

## D-DÍMERO e COVID-19

*Os altos níveis de D-dímero estão associados a um pior prognóstico.*

A COVID-19 é uma doença sistêmica com achados de coagulopatias ocorrendo em aproximadamente 40% a 50% dos pacientes hospitalizados. Um marcador independente da gravidade e consistentemente relacionado ao prognóstico desfavorável é o D-dímero elevado.

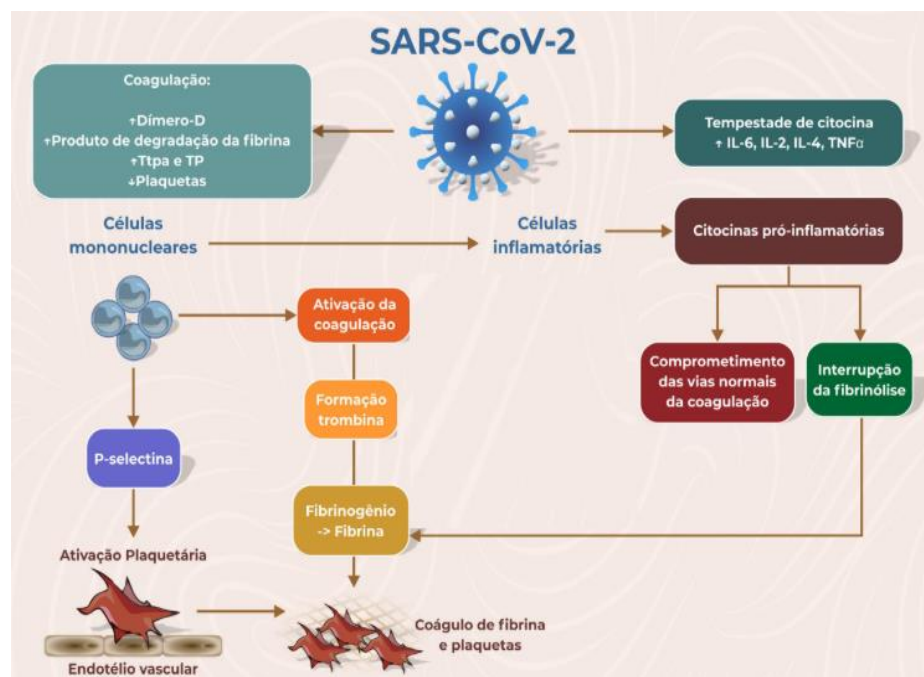
A presença de trombose vascular traduz uma grande geração de fibrinogênio e fibrina. Com a degradação dos trombos e equilíbrio da homeostase, fibrinólise, ocorre uma intensa formação de produtos de degradação da fibrina, como o D-dímero. Usualmente, o clínico utiliza o conceito de valor preditivo negativo do D-dímero para conduzir um caso de suspeita de trombose, juntamente com outros critérios. No entanto, o D-dímero tem baixa especificidade, podendo estar elevado em outras condições como gravidez, inflamação, malignidade, sepse, dentre outras.

O tromboembolismo venoso deve ser considerado como diagnóstico diferencial em pacientes com dispneia e D-dímero elevado. Na COVID-19, entretanto, o D-dímero possui valor de decisão e acompanhamento dos casos graves. A opinião dos especialistas, destaca o papel do estado de hipercoagulabilidade na fisiopatologia da COVID-19. A elevação expressiva de D-dímero, ocorre na fase da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) com piora do padrão radiológico associada ou não a miocardiopatia e coagulação intravascular disseminada.

Há relatos que um D-dímero dentro dos valores de referência à admissão e que persiste até o terceiro dia, seja altamente indicativo de um bom prognóstico.

### Fisiopatologia da inflamação e ativação da coagulação

Os processos de ativação do complemento, inflamação e coagulação são intimamente relacionados.



O vírus SARS-CoV-2 possui uma ação direta e agressiva sobre o endotélio vascular. Isso se deve ao fato destas células expressarem os mesmos receptores ACE2 que o vírus utiliza para infectar várias partes do organismo, especialmente o pulmão. O exato mecanismo não está perfeitamente esclarecido. A sepse associada à COVID-19 pode causar um processo inflamatório trombótico relacionado à liberação de citocinas que ativam células endoteliais e monócitos, levando a secreção de fator tissular e fator de Von Willebrand, ativação de plaquetas e iniciação da fibrinólise.

Figura 1- Adaptado de Nascimento, Paiter et al

### Sobre os valores de corte e unidades de medição do D-dímero

Existe uma grande confusão em torno do uso de diferentes tipos e magnitudes de unidades.

Há duas formas de expressar o resultado: em termos de unidades de D-dímero (DDU) ou unidades equivalentes a fibrinogênio (FEU). Os valores de corte, por outro lado, são o limite superior de um intervalo de referência normal ou o ponto de corte otimizado para discriminar o tromboembolismo venoso (TEV).

A Unidade Equivalente de Fibrinogênio (FEU) relata os níveis do D-dímero com base no peso molecular do fibrinogênio (340kDa), enquanto a Unidade D-dímero (DDU) relata os níveis do D-dímero com base no seu próprio peso molecular (195kDa), que é de cerca de metade do fibrinogênio. Uma fonte importante de erro em laudos de D-dímero é ignorar

as unidades de D-dímero DDU versus FEU (correspondente a 1,74 vezes a DDU) ou converter números fracionários como (por exemplo, mg/L ou µg/mL) para maiores números inteiros (por exemplo, ng/mL ou µg/L= diferença de 1000 vezes).

**Tabela 1 : Alguns exemplos de diferentes unidades para o Dímero D**

cut-off Normal	DDU FEU?	Unidades
0.25	DDU	mg/L
0.5	FEU	mg/L
0.25	DDU	µg/mL
0.5	FEU	µg/mL
250	DDU	µg/L
500	FEU	µg/L
250	DDU	ng/mL
500	FEU	ng/mL

Os resultados expressos em mg/L ou µg/L devem ser relacionados a DDU ou FEU (Tabela 1).

Segundo Favaloro e Thachil, em publicação no *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, há vários erros em artigos publicados sobre COVID-19 e D-dímero, com respeito à unidade de medida e até mesmo ao tipo de material, se soro ou plasma.

A recomendação usual é a medição do D-dímero no plasma, uma vez que o

processo de coagulação pode reter no coágulo os produtos da degradação da fibrina, incluindo o D-dímero.

Os ensaios de D-dímero são diferentes devido ao uso de anticorpos monoclonais e calibradores, os quais não são padronizados entre os diferentes fabricantes. Fatores individuais do paciente somados ao uso de reagentes de fabricantes diferentes, são duas grandes fontes de variabilidade entre testes. Embora pareça difícil a padronização dos ensaios, no futuro poderá existir uma harmonização das unidades. Atualmente, deve-se manter absoluta atenção, utilizando o acompanhamento, se possível, com o mesmo método.

As substâncias que mais comumente resultam em interferência analítica nos níveis de D-dímero são paraproteínas, bilirrubina, lipídios e hemólise.

**Segundo o ISTH (Sociedade Internacional de Hemostasia e Trombose), um valor de corte não pode ser definido para discriminar a gravidade, porém um aumento de 3-4 vezes no D-dímero é considerado significativo.** De acordo com o algoritmo sugerido pelo ISTH, estes são critérios para admissão inicial do paciente e indicação de monitoramento duas vezes ao dia, segundo ordem de prioridade.

- |   |   |
|---|---|
| 1. D-dímero muito aumentado (3-4 vezes) | 3. Contagem de plaquetas Plaquetopenia: $100 \times 10^9/L$ |
| 2. Tempo de protrombina prolongado      | 4. Fibrinogênio < 2.0g/L                                    |

**Orientação provisória sobre reconhecimento e gerenciamento de coagulopatias no COVID-19 segundo a ISTH (Sociedade Internacional de Hemostasia e Trombose) - Resumo das recomendações:**

- Medição do D-dímero, tempo de protrombina (PT) e contagem de plaquetas em todos os pacientes com suspeita de COVID-19 para decidir sobre o prognóstico da progressão da doença.
- Pode ser útil medir o fibrinogênio sérico, de acordo com as orientações da ISTH sobre coagulação intravascular disseminada (DIC).

Anticoagulação profilática com heparina de baixo peso molecular (HBPM) deve ser considerada em TODOS os pacientes (incluindo pacientes não críticos) que necessitam de internação hospitalar por infecção por COVID-19.

**9ª edição. Agosto/2020 - Assessoria Médica Lab Rede**

**Referências:** **1)** Favaloro, E.J., Thachil, J. (2020). Reporting of D-dimer data in COVID-19: some confusion and potential for misinformation, *Clin Chem Lab Med* 58(8), 1191-1199. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0573>. **2)** Willyard C. Coronavirus blood-clot mystery intensifies Research begins to pick apart the mechanisms behind a deadly COVID-19 complication. *Nature* 581, 2020;250. doi: [10.1038/d41586-020-01403-8](https://doi.org/10.1038/d41586-020-01403-8). **3)** Lippi G, Favaloro E.J. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876-878. doi:10.1055/s-0040-1709650. **4)** Orsi F.A et al. Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. DOI: [10.1016/j.htct.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.001). Available online 19 June 2020. **5)** Chenghong Li, Zhenguo Zhai, Bruce L. Davidson. D-dimer Triage for COVID-19, *Academic Emergency Medicine*, 10.1111/acem.14084 (2020). doi: [10.1111/ACEM.14037](https://doi.org/10.1111/ACEM.14037). **6)** Han, H. et al (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 58(7), 1116-1120. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>. **7)** Nascimento J.H.P. et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Arq. Bras. Cardiol.* 2020;114(5) <https://doi.org/10.36660/abc.20200308>

LABORATÓRIO PRÓ-EXAME

Rua XV de Novembro, 190, Centro, Taubaté – (12)3621-2331 (12)99778-6844

Horário de atendimento: segunda a sexta-feira de 07:00 às 18:00 e aos sábados de 07:00 às 12:00

[www.proexame.com.br](http://www.proexame.com.br)

[lab@proexame.com.br](mailto:lab@proexame.com.br)

É recomendável que os médicos estejam atentos à metodologia do laboratório, às unidades e cut-off, comparando com as publicações científicas sobre COVID-19 nos quais estão baseando as decisões de tratamento.

Não está indicado fazer as conversões de DDU e FEU e vice versa.

PREFERENCIALMENTE, acompanhar o paciente com a mesma metodologia.