

Relações entre o D-dímero e a COVID-19

Priscila de Freitas Neves¹
Prof. Dr. José de Paula Silva²

¹ Santa Casa de Misericórdia de Passos
² Universidade do Estado de Minas Gerais

Endereço para contato: prifreitas@yahoo.com.br / josepaula@gmail.com



Artigo Original

Resumo

O compartilhamento de dados (Data Sharing) tem sido uma prática utilizada que permite a realização de pesquisas e por essa razão adotado por agências de fomento à pesquisa. No Brasil foi criado recentemente o Repositório COVID-19 Data Sharing/BR, um repositório aberto contendo dados de pacientes que fizeram testes para COVID-19 e realizados pelos Hospitais Albert Einstein, Sírio-Libanês e Grupo Fleury, este último englobando exames clínicos e laboratoriais em todo o país. Esse trabalho pretende estabelecer a possível relação entre o D-dímero e o diagnóstico de COVID-19 a partir do maior Data Sharing brasileiro sobre COVID-19. Os bancos de dados foram processados, e a partir da codificação do nome, foi possível indexar toda a base de dados, permitindo a pareamento do exame diagnóstico de COVID-19 (imunoglobulinas ou PCR) ao doseamento do D-dímero. A análise dos dados, apresentou algumas relações em comum e, portanto, indicam um possível padrão. A razão de chances do D-dímero acima do normal, foi maior em pacientes COVID-19 positivo (OR =1,6977). Pode-se determinar também que, quanto maior a média do D-dímero em um grupo de pacientes, maior a probabilidade de pacientes muito graves, que podem evoluir para óbito. Assim, o D-dímero além de ser preditivo para eventos tromboembólicos, deve ser considerado como indicador de prognóstico, utilizado inclusive como indicador de demanda para a unidade respiratória aguda, a partir da admissão do paciente.

Abstract

Data Sharing has been a common practice that facilitates research and is therefore adopted by research funding agencies. In Brazil, the COVID-19 Data Sharing/BR Repository was recently created, an open repository containing data from patients who were tested for COVID-19 by Albert Einstein, Sírio-Libanês, and Fleury Group hospitals, the latter encompassing clinical and laboratory tests across the country. This study aims to establish the possible relationship between D-dimer levels and COVID-19 diagnosis using the largest Brazilian COVID-19 data sharing repository. The databases were processed, and by encoding the names, it was possible to index the entire database, allowing the pairing of COVID-19 diagnostic tests (immunoglobulins or PCR) with D-dimer levels. Data analysis showed some common relationships, indicating a possible pattern. The odds ratio for elevated D-dimer levels was higher in COVID-19 positive patients (OR = 1.6977). It was also determined that the higher the average D-dimer level in a group of patients, the greater the probability of very severe patients who may progress to death. Therefore, D-dimer, in addition to being predictive of thromboembolic events, should be considered as a prognostic indicator, including as an indicator of demand for the acute respiratory unit from the patient's admission.

Introdução

O compartilhamento de dados (Data Sharing) tem sido uma prática utilizada que permite a realização de pesquisas e por essa razão adotado por agências de fomento à pesquisa. Um das vantagens é que novos pesquisadores podem conciliar os dados produzidos a partir dos esforços de outros

pesquisadores, permitindo avanços de forma simbiótica de modo que todo os esforço da construção da bases de dados irá alavancar inúmeras pesquisas com novas hipóteses e resultados que somente a colaboração pode produzir¹.

Corroborando esta realidade a doença provocada pelo SARSCoV-2 é um novo

marco, pois da mesma forma que se espalhou em uma velocidade sem precedentes, os dados epidemiológicos cresceram de igual forma, e devido a qualidade das informações, devem ser utilizados nas tomadas de decisão no combate a pandemia ².

Por outro lado, as situações em que ocorreram falhas do compartilhamento de dados, como no caso do vírus Ebola, a falta de divulgação de dados na epidemia de 2014-2015, levou a mortes que podem ser consideradas desnecessárias, o que nos traz a reflexão da necessidade de compartilhamento de dados ³.

Ao mesmo instante que o mundo precisa acelerar o desenvolvimento de medicamentos e vacinas contra o COVID-19, é premente a criação de bancos de dados para os países compartilhem informações, preparando o mundo para o desafio de uma epidemia sem precedentes ⁴.

No Brasil foi criado recentemente o Repositório COVID-19 Data Sharing/BR, um repositório aberto contendo dados de pacientes que fizeram testes para COVID-19 e realizados pelos Hospitais Albert Einstein, Sírio-Libanês e Grupo Fleury, este último englobando exames clínicos e laboratoriais em todo o país ⁵.

O Hospital Albert Einstein é um hospital brasileiro localizado em São Paulo, é considerado o maior hospital privado da América Latina ⁶, o Hospital Sírio-Libanês é um complexo Hospitalar privado, com sede em São Paulo e unidade em Brasília e junto com o primeiro participou da Coalizão COVID-19 ⁷. O Grupo Fleury é uma empresa voltada para a medicina diagnóstica com unidades de atendimento em alguns estados brasileiros ⁸.

Dentre os exames realizados e disponíveis no repositório, estão os sorológicos para a COVID-19, entre eles o teste de anticorpos IgG específicos para SARS-CoV-2 que permite avaliar o total de infecções pois sugerem que os anticorpos persistem por pelo menos 4 semanas ⁹, os testes sorológicos para os anticorpos IgM e IgA aumentam entre 6 a 8 dias após o início

da infecção e permanecem por períodos superiores a 21 dias ¹⁰ e a transcrição reversa (RT-PCR) que permanece como teste de escolha para diagnóstico do agente etiológico SARS-CoV-2, devido a sua sensibilidade, faixa dinâmica e precisão ¹¹.

De igual importância destacam alguns exames laboratoriais, principalmente nas formas mais graves de COVID-19, que podem produzir diferenças importantes nos níveis de interleucina-6, D-dímero, glicose, e outros marcadores de coagulação ¹².

Em grande parte dos pacientes com as formas mais graves de COVID-19, eles apresentam insuficiência respiratória e coagulopatia, cuja tempestade de citocinas está relacionada a coagulação, e a degradação de fibrinas pode ser avaliada com o produto da degradação que é o D-dímero ¹³.

Alguns trabalhos já relacionaram os níveis de D-dímero ao estágio e agravamento da COVID-19, e apesar de não se determinar o nível de corte, o aumento dos níveis pode estar relacionado a mortalidade intra-hospitalar, considerando um ótimo marcador para a evolução da COVID-19 ¹⁴.

Considerando estes fatores e a possibilidade de avaliação do maior Data Sharing brasileiro sobre COVID-19, este trabalho pretende estabelecer a possível relação entre o D-dímero e o diagnóstico de COVID-19.

Materiais e Métodos

Buscando relacionar os testes de diagnóstico de SARS-CoV-2 (RT-PCR), e sorológicos (IgM, IgG e IgA) com os resultados da determinação dos níveis de D-dímero, foram selecionados do banco de dados compartilhados COVID-19 Data Sharing/BR, os resultados dos exames contidos no repositório.

Foram escolhidos os dados referentes ao Grupo Fleury, Hospital Israelita Albert Einstein e hospital Sírio-Libanês, até a data de 30/6/2020.

Os bancos de dados foram processados, e a partir da codificação do nome, foi possível indexar toda a base de dados,

permitindo a pareamento do exame diagnóstico de COVID-19 (imunoglobulinas ou PCR) ao doseamento do D-dímero.

Foram utilizados os Softwares Excel® para processamento dos bancos de dados, Epidata® para as estatísticas de frequências e cruzamentos, bem como o software Epi Info® para a determinação da razão de possibilidades (Odds Ratio), buscando determinar a probabilidade da ocorrência da elevação do D-dímero em pacientes que fizeram o diagnóstico para COVID-19.

Resultados e discussão

A partir dos agrupamentos dos dados foram realizadas avaliações com vistas a comparar possíveis diferenças entre os diversos testes imunológicos e de identificação do vírus. Foram selecionados apenas os resultados dos pacientes que ao mesmo tempo realizaram algum teste de identificação do vírus SARS-CoV-2 ou testes sorológicos, bem como a determinação do D-dímero. Caso o paciente tenha realizado mais de um exame para COVID-19, foi considerado o conjunto, ou seja, positivo se o resultado tenha ocorrido em pelo menos um exame.

Considerando os três grupos de pacientes dos Hospitais Albert Einstein, Sírio-libanês e Grupo Fleury, 9782 pacientes realizaram concomitantemente, testes para COVID-19 e determinação do D-Dímero. Os resultados estão apresentados na figura 1.

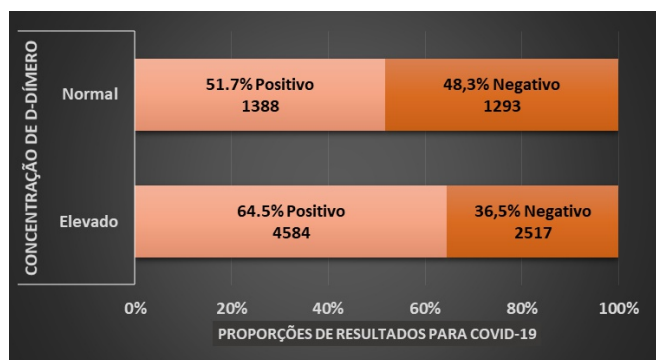


Figura 1 Associação entre os pacientes com resultado positivo para COVID-19 e a determinação do D-dímero, dos pacientes de acordo com os dados do COVID-19 DataSharing/BR.

Os números relativos demonstram que a proporção de pacientes com D-dímero elevado é maior em pacientes com resultado

para COVID-19 positivo.

Considerando o grupo controle como aqueles indivíduos com determinação de D-dímero normal (valor normal inferior a 500 ng/mL) e COVID-19 negativo, a razão de chances de um indivíduo ter eventos tromboembólicos, quando ele testa positivo para COVID-19, foi de 1,6977 ($p < 0.001$).

Portanto existe uma diferença significativa entre os dois grupos, com uma razão de chances maior de eventos tromboembólicos em pacientes que testaram positivo para COVID-19. O resultado não é diferente dos diversos trabalhos que tem reportado o D-dímero como um achado laboratorial importante para agravamento do quadro clínico, onde a elevação indica um estado de hipercoagulação induzindo a trombose¹⁴.

Esses padrões estão relacionados a provável formação e deposição de fibrina causada pelo SARS-CoV-2, sendo o fator responsável pela elevação do D-dímero¹⁵.

Em um artigo relacionando o aumento do D-dímero em pacientes com COVID-19, considerando um grupo de 1099 pacientes, 46,4% tiveram aumento ($D > 500$ ng/mL)¹³. Este quadro ganha contornos mais intensos em pacientes internados em unidade de terapia intensiva por insuficiência respiratória aguda, onde em alguns casos a média do D-dímero chega a concentrações médias de 5343 (+ 2099 ng/mL)¹⁶.

Os dados disponíveis no repositório COVID-19/BR não permitem a identificação do desfecho, porém, supõe que tais informações são de entrada do sistema e, portanto, do diagnóstico inicial do paciente.

	D-dímero	Positivo (n/%)	Negativo (n/%)	OR	P (valor)	IC 95%
Hospital Albert Einstein	Acima	2193 (70,2%)	932 (29,8%)	1,7088**	0,0001	1,51468 ≤ μ ≤ 1,9279
	Normal	1052 (57,9%)	764 (42,1%)			
Hospital Sírio Libanês	Acima	2230 (61,8%)	1378 (38,2%)	1,1153	0,6199	0,7758 ≤ μ ≤ 1,16034
	Normal	74 (59,2%)	51 (40,8%)			
Grupo Fleury	Elevado	161 (43,8%)	207 (56,3%)	1,4190**	0,0086	1,0994 ≤ μ ≤ 1,8315
	Normal	262 (35,4%)	478 (64,6%)			
Total	Elevado	4584 (64,5%)	2517 (36,5%)	1,6977**	0,0001	1,5505 ≤ μ ≤ 1,8564
	Normal	1388 (51,7%)	1293 (48,3%)			

(** nível de significância maior que 0,01)

Tabela 1 Detalhamento da associação entre os pacientes com resultado positivo para COVID-19 e a determinação do D-dímero, dos pacientes Hospitais Albert Einstein, Sírio-libanês e Grupo Fleury, de acordo com os dados do COVID-19 DataSharing/BR.

O detalhamento da associação entre o resultado positivo para COVID-19 e o D-

dímero apresentados na tabela 1, mostram algumas diferenças entre os três conjuntos de dados. Em ordem, a razão de chances de pacientes que testaram positivo ter D-dímero elevado em pacientes positivos para COVID-19, foi maior no Hospital Albert Einstein (1.7088), em seguida no grupo Fleury (1.4190) e no Hospital Sírio-Libanês (1.1153).

Alguns fatores podem ter contribuído para essas diferenças. Do total de análises realizadas em pacientes com testes para COVID-19 e D-dímero, 38% foram no Hospital Sírio-Libanês, 11% no Grupo Fleury e 51% no Hospital Albert Einstein. Das três bases de dados, o grupo que apresentou maior porcentagem de pacientes com D-Dímero elevado e teste para COVID-19 positivo (70,2%) foi o Hospital Albert Einstein (Figura 2).

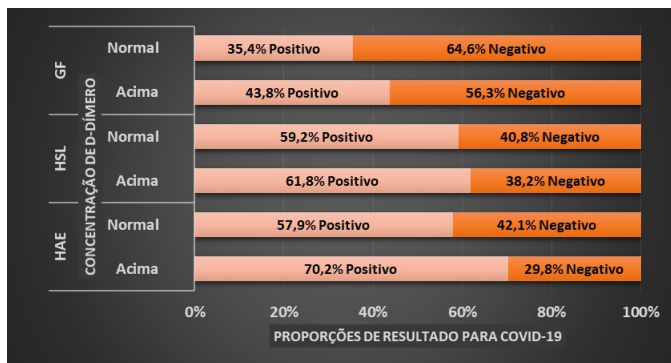


Figura 2 Associação entre os pacientes com resultado positivo para COVID-19 e a determinação do D-dímero, dos pacientes Hospitais Albert Einstein (HAE), Sírio-Libanês (HSL) e Grupo Fleury (GF), de acordo com os dados do COVID-19 DataSharing/BR.

Em todas as bases de dados a proporção de pacientes com D-dímero elevado foi maior em pacientes COVID-19 positivo (figura 2). Assim, podemos afirmar que existe um aumento dos níveis de D-dímero em pacientes positivos, cuja razão de chance foi significativa, a partir da avaliação do repositório COVID-19/BR. O quadro é relevante pois, o D-dímero elevado pode ser considerado como um mau prognóstico na evolução da COVID-19¹⁷.

Uma das propostas para utilização do D-dímero como marcador de gravidade propõe em um modelo de análise em que, níveis superiores a 2140 ng/mL na admissão podem discriminar sobreviventes de não sobreviventes da COVID-19¹⁸.

Pode assim propor nesse estudo, que o valor aproximado (2000 ng/mL) um indicador de gravidade. Assim, foi determinado o número de pacientes considerados graves, ou seja, que podem ser possíveis não sobreviventes. Os dados não permitem determinar se a concentração de D-dímero foi realizada na admissão, porém, é uma concentração crítica que pode permitir uma avaliação do quadro geral.

A proporção de casos que podem ser considerados graves (de acordo com critério proposto) foi significativamente diferente, avaliada pelo teste de Qui-quadrado ($\chi^2=8.8785^{**}$), nas três bases de dados (figura 3). Essa observação pode provavelmente demonstrar a causa da diferença de proporções de casos graves. Considerando as médias do D-dímero, o número maior de pacientes considerados graves foi maior no Hospital Albert Einstein (21%), seguido do Hospital Sírio-Libanês (13%) e Grupo Fleury (4%). Essas médias foram significativamente diferentes verificadas por Análise de Variância ($F=53.46^{***}$). As médias das concentrações do D-dímero seguiram a sequência como ilustra a figura 3. Assim por exemplo, pacientes atendidos no Hospital Albert Einstein tinham maior elevação do D-dímero e maior proporção de pacientes graves. Supõe que, a condição dos pacientes atendidos era diferenciada quando se comparado os dados dos Hospital Sírio-Libanês e Grupo Fleury.

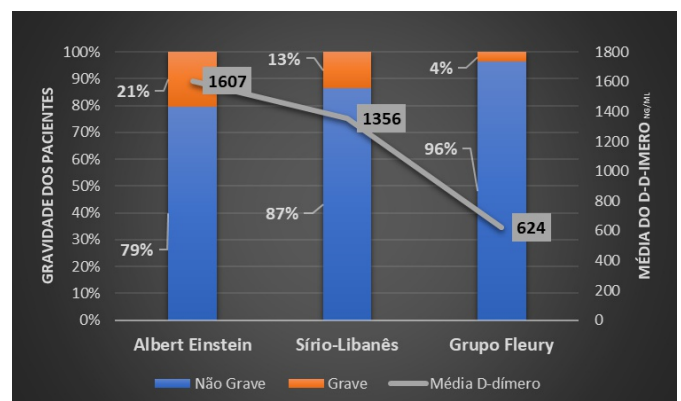


Figura 3 Comparativo dos casos considerados graves (D-dímero superior a 2000 ng/mL) e média dos resultados de D-dímero de todos os pacientes. Dados do COVID-19 Datasharing/BR.

A análise dos dados, apesar de permitir esta avaliação pelos três grupos, deve ser

compreendida como um todo, algumas relações foram em comum e, portanto, indicam um possível padrão. Destaca-se que a razão de chances do D-dímero acima do normal, é maior em pacientes COVID-19 positivo (OR =1,6977). Quando maior a média do D-dímero em um grupo de pacientes, maior a probabilidade de pacientes muito graves que podem evoluir para óbito.

Conclusão

O presente trabalho demonstra o D-dímero está relacionado ao COVID-19, o diferencial é que, o volume de dados é considerável e formado por uma amostra superior a 75 mil pacientes que receberam atendimento. Em segundo lugar evidencia a importância de repositórios como o COVID-19 Datasharing/BR, cujo acesso pode elucidar o contexto da doença, cujo volume de informações deve estar em consonância com a importância da pandemia. Outro ponto é que, o D-dímero além de ser preditivo para eventos tromboembólicos, deve ser considerado como indicador de prognóstico, e utilizado inclusive como indicador de demanda para a unidade respiratória aguda, a partir da admissão do paciente. Por fim, espera-se que o trabalho proposto tenha atingido o objetivo de elucidar uma pequena parte das nuances que envolve a pandemia do COVID-19.

Referências Bibliográficas

- 1 LONGO, D. L.; DRAZEN, J. M. Data Sharing. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 3, p. 276-277, 2016/01/21 2016. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://doi.org/10.1056/NEJMe1516564> >. Acesso em: 2020/07/13.
- 2 XU, B. et al. Open access epidemiological data from the COVID-19 outbreak. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 5, p. 534, 2020. ISSN 1473-3099. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30119-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30119-5) >. Acesso em: 2020/07/13.
- 3 MODJARRAD, K. et al. Developing Global Norms for Sharing Data and Results during Public Health Emergencies. *PLoS medicine*, v. 13, n. 1, p. e1001935-e1001935, 2016. ISSN 1549-1676 1549-1277. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26731342> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4701443/> >.
- 4 GATES, B. Responding to Covid-19 — A Once-in-a-Century Pandemic? *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 18, p. 1677-1679, 2020/04/30 2020. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003762> >. Acesso em: 2020/07/13.
- 5 FAPESP. Repositório de informações clínicas de COVID-19 no Brasil entra em plena operação. São Paulo, 2020. Acesso em: 1 de julho de 2020.
- 6 ECONOMIA, A. AméricaEconomía. Las 20 Mejores Clínicas y Hospitales de América Latina - Rankings de Clínicas y Hospitales de América Latina 2009 -, 2020. Disponível em: < https://rankings.americaeconomia.com/clnicas_2009/las_20_mejores_clinicas_y_hospitales_de_america_latina.php >.
- 7 OLIVEIRA, W. K. D. et al. Como o Brasil pode deter a COVID-19. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, p. e2020044, 2020. ISSN 2237-9622.
- 8 LACERDA, G. G. D. Análise operacional e financeira do Grupo Fleury. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: < <https://pantheon.ufrj.br/handle/11422/11820> >.
- 9 WINTER, A. K.; HEGDE, S. T. The important role of serology for COVID-19 control. *The Lancet. Infectious diseases*, v. 20, n. 7, p. 758-759, 2020. ISSN 1474-4457 1473-3099. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330441> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7173803/> >.
- 10 PADOAN, A. et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clinica Chimica Acta*, v. 507, p. 164-166, 2020/08/01/ 2020. ISSN 0009-8981. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898120301819> >.
- 11 TANG, Y.-W. et al. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 58, n. 6, p. e00512-20, 2020. Disponível em: < <http://jcm.asm.org/content/58/6/e00512-20.abstract> >.
- 12 GAO, Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 7, p. 791-796, 2020/07/01 2020. ISSN 0146-6615. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/jmv.25770> >. Acesso em: 2020/07/13.
- 13 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, 2020/05/01 2020. ISSN 1538-7933. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/jth.14810> >. Acesso em: 2020/07/13.
- 14 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, n. 6, p. 1324-1329, 2020/06/01 2020. ISSN 1538-7933. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/jth.14859> >. Acesso em: 2020/07/13.
- 15 TANG, N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020. ISSN 1538-7836 1538-7933. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073213> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166509/> >.
- 16 SPIEZIA, L. et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thrombosis and haemostasis*, v. 120, n. 6, p. 998-1000, 2020. ISSN 2567-689X 0340-6245. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316063> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295272/> >.
- 17 ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020/03/28/ 2020. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620305663> >.
- 18 YAO, Y. et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of Intensive Care*, v. 8, n. 1, p. 49, 2020/07/10 2020. ISSN 2052-0492. Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z> >.