação e dos níveis plaquetários, dispendo a subsequente formação de depósitos de fibrina interalveolares (ou micro trombos de fibrina sistêmica). O DD apresenta alargamento e, em virtude disso, há elevação do tempo da trombina, sendo a causa do desequilíbrio na hemostasia entre os fatores pró e anticoagulantes (ZHANG et al., 2020; SUBRAMANIAM; SCHARRER, 2018).

O monitoramento é um processo dinâmico onde avalia-se os indicadores de coagulação como o D-Dímero, fibrinogênio, TP e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) (CARVALHO et al., 2020). Conquanto, o D-Dímero não serve apenas

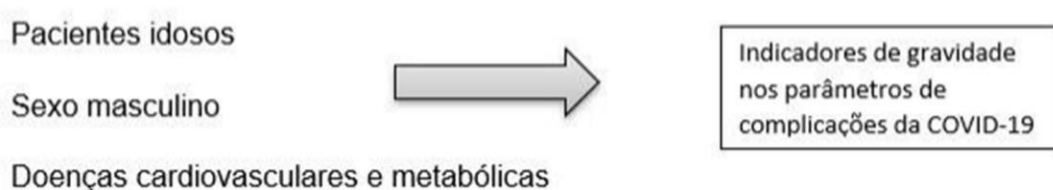
para o COVID-19 mas, também expõe sua elevação diante da Sepsis e na SDRA (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo), correspondente a inflamação sistêmica (FERRER et al., 2020).

Não obstante, a aplicabilidade do D-Dímero colabora no reconhecimento precoce do risco, alertando para o cuidado intensivo. Preconiza-se a monitorização do DD a cada 24-48 horas, em pacientes internados, para a determinação avaliativa e controle da progressão da doença. Ademais, são necessárias análises periódicas de DD em pacientes que obtiveram cura do SARS-CoV-2 e receberam alta hospitalar. De acordo com o Comitê Científico do ISTH (Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia), a Coagulação Intravascular Disseminada (CID) é definida como uma síndrome adquirida, onde ocorre uma ativação intravascular dos mecanismos de coagulação de maneira sistêmica, caracterizada por fenômenos trombóticos ou hemorrágicos, juntamente com alterações características nos valores laboratoriais como D-Dímero, que valia desenvolvimento de expressão da ativação da coagulação (THACHIL, et al., 2020).

3.3.3 D-Dímero: Principal indicador de alterações de gravidade na COVID-19

Pacientes que se enquadram neste subgrupo clínico e tem elevação do D-Dímero, estão mais susceptíveis ao desenvolvimento da forma mais grave da patologia. Ao receber altos índices de citocinas, proteínas de fase aguda, desencadeia altos índices de biomarcadores de lesão cardíaca, favorecendo o risco de mortalidade (BRANDÃO et al., 2020). Alguns estudos indicam que o COVID-19 desenvolve estados de hipercoagulabilidade, elevando os níveis séricos de fator VIII, fator de Von Willebrand (FvW) e fibrinogênio; esta hipercoagulabilidade pode levar ao desenvolvimento de tromboembolismos e tromboes.

Figura 4 - Principais fatores de risco associados a COVID-19



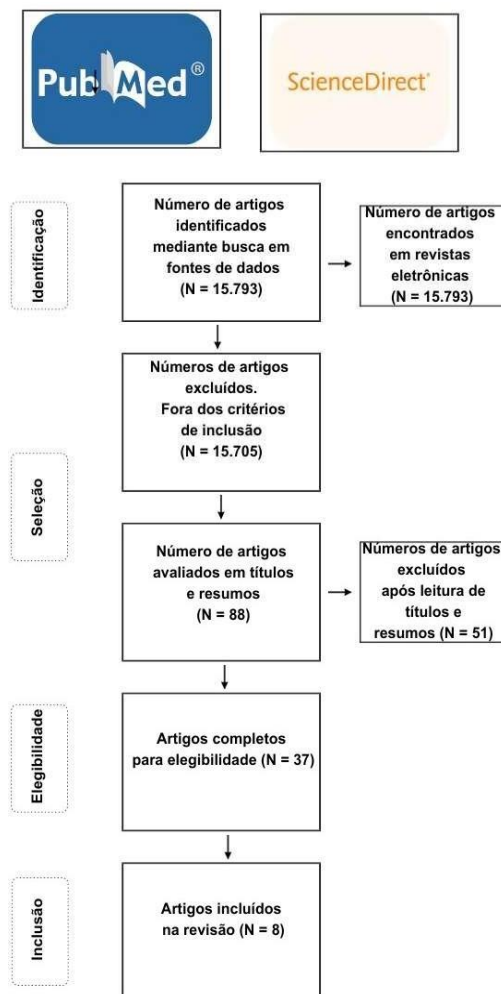
O DD está associado ao índice de mortalidade mais elevado e parece aumentar gradualmente a medida que a infecção piora. A elevação expressiva do D- Dímero pode apresentar injúria cardíaca em casos graves do COVID-19 (NASCIMENTO et al., 2020); Ademais, possíveis lesões cardiovasculares pelo vírus, presumem prováveis casos de miocardites (LIPPI et al., 2019). O biomarcador em questão, teve suma importância no diagnóstico e mensuração de quadros trombóticos e, foi diante da pandemia que a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), passou a ter cobertura obrigatória, para aos planos de saúde nas categorias de segmentações ambulatorial e hospitalar. Visto que o D-Dímero não estava relacionado ao COVID-19 e com isso não havia cobertura para sua realização do teste, dificultando a avaliação clínica do paciente (BRASIL, Ministério da Saúde, 2020).

5 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa quali-quantitativa, realizada através de revisão bibliográfica com base em artigos científicos de maior relevância sobre o tema proposto. Para esta revisão, utilizaram-se as bases de pesquisa Science Direct e National Library of medicine (PubMed) no período do segundo semestre de 2023, utilizando as seguintes expressões: COVID-19, Trombose e embolia, D-dímero.

O critério de inclusão dos artigos definiu-se pelo ano da publicação, que optou-se pelo período de janeiro de 2020 até o presente momento, afim de incluir as informações mais recentes possíveis. Não houve restrição de idiomas. Como critérios de exclusão, foram excluídos os que não possuíam relação direta ao tema proposto e que estavam indisponíveis na versão completa e gratuita.

Após as buscas, os materiais que atenderam aos critérios de inclusão foram analisados e descritos no esquema representativo apresentado abaixo.



6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença da COVID-19 é caracterizada por um estado tromboinflamatório de notória importância clínica, visto que pacientes em condições mais graves frequentemente evoluem para óbito, sendo o D-dímero um dos principais preditores de mortalidade encontrado nas análises laboratoriais.

O estudo em questão trata-se de uma revisão de literatura e pesquisa científica, que visa apresentar o biomarcador D-dímero como um aliado no prognóstico de pacientes infectados por Sars-Cov-2, causador da doença do COVID- 19, que desenvolvem coagulopatias associadas a enfermidade.

O seguinte quadro foi construído cronologicamente a enfermidade, de modo que o leitor possa acompanhar a ordem das alterações e o que cada uma acarreta no corpo humano infectado.

QUADRO 1 - Apresentação das considerações dos oito artigos propostos e mencionados na revisão de literatura

Autor/Ano	Título	Objetivo	Considerações
KHAN et al., 2020	A necessidade de controlar o risco de tromboembolismo em pacientes com COVID-19	Explorar as evidências e teorias atuais nos eventos trombóticos em pacientes infectados pelo Sars-cov-2	Um estudo com 30 pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) constatou que 16 destes desenvolveram trombose venosa profunda (TVP). Outro, com 81 indivíduos, identificou 20 que desenvolveram tromboembolismo venoso (TEV) durante infecção, 8 evoluíram para óbito.

HADID et al., 2021	Coagulação e anticoagulação em COVID-19	Descrever os efeitos da COVID-19 e suas alterações nos parâmetros da coagulação, além das alterações nos exames laboratoriais, biomarcadores, curso da enfermidade e estratégia terapêutica	Infetados que evoluem para óbito desenvolvem um PT prolongado em 1,9s. Observa-se que o aumento progressivo na contagem de plaquetas indica a evolução da COVID. O Dímero-D (DD) é preditor de mortalidade específico na doença, comumente observado em não sobreviventes, cerca de 85% destes apresentam DD > 3mg/L.
MA L., WILLEY J., 2022	A interação entre inflamação e trombose COVID-19: Mecanismos, estratégias terapêuticas e desafios	Relacionar a inflamação sistêmica e a trombose acarretada pela Covid-19	A hiperinflamação presente na doença é mediada pela expressão exacerbada das citocinas IL-6, IL-1, TNF γ , MP-1, que acarretam um estado pró-inflamatório intenso. Ademais, a ativação das células do endotélio e trombócitos, ocasiona a perturbação entre o equilíbrio anti e pró-trombótico.
FLETCHER, 2020	A trombose associada à COVID-19 é causada pela superativação da cascata do complemento? Uma revisão da literatura Alexander Fletcher	Descrever como o sistema complemento é capaz de ativar a cascata de coagulação, trombócitos, causar estímulo nas células endoteliais e suprimir a etapa de fibrinólise.	A expressão de C3 e C5 é fator intrínseco ao estado pró-inflamatório exibido pelos pacientes em estado crítico. Um estudo com camundongos que expressam menos C3, observou menos disfunção respiratória, mesmo com infecção ativa por Sars-Cov-2, diferente dos que possuíam expressão regular. O bloqueio desses mediadores

			acarreta a diminuição dos danos teciduais redução da resposta pró-inflamatória ao vírus.
CHAUHAN et al., 2020	COVID-19: Uma colisão de complemento, coagulação e vias inflamatórias	Analisar as funções da via do complemento e observar especificamente o papel da C5a e suas anormalidades em infecções.	Observa-se a ativação sequencial do complemento, coagulação e das vias inflamatórias. Há aumento das anafilatoxinas C3a e C5a. A C5a está diretamente ligada ao estado pró-coagulante, pois estimula o fator tecidual, as proteínas da coagulação, perturbação das células endoteliais e supressão da fibrinólise.
GUNGOR et al., 2021	Níveis elevados de dímero D na admissão estão associados à gravidade e aumento do risco de mortalidade em COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise	Observar a relação dos altos níveis de Dímero D com o mau prognóstico da doença do covid-19 na admissão hospitalar	Constatou-se a presença de níveis mais elevados de dímero-d em pacientes que evoluíram para óbito diferente dos que sobreviveram. A gravidade da doença está diretamente relacionada com a concentração de DD circulante, isso significa que quanto maior a quantidade de D-dímero maior a associação com o pior prognóstico da doença.
LI et al., 2021	Significado clínico Dímero D plasmático na mortalidade por COVID-19	Apresentar os níveis elevados de Dímero-D circulante como um indicativo de quadros trombóticos e preditor independente de mortalidade na infecção pelo vírus Sars-Cov-2.	Aponta disfunção endotelial, estímulo a trombose e elevação do d-dímero em razão da infecção do Sars-Cov-2. A elevação do D-dímero e a coagulopatia manifesta na doença são inerentes. O valor do D-dímero é

			usado para avaliar casos mais severos de trombose. Além disso, demonstra que praticamente 31% dos pacientes em UTI apresentam complicações trombóticas.
MALIK et al., 2020	Biomarcadores e resultados de hospitalizações por COVID-19	Avaliar a correlação de pacientes hospitalizados com COVID-19 e a incidência de biomarcadores	32 estudos com 10.491 pacientes mostra nível elevado de DD em pacientes hospitalizados com COVID-19. Apontou associação entre trombocitopenia e níveis elevados de DD, sendo este um importante biomarcador para avaliação de quadros trombóticos, necessários no tratamento e avaliação do curso da doença.

O quadro 1 aponta as características pertinentes aos indivíduos que desenvolveram sintomas da COVID-19 e que evoluíram para o estado mais grave. Ademais, destaca as alterações fisiológicas apresentadas pelo paciente, aborda as disfunções do sistema imunológico e de coagulação que culminam na hipercoagulação, elevação do Dímero-D e apresenta o biomarcador supracitado como principal preditor de mortalidade em casos de trombose. 08 artigos foram selecionados e organizados, cronologicamente as alterações, de maneira que pudessem conduzir o leitor a projetar, de fato, o que e como ocorre cada alteração fisiológica, pertinente ao tema proposto, no indivíduo infectado pelo vírus Sars-Cov-2.

Segundo Khan (2020), existe a necessidade de monitorização dos pacientes que são admitidos em unidades hospitalares com covid-19, tendo em vista que esses mesmos pacientes possuem risco aumentado para trombose em razão do processo inflamatório, tempestades de citocinas e lesão pulmonar associada a

doença. Os pacientes que desenvolvem a condição mais grave da doença, e necessitam de cuidados de terapia intensiva, apresentam maior incidência de eventos trombóticos e elevação do biomarcador dímero-D. A pesquisa de Khan também apresentou um estudo feito com 81 pacientes positivados para COVID-19, onde 20 deles (cerca de 25%) evoluíram com tromboembolismo venoso (TEV) e 8 para óbito.

A pesquisa de Ma L. e Willey J., corrobora com a ideia apresentada por Khan; os autores consideram a ligação entre a inflamação, que é gerada pela enfermidade da COVID-19, com os eventos trombóticos desencadeados pelos pacientes. Asideias dos autores se afirmam, ambos mencionam que a infecção por Sars-Cov-2 é caracterizada por uma resposta imune exarcebada e desregulada, que leva o indivíduo a um quadro de hiper inflamação e condições pró-trombóticas. A hiperinflamação ocorre devido a liberação de inúmeras citocinas estimulantes da inflamação, que tem por objetivo limitar a ação viral, como Interleucinas 1 e 6 (IL- 1,6), fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e complemento.

Segundo eles, a tempestade de citocinas é fator desencadeante da desregulação endotelial e plaquetária, ocasionando o desequilíbrio dos fatores pró e anticoagulantes resultando em um cenário trombótico. Além da contribuição referente aos eventos inflamatórios e trombose, mencionam que o tratamento da hiperinflamação é eficaz para o controle da coagulopatia e, além disso, é possível regular a liberação de citocinas pró-inflamatórias com tratamento antitrombótico, evitando assim um ciclo vicioso (KHAN et al., 2020; MA L., WILLEY J., 2022).

Hadid (2022), analisou os efeitos da enfermidade nos exames laboratoriais e observou que o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPPT) é geralmente estável e não se altera. Entretanto, notou que o tempo de protrombina (TP), exame que mede a velocidade do desenvolvimento de coágulos sanguíneos, é geralmente estável mas passível de alterações em casos mais graves. Assim, conclui-se que o TP e a evolução dos quadros pró-inflamatórios juntamente com a posterior elevação do Dímero-D são eventos que ocorrem sequencialmente. A pesquisa traz biomarcador supradito como um preditor de mortalidade e, além disso, menciona que o mesmo é comumente encontrado em altas concentrações em pacientes não sobreviventes

Fletcher (2020) e Cauhan (2020), observaram a via do complemento como o principal ativador da cascata de coagulação através dos mediadores C3 e C5

ativados. Essas anafilotoxinas são capazes de estimular as respostas endoteliais, especialmente a C5a que é estimulante do fator tecidual e proteínas de coagulação, são participantes da resposta imune inata do hospedeiro e fatores intrínsecos aos fatores de inflamação vistos na enfermidade.

O Dímero-D (DD) é um produto da degradação da fibrina, sintetizado durante o processo de fibrinólise da rede de fibrina que estabiliza o coágulo. Segundo Gungor (2021), esse biomarcador sinaliza a ativação das vias trombóticas e fibrinolíticas, que são excessivamente estimuladas na enfermidade da COVID-19. Gungor, assim como os autores citados nos parágrafos anteriores, descreve quais as alterações metabólicas contribuem para elevação expressiva do DD em casos de infecção por Sars-Cov-2, que são inflamação excessiva por intermédio da tempestade de citocinas e via do complemento, ativação plaquetária e disfunções endoteliais.

Foram encontrados níveis elevados de dímero-d em pacientes que precisaram ser submetidos a ventilação mecânica e unidades de terapia intensiva mas, principalmente, foi-se observado um nível superior desse biomarcador em pacientes não sobreviventes. O autor conclui que a gravidade da doença é diretamente proporcional ao mau desenvolver da enfermidade e que a análise do biomarcador, durante a admissão hospitalar, é de suma importância uma vez que é possível avaliar o estado da coagulação e, se necessário, administrar, previamente, anticoagulação terapêutica afim de que o paciente não evolua com mau prognóstico (GUNGOR et al., 2021).

Conforme Li (2021), pacientes que apresentam níveis mais elevados do biomarcador Dímero-D, durante a infecção pelo Sars, obtiveram o pior prognóstico, diferentemente dos que apresentaram baixos níveis plasmáticos. A infecção por Sars-Cov-2 traz uma série de disfunções que culminam na posterior elevação do biomarcador dímero-d e este encontra-se em altos níveis em pacientes em condições mais graves, sendo um importante indicador de gravidade e preditor de mortalidade. Segundo Li, a elevação do dímero-d pode levar a formação de microtrombo, trombose venosa profunda (TVP) e coagulação intravascular disseminada (CIVD), doenças comumente associadas ao pior curso de enfermidade.

O autor evidencia o Dímero-D como preditor independente na covid-19, isso significa dizer que o dímero-d pode ser analisado isoladamente, apesar da alteração de biomarcadores, na predição de gravidade e mortalidade na infecção. Li ainda

destaca que o ponto de corte para análise clínica do Dímero é o 0,5 µg/ml, 1 µg/ml e 2 µg/ml; entretanto, pacientes saudáveis apresentam o VR abaixo de 250ng/mL.

Segundo Malik (2020), pacientes que apresentam elevação significativa do DD possuem um risco até 3 vezes maior para gravidade do que os pacientes que não o apresentam. Em conformidade com Gungor (2021), o autor faz menção a sobre a análise do dímero-d no momento da admissão, aponta que valores superiores a 2,0mg/dL são indicativos de mortalidade e, a partir deles, é possível falicitar a alocação de pacientes que necessitam que cuidados intensivos. Ademais, constatou também que pacientes que apresentam nível expressivo de dímero e que necessitam de intubação tendem a apresentar mais chances de desenvolver emboliapulmonar.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo concluiu que indivíduos infectados pelo Sars-Cov-2, que evoluem para forma mais grave da doença, apresentam desregulação dos mecanismos imunológicos e de coagulação, que culminam em hiper-inflamação e hipercoagulação e reverberam em níveis expressivos do biomarcador D-dímero (DD). Quando o indivíduo é infectado, o organismo tenta limitar a ação viral através do sistema imunológico, ativando células do sistema imune que tem por objetivo evitar a multiplicação viral.

Em indivíduos covid positivos, essa resposta é intensa a ponto de causar desequilíbrio outros mecanismos, como o de coagulação, em virtude da tempestade de citocinas que é ativada. Diante da tempestade de citocinas, anafilotoxinas como C3 e C5 são liberadas e proporcionam, principalmente, a perturbação do endotélio que reverbera em endotelite e posterior desregulação da homeostase.

A hemostasia é o principal mecanismo que viabiliza o sangue fluir líquido dentro dos vasos contudo, quando há danos ao endotélio, o sistema de coagulação é ativado afim de evitar a perda de sangue. Em virtude da desregulação do sistema imunológico, e por intermédio das anafilotoxinas, o fator tecidual é ativado e acarreta a iniciação da cascata de coagulação, quando exposto, propiciando um estado coagulável intenso. A perturbação da hemostasia acarreta uma intensa atividade trombótica, gerando coágulos que se mantém firmes devido a rede de fibrina. No momento da degradação da rede de fibrina, o mecanismo fibrinolítico é ativado e faz

a dissolução do coágulo e o produto são as partículas D e D, derivadas da rede de fibrina que sustenta o coágulo no lugar da lesão.

Na enfermidade da COVID-19, é sabido que a proliferação dos trombos é maior que num indivíduo saudável, em detrimento disto usa-se o biomarcador Dimero-D, como padrão para avaliação de pacientes positivados, uma vez que ele é o produto da degradação dos coágulos. Este tem importante papel como biomarcador durante admissão hospitalar, pois sugere maior probabilidade de desenvolvimento de trombos. Assim, os pacientes que apresentam nível elevado de DD são cotados para terapêutica anticoagulante afim de evitar evolução do quadro trombótico, que é inidicativo de óbito.

REFERÊNCIAS

- ANDRIOLO, A.; COSTA, R. P.; NOVO, N. F. Pró-calcitonina e proteína C reativa em processos infecciosos graves. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 3. p. 169-174, 2004.
- ASAKURA, H.; OGAWA, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. **International Journal of Hematology**, v. 113, p. 45-57, jan./2021.
- BERGER, M. et al. Hemostasia: uma breve revisão. **Caderno pedagógico, Lajeado**, v. 11, n. 1, p.140-148, 2014.
- BORGEA, E. G. et al. Fatores associados aos biomarcadores inflamatórios em adolescentes: análise por modelagem de equações estruturais. **Caderno de saúde pública**, v. 37, n. 11, 1-12, 2021.
- BRANDÃO, S. C . S. et al. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 2020.
- BRASIL, Ministério da Saúde/Agência nacional de Saúde (ANS). Manual técnico para promoção da saúde e prevenção de riscos e doenças na saúde suplementar. **Diário oficial da União**, p. 233, 2020.
- CAIXETA, F. R.; REZENDE, I. C. Biomarcadores na COVID-19: Revisão narrativa. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia), Uberada-MG, 36f., 2022.
- CARVALHO, A. C. S. et al. Moduladores de coagulação alterados comprometem os pacientes infectados com COVID-19. **Brazilian Journal of health Review**, v. 3, n5, p.11624-11644, set./out. 2020.
- CERESOTTO, J. M. Fisiología de la hemostasia. Introducción general: Normal haemostasis. Introduction. **Revista Sociedad Argentina de Hematología**, v. 21, p. 4-6, 2017.
- CIOTTI, M. et al. The COVID-19 pandemic. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 57, n. 6, p. 365-388, 2020.
- DI MINNO, A. et al. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. **Semin Thromb Hemost**, v. 46, p. 763-711, out./2020.
- DUQUE, F. L. V.; MELLO, N. A. Trombogênese-Trombofilia. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.2, p. 105-118, 2003.

FRANCO, R. F. Fisiologia da Coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina(Ribeirão Preto)**, v. 34, p. 229-237, jul./dez. 2001.

FERREIRA, C. N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 32, n. 5, p.416-421,2010.

FERRER, R. et al. Papel de la coagulación en la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda: Paralelismo con la sepsis. **Medicina Intensiva**, v. 32, n. 6, p. 304-311, 2008.

FREITAS, A. R. R.; NAPIMOGA, M.; DONALISIO, M. Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 29, n. 2, p. 1-5, 2020.

FLORES-RIVERA, O. I. et al. Fisiología de la coagulation. **Revista Mexicana de Anestesiología**, v. 37, n. 2, p. 382-386, 2014.

GARCIA, A. A.; FRANCO, R. F. **Medicina, Ribeirão Preto**, 34: 258-268, jul./dez. 2001

GODOY, J. M . P. Fatores de risco e eventos trombóticos. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 31, n. 3, p. 122, 2009.

GLAS, G. J. et al. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 11, n. 1, p. 17-25, jan./2013.

HILLARY, V.; CEASAR, S. A. An update on COVID-19: SARS-CoV-2 variants, antiviral drugs, and vaccines. **Heliyon**, v. 9, n. 3, p. 1-25, 2023.

IBA, T. et al. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. **Critical Care Medicine**, v. 48, n. 9, p.1358-1364, 2020.

JHUM, Johns Hopkins University of Medicine. COVID-19 Map, 2022.

LAMERS, M. M.; HAAGMANS, B. L.; SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature**, v. 20, p. 270-284, 2022.

LEUNG, L. K. Hemostasis and its Regulation. **ACP Medicine**. 2012

LEENTJENS, J. et al. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. **The lancet**

haematology, v. 8 (7),p. 524-233, jul./ 2021.

LEVI, M. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. **The lancet haematology**, v. 7, p. 438-440, jun./2020

LONE, S. A.; AHMAD, A. COVID-19 pandemic - An African perspective. **Taylor & Francis group**, v. 9, n. 1, p. 1300-1308, 2020

LIMA, C. M. A. O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). **Colégio Brasileiro de Radiologia e diagnóstico por imagem**, v. 53, n. 2, p. 5-6, mar./2020.

LIPPI, G.; LAVIE, C. J.; GOMAR-SANCHIS, F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 63, n. 3, p. 390-391, 2020.

LIPPI, G.; PLEBANI, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 58, n. 7, p. 1131-1134, 2020.

MOREIRA, A. M. et al. Fatores de risco associados a trombose em pacientes do estado do Ceará. **Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 31, n. 3, p. 132-136, 2009.

MEHTA, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **The Lancet**, v. 395, p. 1033-1034, 2020.

MICHELON, C. M. Principais Variantes do SARS-COV-2 notificados no Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, n. 2, p. 109-116, 2021

MIESBACH, W.; MAKRIS, M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis (CATH)**, v.26, jan./Dez. 2020.

Nascimento, J. H. P. et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 829-833, 2020.

OLIVEIRA, T. L. et al. Mensuração do Dímero D e sua influência em pacientes com COVID-19. **Revista Interfaces**, v. 10, n. 1, p. 1286-1289, 2021.

OPAS, Organização Pan - Americana da Saúde. **Depressão**. Brasília (DF), 2022.

PAIANO, M. et al. Saúde mental dos profissionais de saúde na China durante pandemiado novo coronavírus: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, n. 2, p. 1-9, 2020.

PEREIRA, A. F. et al. Alterações hematológicas e hemostasia na COVID-19: uma revisão de literatura. **Reserch, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. 1-17, 2021.

RAUCH, A.; PARIS, C. Hemostasia Primária. EMC - Tratado de medicina, v. 22, n. 1, p. 1-12,2018.

REZENDE, M. S. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. **Revista Médica Minas Gerais**, v. 20, n. 4, p. 534-553, 2010.

RIBEIRO, E. H. D. Biomarcadores laboratoriais como preditores de gravidade em pacientes COVID-19: uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso(Graduação em Farmácia), Natal-RN, 55f., 2022.

RIDDEL, J. P. et al. Theories of Blood Coagulation. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology Nursing**, v 24, n. 3, p. 123-131, mai/jun. 2007.

ROSSI, F. H. Tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, p. 1-5, 2020.

SILVA, A. R. F. et al. Coagulopatias associadas à infecção por COVID-19: uma revisão deliteratura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 9, p. 1-7, 2021.

SILVA, H. G. N. et al. Efeitos da pandemia do novo Coronavírus na saúde mental de indivíduos e coletividades. **Journal of nursing and health**, v. 10, n. 4, 2020.

SOMMERKAMP, M. B. et al. Variantes del SARS-CoV-2: epidemiología, fisiopatología yla importancia de las vacunas. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica**, v. 38, n. 3, p. 442-451, 2021.

STEFELY, J. A. et al. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. **American Journal of hematology**, v. 95, n. 12, p. 1522-1530,2020.

SUBRAMANIAM, S.; SCHARRER, I. Procoagulant activity during viral infections.**Frontiers In Bioscience**, v. 23, n. 6, p. 1060-1081, jan./ 2018.

TIBURI, R. G. B. et al, Coagulopatia induzida pelo estado inflamatório da infecção pela COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 8478-8501, mar./abr. 2021.

THACHIL, J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n.

5, p. 1023-1026, mai./2020.

URBANO, M.; COSTA, E.; GERALDES, C. Hematological changes in SARS-COV-2 positive patients. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, n. 2, p. 218-224, 2022.

VALOTTO, M. T. T. et al. Prevalência da mortalidade do Coronavírus por 100 mil habitantes em São Paulo entre fevereiro de 2020 a dezembro de 2021. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 4, p. 13189-13199, 2022.

World Health Organization. Mental health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact: scientific brief, 11f., 2022.

YUAN, J. et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. **Inflammation Research**, v. 69, p. 599-606, 2020

ZHANG, H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 4, p. 586-590, abr./2020.

ZHANG, L. et al, D-Dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, p. 1324-1329, 2020.

MA, L.; WILLEY, J. The interplay between inflammation and thrombosis in COVID- 19: Mechanisms, therapeutic strategies, and challenges. **Thrombosis Update**, v. 8, p. 1-14, jul/2022.

KHAN et al. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. **Journal of Vascular Surgery**, v. 72, n. 3, p. 799-804, set/2020.

FLETCHER, A. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review. **Thrombosis research**, v. 194, p. 36-41, out/2020.

HADID, T.; KAFRI, Z.; KATIB, A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. **Blood Reviews**, v. 47, p. 1-11, mai/2021.

CHAUHAN, A. J.; WIFFEN, L. J.; BROWN, T. P. COVID-19: A collision of complement, coagulation and inflammatory pathways. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 9, p. 2110-2117, set/2020.

MALIK, P. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. **BMJ Journals Evidence-Based medicine**, v. 26, n. 3, p. 107-108, set/2020.

GUNGOR, B. et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19. **The american journal of emergency medicine**, v. 23, p. 173-179, jan/2021.

LI, Y. et al. Clinical Significance of Plasma D-Dimer in COVID-19 Mortality. **Frontiers in medicine**, v. 8, p. 1-13, mai/2021.