

ANÁLISE DAS DOSAGENS DO D-DÍMERO NA EVOLUÇÃO DO QUADRO CLÍNICO DOS PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19

ANALYSIS OF D-DIMER LEVELS IN THE EVOLUTION OF THE CLINICAL CONDITION OF PATIENTS AFFECTED BY COVID-19

ANÁLISIS DE LAS DOSIS DE D-DÍMERO EN LA EVOLUCIÓN DEL CUADRO CLÍNICO DE LOS PACIENTES AFECTADOS POR LA COVID-19



10.56238/edimpacto2025.028-018

Gabriella Leticia Bonone

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: bononegabriella@gmail.com

Gabriele Nascimento de Oliveira

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: gno7@duke.edu

Lorena Moran Bombonato

Graduada em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário Ingá

E-mail: lorenabombonato01@gmail.com

Maria Luiza Fróes da Motta Dacome

Mestre em Biociências e Fisiopatologia

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: marialuizafroes1704@gmail.com

Juliana Ayumi Higuti

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: juliana.a.higuti@gmail.com

Camila de Lima Ruffini

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: camillalruffini@gmail.com



Vinicius Alexandre

Graduado em Biomedicina

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: viniciusa1644@gmail.com

Rayssa Galassi

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: rayssagalassif@gmail.com

RESUMO

A COVID-19 é causada pelo agente etiológico SARS-CoV-2, um beta coronavírus, da ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae* e subfamília *Orthocoronaviridae*, o sétimo vírus da família dos coronavírus já relatados como causadores de infecções em humanos. A doença surgiu na província de Wuhan, China, supostamente pelo consumo inadequado de animais selvagens como morcegos, pangolins e cobras, e se espalhou rapidamente pelo mundo, se tornando uma pandemia. Até a presente data, o Brasil foi o terceiro país mais afetado pela doença, ficando atrás apenas dos Estados Unidos e Índia. A lesão endotelial causada pela reação inflamatória da infecção, leva à prejuízo e consequente liberação do D-dímero na circulação, o que pode favorecer o desenvolvimento de distúrbios circulatórios em pacientes com COVID-19. O objetivo deste trabalho foi analisar a relevância do D-dímero na evolução do quadro clínico de pacientes com COVID-19, a fim de contribuir para a melhoria das condutas clínicas, por meio da cooperação entre a comunidade científica e o serviço público de saúde. Foram coletados dados clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e sociodemográficos de 366 pacientes internados na enfermaria e UTI do Hospital Universitário Regional de Maringá da Universidade Estadual de Maringá (HUM), por meio do banco de dados do GSUS-HUM. Para a análise dos dados foram utilizados os testes de *Qui-Quadrado de Pearson*, *Exato de Fisher*, e o *Teste T Student*. Posteriormente, foi construído modelo de regressão linear generalizado com distribuição Gamma e função de ligação logarítmica. *Odds Ratio* foram estimadas a partir da exponenciação dos coeficientes obtidos, conjuntamente com Intervalo de Confiança de 95%. Obtivemos que, para cada unidade de D-dímero sérico elevado, aumenta-se: 8% as chances de evolução a óbito; 6% de necessidade para internação em UTI; 14% de trombose; 7% de IRA; 31% endocardite; 10% de SEPSE; e 6% de necessidade para tomar anticoagulante. Os achados mostram que a dosagem sérica do D-dímero, na admissão hospitalar de pacientes acometidos pela COVID-19, se qualifica como um importante marcador prognóstico de gravidade para cada unidade de D-dímero que se eleva.

Palavras-chave: COVID-19. D-dímero. Prognóstico. SARS-CoV-2.

ABSTRACT

COVID-19 is caused by the etiological agent SARS-CoV-2, a beta coronavirus, of the order *Nidovirales*, family *Coronaviridae*, and subfamily *Orthocoronaviridae*, the seventh virus of the coronavirus family already reported as causing infections in humans. The disease emerged in Wuhan province, China, allegedly due to the inappropriate consumption of wild animals such as bats, pangolins, and snakes, and quickly spread around the world, becoming a pandemic. To date, Brazil has been the third most affected country by the disease, behind only the United States and India. Endothelial damage caused by the inflammatory reaction of the infection leads to impairment and consequent release of D-dimer into the circulation, which can favor the development of circulatory disorders in patients with COVID-19. The objective of this study was to analyze the relevance of D-dimer in the evolution of the clinical condition of patients with COVID-19, in order to contribute to the improvement of clinical practices through cooperation between the scientific community and the public health service. Clinical, laboratory, epidemiological, and sociodemographic data were collected from 366 patients admitted to the ward and ICU of the Regional University Hospital of Maringá of the State University of Maringá (HUM) through the GSUS-HUM database. Pearson's chi-square test,

Fisher's exact test, and Student's t-test were used for data analysis. Subsequently, a generalized linear regression model with Gamma distribution and logarithmic link function was constructed. Odds ratios were estimated from the exponentiation of the coefficients obtained, together with a 95% confidence interval. We found that for each unit of elevated serum D-dimer, there is an increase of: 8% in the chances of death; 6% in the need for ICU admission; 14% in thrombosis; 7% in ARF; 31% in endocarditis; 10% in sepsis; and 6% in the need for anticoagulants. The findings show that serum D-dimer measurement at hospital admission of patients with COVID-19 qualifies as an important prognostic marker of severity for each unit of D-dimer that rises.

Keywords: COVID-19. D-dimer. Prognosis. SARS-CoV-2.

RESUMEN

La COVID-19 está causada por el agente etiológico SARS-CoV-2, un coronavirus beta, del orden Nidovirales, familia Coronaviridae y subfamilia Orthocoronaviridae, el séptimo virus de la familia de los coronavirus ya descritos como causantes de infecciones en humanos. La enfermedad surgió en la provincia de Wuhan, China, supuestamente por el consumo inadecuado de animales salvajes como murciélagos, pangolines y serpientes, y se propagó rápidamente por todo el mundo, convirtiéndose en una pandemia. Hasta la fecha, Brasil ha sido el tercer país más afectado por la enfermedad, solo por detrás de Estados Unidos y la India. La lesión endotelial causada por la reacción inflamatoria de la infección provoca daños y la consiguiente liberación de D-dímero en la circulación, lo que puede favorecer el desarrollo de trastornos circulatorios en pacientes con COVID-19. El objetivo de este trabajo fue analizar la relevancia del dímero D en la evolución del cuadro clínico de pacientes con COVID-19, con el fin de contribuir a la mejora de las conductas clínicas, mediante la cooperación entre la comunidad científica y el servicio público de salud. Se recopilaron datos clínicos, laboratoriales, epidemiológicos y sociodemográficos de 366 pacientes ingresados en la enfermería y la UCI del Hospital Universitario Regional de Maringá de la Universidad Estatal de Maringá (HUM), a través de la base de datos del GSUS-HUM. Para el análisis de los datos se utilizaron las pruebas de chi cuadrado de Pearson, exacta de Fisher y la prueba T de Student. Posteriormente, se construyó un modelo de regresión lineal generalizada con distribución gamma y función de enlace logarítmica. Las odds ratio se estimaron a partir de la exponentiación de los coeficientes obtenidos, junto con un intervalo de confianza del 95 %. Se obtuvo que, por cada unidad de D-dímero sérico elevado, aumentan: un 8 % las posibilidades de evolución hacia la muerte; un 6 % la necesidad de ingreso en la UCI; un 14 % la trombosis; un 7 % la IRA; un 31 % la endocarditis; un 10 % la sepsis; y un 6 % la necesidad de tomar anticoagulantes. Los hallazgos muestran que la dosificación sérica del D-dímero, en el ingreso hospitalario de pacientes afectados por COVID-19, se califica como un importante marcador pronóstico de gravedad por cada unidad de D-dímero que se eleva.

Palabras clave: COVID-19. D-dímero. Pronóstico. SARS-CoV-2.



1 HISTÓRICO DOS CORONAVÍRUS HUMANOS

Os coronavírus humanos (HCoVs), pertencem à família *Coronaviridae*, identificados pela primeira vez em meados da década de 1960. Atualmente, são conhecidas sete cepas de HCoVs (KIN, Nathalie *et al.* 2015), e estudos apontam que quatro dessas (229E, OC43, NL63 e HKU1) são responsáveis por aproximadamente 15- 29% dos resfriados comuns em humanos (Monto AS. 1974). Outras três cepas de HCoVs, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 são responsáveis pelas manifestações mais graves, e se diferem das demais por possuírem patogenicidade e taxa de mortalidade mais elevadas (YIN, Yudong; WUNDERINK, Richard G. 2017).

Pesquisas apontam que os HCoVs pertencentes as famílias alfa e beta são capazes de infectar mamíferos, sendo que os da família alfa (229E e NL63), e dois da família beta (HKU1 e OC43) apresentam baixa patogenicidade e causam sintomas respiratórios leves semelhantes a um resfriado comum (GUO, Yan-Rong *et al.* 2020), enquanto os outros beta coronavírus conhecidos como SARS-CoV, MERS-CoV e o recente SARS-CoV-2, levam a infecções graves e potencialmente fatais do trato respiratório (YIN, Yudong; WUNDERINK, Richard G. 2017).

A primeira cepa de coronavírus humano foi descoberta em 1965, a partir da secreção nasal de pacientes que apresentaram resfriado comum, e foi denominada B814 (TYRRELL, D. A. J.; BYNOE, M. L 1965). No ano seguinte (1966) pesquisadores isolaram uma nova cepa do trato respiratório de pacientes com resfriado comum e, identificaram como pertencente a família alfa coronavírus, nomeando como 229E (HAMRE, D.; PROCKNOW, J. J 1966).

Esta linhagem (229E) apresentava um período de incubação de 2-5 dias e entre 2- 18 dias de manifestação dos sintomas que variaram entre dor de cabeça, corrimento nasal, espirros e dor de garganta, podendo alguns pacientes apresentaram também febre e tosse (TYRRELL, D. A. J.; COHEN, S.; SCHILARB, J. E 1993; Monto AS. 1974). Pouco mais tarde, no ano de 1967 foi isolada da lavagem nasofaríngea de um paciente, também com resfriado comum, a linhagem denominada OC43, pertencente à linhagem A da família dos beta coronavírus. A OC43 apresentou período de incubação, manifestação e tipos de sintomas semelhantes a 229E (MCINTOSH, K. *et al.* 1967).

A cepa SARS-CoV, que recebeu esse nome por se tratar de um HCoV capaz de causar síndrome respiratória aguda grave (SRAG), foi descoberta pela primeira vez na China em 2002 durante um surto de SRA originário da província de Guangdong, Sul da China. Esta cepa também é pertence à família dos betacoronavírus, porém ao contrário da OC43, faz parte da linhagem B da família e se disseminou por 37 países ao longo de 9 meses, causado o total de 8.273 casos e 775 mortes, a maioria na China Continental e Hong-Kong, sendo idosos os mais afetados, com uma taxa de mortalidade equivalente a 50% do total (PEIRIS, JSM *et al.* 2003).

Pacientes com SRAG apresentam sintomas como febre, mialgia, dor de cabeça, mal-estar e calafrios, seguidos de tosse não produtiva, dispnéia e desconforto respiratório em geral. Alguns casos podem apresentar infecção do trato gastrointestinal, fígado, rim e cérebro. Danos alveolares difusos, proliferação de células epiteliais e aumento de macrófagos também foram observados na infecção pulmonar pelo SARS-CoV, além de linfopenia, hemofagocitose no pulmão e atrofia da polpa branca do baço, diarréia foi observada em cerca de 30-40% das infecções da SRA. O SARS-CoV apresenta um período de incubação de 2-11 dias e uma taxa de mortalidade de 9% (SU, Shuo et al. 2016).

Após a epidemia de SARS-CoV nos anos de 2002 e 2003, foi isolado um novo HCoV em uma criança Holandesa, no final de 2004, e em 2005 nos EUA, também em crianças foi detectado a nova cepa NL63, pertencente à família dos alfa coronavírus, (VAN DER HOEK, Lia; PYRC, Krzysztof; BERKHOUT, Ben, 2006). O NL63 foi associado principalmente a crianças, idosos e pessoas com doenças respiratórias. Pacientes infectados por essa cepa geralmente apresentam sintomas semelhantes a do resfriado comum, caracterizado por tosse, rinorréia, taquidispneia, febre, hipóxia e laringite (ABDUL-RASOOL, Sahar; FIELDING, Burtram C, 2010). Esta cepa possui um período de incubação menor que as demais, 2-4 dias e alguns estudos apontam como responsável por cerca de 4,7% dos casos de doenças respiratórias comuns (VAN DER HOEK, Lia; PYRC, Krzysztof; BERKHOUT, Ben, 2006).

Também em 2005, em Hong-Kong, na China, foi identificada uma nova cepa de HCoV em um paciente de 71 anos com quadro de pneumonia e bronquiolite (WU, Fan et al. 2020). Verificou-se que a nova cepa fazia parte da linhagem A da família dos beta coronavírus e a nomearam de HKU1. Pacientes infectados por HKU1 geralmente apresentam sintomas como febre, nariz congestionado e tosse para infecções no trato respiratório superior, febre, tosse produtiva e dispnéia para infecções no trato respiratório inferior (WOO, Patrick et al. 2009).

Em 2012 em Jeddah, na Arábia Saudita, foi detectada uma nova cepa de HCoV isolada dos pulmões de um paciente de 60 anos que faleceu por uma doença respiratória. A esta nova cepa deram o nome de MERS-CoV, um HCoV que faz parte da linhagem C dos betacoronavírus e ficou conhecido por causar a síndrome respiratória do oriente médio também em 2012 (ZAKI, Ali M. et al. 2012). Os sintomas relacionados a quadros de MERS-CoV variam de febre, tosse, calafrios, dor de garganta, mialgia e artralgia, seguido de dispnéia e rápida progressão para pneumonia, até pneumonia assintomática a grave, com angústia respiratória aguda, choque séptico, e insuficiência renal resultando em morte (ZUMLA, Alimuddin; HUI, David S.; PERLMAN, Stanley, 2015).

A infecção por MERS-CoV tem de 2-13 dias de incubação, sendo endêmica em países da península arábica e, em 2015, foi responsável por 2.494 casos e 858 mortes em 27 países diferentes, conferindo-lhe uma taxa de mortalidade de 36%, sendo um dos vírus mais perigosos (WHO, 2022 a).

Em dezembro de 2019 o mundo conheceu uma nova cepa de HCoV, capaz de causar síndrome respiratória aguda grave. O vírus que ficou conhecido como SARS-CoV-2 por ser semelhante em estrutura

e patogenicidade ao que foi identificado em 2002 (SARS-CoV), porém ligeiramente diferente em relação a proteína estrutural mais importante, ou seja, a proteína do pico (S) (A RABAAN, Ali et al. 2020).

Esta nova cepa surgiu na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em um mercado de frutos do mar e animais vivos, supostamente pelo consumo inadequado de animais selvagens como morcegos, pangolins e cobras (Figura 1) (YANG, Yongshi et al. 2020). O SARS-CoV-2, responsável pela doença COVID-19, caracterizada por ser uma infecção respiratória aguda, se espalhou rapidamente, atingindo o nível de pandemia e causando cerca de 6 milhões de mortes ao redor de todo o mundo até abril de 2022 (WHO,2022 b), sendo que destas, até 13 de abril de 2022, aproximadamente 661 mil são pertencentes ao Brasil (BRASIL, 2022).

Figura 1. Mapa da China com a localização da cidade de Wuhan, na província de Hubei, onde surgiu o SARS-CoV-2

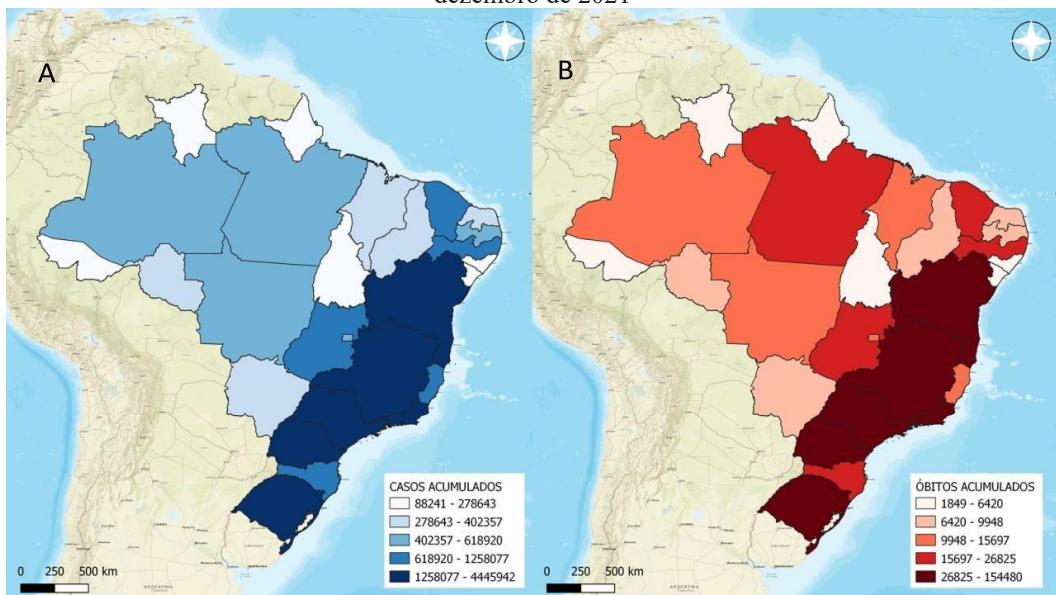


Fonte: WUHAN, China, on a map. PHOTO CREDIT: NPR

2 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19 NO BRASIL

A OMS reporta que desde que a COVID-19 foi descoberta, em dezembro de 2019, o SARS-CoV-2 contaminou cerca de 497 milhões de pessoas, e levou mais de 6 milhões a óbito ao redor do mundo, sendo a Europa, Américas e Sudeste Asiático as regiões mais afetadas, com 208, 151 e 57 milhões, respectivamente (WHO 2022 b). Dentre os países mais afetados pela COVID-19 o Brasil aparece em terceiro lugar com 30 milhões de casos confirmados (BRASIL, 2022), ficando atrás apenas do líder Estados Unidos, e da Índia com 43 e 79 milhões de casos, respectivamente (WHO,2022 b; CSSE).

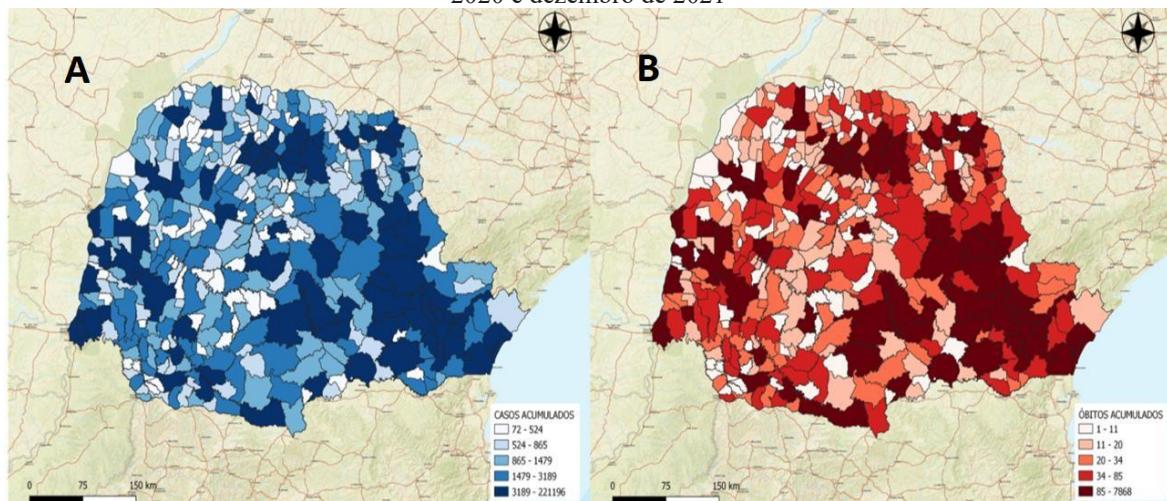
Figura 2. Casos (A) e óbitos (B) acumulados por 100 mil habitantes nos estados brasileiros entre março de 2020 e dezembro de 2021



Fonte: Os autores.

No Brasil, os estados mais afetados pelo vírus foram Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), São Paulo (SP), Rio de Janeiro (RJ), Minas Gerais (MG) e Bahia (BA), que apresentaram os maiores números de casos e óbitos acumulados por 100 mil habitantes. Estes estados apresentaram aproximadamente, entre 1 a 4 milhões de casos acumulados, e entre 26 mil e 150 mil óbitos acumulados, por 100 mil habitantes (Figura 2).

Figura 3. Casos (A) e óbitos (B) acumulados por 100 mil habitantes nos municípios do estado do Paraná entre março de 2020 e dezembro de 2021



Fonte: os autores.

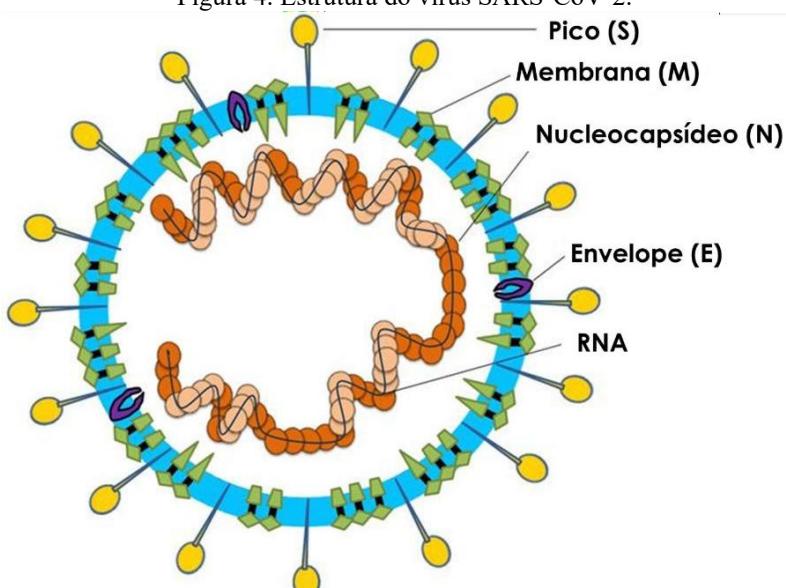
No estado do Paraná, entre os 399 municípios, aproximadamente 81 apresentaram entre 3 mil e 220 mil casos, e entre 85 e 7 mil óbitos acumulados. Um desses municípios, é Maringá, que está localizada na região noroeste do estado, e se tornou um dos municípios mais afetados pela COVID-19 com 119.588 casos e 1.728 óbitos confirmados respectivamente, segundo o último boletim

epidemiológico, publicado no dia 12/04/2022. (BOLETIM Epidemiológico – Coronavírus COVID-19, 2022)

3 ETIOLOGIA

A COVID-19 é causada pelo agente etiológico SARS-CoV-2, um beta coronavírus, da ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae* e subfamília *Orthocoronaviridae*. O sétimo vírus da família dos coronavírus já relatados como causadores de infecções em humanos. Trata-se de um vírus envelopado de aproximadamente 80 a 160 nm de diâmetro, com um genoma de RNA que varia de 26 a 32 Kb (Figura 4) (ASHOUR, Hossam M. *et al.* 2020).

Figura 4. Estrutura do vírus SARS-CoV-2.



Fonte: LI G *et al.* 2020

Todos os vírus, incluindo o SARS-CoV-2, sofrem mutações com o tempo. A maioria dessas mutações tem pouco ou nenhum impacto nas propriedades do vírus. No entanto, algumas mutações genéticas podem afetar propriedades importantes como, a facilidade com que ele se dissemina, a gravidade da doença associada ou o desempenho de vacinas, medicamentos terapêuticos, ferramentas de diagnóstico ou outras medidas de saúde pública e sociais (WHO, 2022c).

Diante disso, a OMS vem monitorando a evolução do SARS-CoV-2 desde janeiro de 2020 e, com o surgimento de variantes que representam um risco aumentado para a saúde pública global, optaram por classificá-las como Variantes de interesse (VOIs), Variantes de preocupação (VOCs) e Variantes sob monitoramento (VUM), a fim de priorizar o monitoramento e pesquisas globais e informar a resposta contínua à pandemia COVID-19 (WHO, 2022c).

São classificadas como VOIs as variantes que apresentam alterações genéticas que afetam características importantes do vírus, como transmissibilidade, gravidade da doença, fuga

imunológica, diagnóstico ou fuga terapêutica, e que possam causar aumento da transmissão comunitária em vários países com prevalência crescente, aumento do número de casos ao longo do tempo e outros impactos que possam sugerir risco emergente à saúde pública global. Até a data de coleta desses dados (13 de abril de 2022), estavam classificadas como VOIs as variantes Épsilon dos EUA, Zeta do Brasil, Eta pertencente a vários países, Theta das Filipinas, Iota dos EUA, Cá da Índia, Lambda do Peru e Mu da Colômbia (WHO, 2022c).

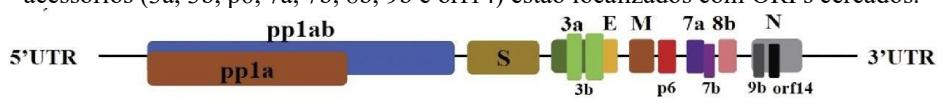
As VOCs são as variantes que apresentam aumento da transmissibilidade ou alteração prejudicial na epidemiologia da COVID-19, ou aumento da virulência ou mudança na apresentação da doença clínica, ou diminuição da efetividade da saúde pública e medidas sociais ou diagnósticos, vacinas e terapêuticas disponíveis. Até a data de coleta dos dados, estavam nessa classificação as variantes Alfa do Reino Unido, Beta da África do Sul, Gamma do Brasil, Delta da Índia e Ômicron pertencente a vários países, sendo que as duas últimas estão em circulação atualmente (WHO, 2022c).

VUM são variantes que apresentam alterações genéticas suspeitas de afetar características do vírus, com alguma indicação de que pode representar um risco futuro, mas evidências de impacto fenotípico ou epidemiológico não são claras no momento, exigindo um monitoramento aprimorado e avaliação repetida pendente de novas evidências. Até 13 de abril de 2022 as variantes B.1.640, pertencente a vários países, e XD, da França, se enquadravam nessa classificação (WHO, 2022c).

4 FISIOPATOLOGIA

O RNA viral tem aproximadamente 30 kb, no qual há 14 fases de leitura aberta (ORFs) responsáveis pela codificação de proteínas não estruturais (NSPs), que participam dos processos de replicação e montagem de vírus, proteínas estruturais incluindo a proteína de pico (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeos (N), além de proteínas acessórias que desempenham papéis críticos na replicação viral (ABDULJALIL, J. M. et al., 2020).

Figura 5. Composição do genoma do SARS-CoV-2 mostrando que existem 14 fases de leitura abertas (ORFs). Os dois primeiros ORFs na região 5' não traduzida são codificados para poliproteína (pp1a/ab) necessária para replicação do vírus, seguido pelas proteínas estruturais de pico(S), membrana (M) e nucleoproteína (N). No terminal 3', os genes acessórios (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b e orf14) estão localizados com ORFs cercados.



Fonte: ABDULJALIL, J. M. et al., 2020.

A proteína S é uma proteína transmembrana que facilita a ligação do envelope viral aos receptores de enzimas conversoras de angiotensina 2 (ECA2), expressos nas superfícies das células hospedeiras. Funcionalmente, a proteína S é composta de subunidades de ligação receptora (S1) e de fusão de membrana celular (S2) (KHAILANY, Rozhgar A.; SAFDAR, Muhamad; OZASLAN,

Mehmet, 2020). A proteína N se liga ao genoma viral e está envolvida na replicação do RNA, formação de vírion e evasão imunológica (SATARKER, Sairaj; NAMPOOTHIRI, Madhavan, 2020).

A proteína M é uma das proteínas mais abundantes e bem conservadas na estrutura do vírion. Esta proteína promove a montagem e brotamento de partículas virais através da interação com N e proteínas acessórias (VOSS, Daniel *et al.* 2009). A proteína E é o menor componente da estrutura SARS-CoV-2 que facilita a produção, maturação e liberação de vírions (NAQVI, Ahmad Abu Turab *et al.* 2020).

Sendo assim, a fisiopatologia da doença se dá através da interiorização do SARS-CoV-2 na célula epitelial, por meio da ligação entre o domínio de ligação do receptor (receptor RBD), presente na subunidade S1 da proteína S do vírus, a enzima ECA-2 que está presente em células epiteliais e tecidos de diversos órgãos como pulmão, coração, cérebro e trato gastrointestinal (DEVAUX, Christian A.; ROLAIN, Jean-Marc; RAOULT, Didier, 2020).

Após a fixação do S1-RBD ao receptor ECA2, proteases de superfície celular hospedeira como *transmembrane serine protease 2* (TMPRSS2) atuam em um local crítico de clivagem na S2. Isso resulta em fusão do envelope viral com a membrana celular e infecção viral (VOTO, Christian; BERKNER, Paul; BRENNER, Carol, 2020). Após sua entrada na célula, o SARS-CoV-2 dá início a sua replicação e maturação, liberando proteínas virais e levando a célula a um estado de piroptose, uma forma altamente inflamatória de apoptose. Após a morte celular, são liberadas no espaço extracelular moléculas danosas como o oligômero-ASC, que promove infecção nas células próximas, interleucina 1(IL-1) e o próprio RNA viral, que são reconhecidos pelos macrófagos alveolares (TAY, Matthew Zirui *et al.* 2020).

Ao reconhecerem essas moléculas, os macrófagos alveolares começam a liberar citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias na camada endotelial, além de atrair linfócitos T, monócitos e mais macrófagos (TAY, Matthew Zirui *et al.* 2020). Alguns estudos sugerem que essa reação inflamatória na camada endotelial torne as células endoteliais ativadas e disfuncionais, gerando uma ativação e disfunção endotelial (ZHANG, Jun; TECSON, Kristen M.; MCCULLOUGH, Peter A., 2020).

Com o endotélio ativado e disfuncional, os níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral- α (TNF α), antígeno de fator von Willebrand (vWF), atividade vWF, fator VIII e os níveis dos reagentes de fase aguda, proteína C-reativa e D-dímero, se elevam ainda mais (ZHANG, Jun; TECSON, Kristen M.; MCCULLOUGH, Peter A., 2020), dando início ao fenômeno chamado de tempestade de citocinas (TAY, Matthew Zirui *et al.* 2020). O acúmulo adicional de células imunes no pulmão, juntamente com a superprodução de citocinas, além de gerar danos a estrutura pulmonar levam à redução da expressão da enzima ECA2, o que causa uma disfunção no sistema renina-angiotensina e resulta em uma disfunção na pressão sanguínea, disfunção do equilíbrio líquido

eletrolítico, piora da inflamação e o aumento da permeabilidade vascular (TAY, Matthew Zirui et al. 2020).

Com o aumento da permeabilidade vascular, a tempestade de citocinas migra levando a reação inflamatória para outros sistemas como cardíaco, hepático, renal e trato gastrointestinal, podendo causar danos semelhantes nos órgãos correspondentes, aumentando a gravidade da infecção e os riscos para os pacientes (TAY, Matthew Zirui et al. 2020).

5 COVID-19, DISTÚRBIOS CIRCULATÓRIOS E D-DÍMERO

O D-dímero é um produto bioquímico formado pela degradação da fibrina, que é a principal proteína plasmática constituinte de coágulos sanguíneos (JOHNSON, Eric D.; SCHELL, John C.; RODGERS, George M., 2019).

Os níveis séricos de D-dímero e fatores de coagulação como, fibrinogênio e fator VIII, servem como marcadores para avaliação do prognóstico dos pacientes, visto que, alguns estudos têm demonstrado que pacientes acometidos pela COVID-19, com níveis séricos elevados desses marcadores, têm apresentado distúrbios circulatórios, tais como hipercoagulabilidade com microangiopatia e formação de trombo local, e um defeito de coagulação sistêmica que leva a trombose de grandes vasos e complicações tromboembólicas importantes, incluindo embolia pulmonar em pacientes hospitalizados em estado crítico (IBA, Toshiaki et al. 2020).

Estes distúrbios circulatórios surgem, pois o SARS-CoV-2 induz danos endoteliais vasculares por intermédio da ativação do sistema de complemento com o recrutamento de células de defesa e citocinas, que levam a reação inflamatória local, o que leva ao aumento da permeabilidade e formação inflamatória do trombo. Assim, o sistema fibrinolítico é ativado liberando o fator D-dímero na circulação (TEUWEN, Laure-Anne et al. 2020).

No estudo voltado para avaliar o valor preditivo do D-dímero para a gravidade, mortalidade e incidência de eventos de tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19, Zhan, Haoting et. al (2021) demonstraram que o D-dímero pode prever casos graves e fatais de COVID-19 com precisão moderada, além de também ser indicado para a triagem de pacientes com risco de desenvolver tromboembolismo venoso (ZHAN, Haoting et al. 2021)

Segundo Iba, Toshiaki. et. al., existem quatro fatores principais na COVID-19 que aceleram a formação da trombose. Primeiro, a síndrome respiratória aguda grave induzida por citocinas ativa a coagulação e citocinas pró-inflamatórias estimulam a expressão do fator tecidual nas células imunes, iniciando a ativação da cascata de coagulação extrínseca. Em segundo lugar, o sistema fibrinolítico é suprimido pela diminuição da atividade do ativador de plasminogênio e pelo aumento da liberação do inibidor ativador de plasminogênio-1. Em terceiro lugar, as plaquetas são ativadas por várias citocinas pró- inflamatórias e o endotélio danificado prontamente liga plaquetas. Em quarto lugar, o dano



endotelial induzido pela inflamação acelera ainda mais a reação trombótica (IBA, Toshiaki et al. 2020).



REFERÊNCIAS

ABDULJALIL, J. M.; ABDULJALIL, B. M. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: a recent view. *New Microbes and New Infections*, v. 35, p. 100672, maio 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j_nmni.2020.100672. Acesso em: 28 jan. 2022.

ABDUL-RASOOL, Sahar; FIELDING, Burtram C. Understanding Human Coronavirus HCoV-NL63~!2009-11-13~!2010-04-09~!2010-05-25~! The Open Virology Journal, v. 4, n. 1, p. 76-84, 4 jun. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1874357901004010076>. Acesso em: 28 jan. 2022.

A RABAAN, Ali et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez Med*., v. 28, n. 2, p. 174-184, 1 jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275259/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

ASHOUR, Hossam M. et al. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*, v. 9, n. 3, p. 186, 4 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>. Acesso em: 28 jan. 2022.

BOLETIM Epidemiológico – Coronavírus COVID-19. 12 abr. 2022. Disponível em: <http://www2.maringa.pr.gov.br/sistema/arquivos/041302b2009a.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2022.

CORONAVÍRUS Brasil. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/?msclkid=fbb72c48bd8e11ecaf87ecc61857a074>. Acesso em: 16 abr. 2022.

CSSE. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 16 abr. 2022.

DEVAUX, Christian A.; ROLAIN, Jean-Marc; RAOULT, Didier. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 53, n. 3, p. 425-435, jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>. Acesso em: 28 jan. 2022.

GUO, Yan-Rong et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, v. 7, n. 1, 13 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>. Acesso em: 16 abr. 2022.

HAMRE, D.; PROCKNOW, J. J. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. *Experimental Biology and Medicine*, v. 121, n. 1, p. 190-193, 1 jan. 1966. Disponível em: <https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734>. Acesso em: 28 jan. 2022.

IBA, Toshiaki et al. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Medicine*, v. Publish Ahead of Print, 27 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>. Acesso em: 28 jan. 2022.

JOHNSON, Eric D.; SCHELL, John C.; RODGERS, George M. The D-dimer assay. *American Journal of Hematology*, 19 abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajh.25482>. Acesso em: 3 fev. 2022.

KHAILANY, Rozhgar A.; SAFDAR, Muhamad; OZASLAN, Mehmet. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports*, v. 19, p. 100682, jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>. Acesso em: 28 jan. 2022.

KIN, Nathalie et al. Genomic Analysis of 15 Human Coronaviruses OC43 (HCoV- OC43s) Circulating in France from 2001 to 2013 Reveals a High Intra-Specific Diversity with New Recombinant Genotypes. *Viruses*, v. 7, n. 5, p. 2358-2377, 7 maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v7052358>. Acesso em: 28 jan. 2022.

LI, Geng et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 4, p. 424-432, 7 fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>. Acesso em: 3 fev. 2022.

MCINTOSH, K. et al. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 57, n. 4, p. 933-940, 1 abr. 1967. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.57.4.933>. Acesso em: 28 jan. 2022.

Monto AS. Revisões médicas. Coronavírus. *O Yale Journal of Biology and Medicine*. 1974 Dez;47(4):234-251. PMID: 4617423; PMCID: PMC2595130.

NAQVI, Ahmad Abu Turab et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1866, n. 10, p. 165878, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbadi.2020.165878>. Acessoem: 28 jan. 2022.

PARSAMANESH, Negin et al. Neurological manifestations of Coronavirus Infections: Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in COVID-19. *International Journal of Neuroscience*, p. 1-11, 11 nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1849193>. Acesso em: 28 jan. 2022.

PEIRIS, JSM et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, v. 361, n. 9366, p. 1319-1325, abr. 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13077-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13077-2). Acesso em: 28 jan. 2022.

SATARKER, Sairaj; NAMPOOTHIRI, Madhavan. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Archives of Medical Research*, v. 51, n. 6, p. 482-491, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.05.012>. Acessoem: 7 fev. 2022.

SU, Shuo et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, v. 24, n. 6, p. 490-502, jun. 2016. Disponívelem: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>. Acesso em: 28 jan. 2022.

TAY, Matthew Zirui et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, n. 6, p. 363-374, 28 abr. 2020. Disponívelem: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>. Acesso em: 28 jan. 2022.

TEUWEN, Laure-Anne et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, n. 7, p. 389-391, 21 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>. Acesso em: 28 jan. 2022.

TYRRELL, D. A. J.; BYNOE, M. L. Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. *BMJ*, v. 1, n. 5448, p. 1467-1470, 5 jun. 1965. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5448.1467>. Acesso em: 28 jan. 2022.

TYRRELL, D. A. J.; COHEN, S.; SCHILARB, J. E. Signs and symptoms in common colds. *Epidemiology and Infection*, v. 111, n. 1, p. 143-156, ago. 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s0950268800056764>. Acesso em: 28 jan. 2022.

VAN DER HOEK, Lia; PYRC, Krzysztof; BERKHOUT, Ben. Human coronavirus NL63, a new respiratory virus. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 30, n. 5, p. 760-773, set. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00032.x>. Acessoem: 28 jan. 2022

VOSS, Daniel et al. Studies on membrane topology, N-glycosylation and functionality of SARS-CoV membrane protein. *Virology Journal*, v. 6, n. 1, p. 79, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1743-422x-6-79>. Acesso em: 28 jan. 2022.

VOTO, Christian; BERKNER, Paul; BRENNER, Carol. Overview of the Pathogenesis and Treatment of SARS-CoV-2 for Clinicians: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*, 10 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.10357>. Acesso em: 28 jan. 2022.

WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) 2022 a. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1. Acesso em: 28 jan. 2022.

WHO. WHO CORONAVIRUS (COVID-19) Dashboard. Data 2022 b. Disponível em: <https://covid19.who.int/?msclkid=d13593a4bb2711ec9490103ad209e32b>. Acesso em: 16 abr. 2022.

WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2022 c. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/?msclkid=289b6425bb2b11ec948d8afeca3c0691>. Acesso em: 16 abr. 2022.

WOO, Patrick et al. More and More Coronaviruses: Human Coronavirus HKU1. *Viruses*, v. 1, n. 1, p. 57-71, 11 jun. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v1010057>. Acesso em: 28 jan. 2022.

WU, Fan et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, v. 579, n. 7798, p. 265-269, 3 fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>. Acessoem: 28 jan. 2022.

YIN, Yudong; WUNDERINK, Richard G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, v. 23, n. 2, p. 130-137, 20 out. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/resp.13196>. Acesso em: 7 fev. 2022.

ZHAN, Haoting et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, v. 27, p. 107602962110109, 1 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/10760296211010976>. Acesso em: 16 abr. 2022.

ZAKI, Ali M. et al. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, v. 367, n. 19, p. 1814-1820, 8 nov. 2012. Disponívelem: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1211721>. Acesso em: 28 jan. 2022.



ZHANG, Jun; TECSON, Kristen M.; MCCULLOUGH, Peter A. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, v. 21, n. 3, p. 315, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.126>. Acesso em: 28 jan. 2022.

ZUMLA, Alimuddin; HUI, David S.; PERLMAN, Stanley. Middle East respiratory syndrome. *The Lancet*, v. 386, n. 9997, p. 995-1007, set. 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60454-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60454-8). Acesso em: 28 jan. 2022.