



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANDRÉ GONÇALO DIAS MARTINS COELHO

***Influência dos D-dímeros no risco tromboembólico em doentes
com COVID-19 internados nos Cuidados Intensivos***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANA BELA SARMENTO ANTUNES CRUZ RIBEIRO

MESTRE JOSÉ PEDRO DO NASCIMENTO CARDA

MARÇO / 2022

Influência dos D-dímeros no risco tromboembólico em doentes com COVID-19 internados nos Cuidados Intensivos

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

AUTORES E AFILIAÇÕES

André Gonçalo Dias Martins Coelho^{*1}, Pedro Pinho Moura², Iolanda Mendes Santos³, Paulo Jorge Coimbra Martins^{1, 3}, José Pedro do Nascimento Carda^{2, 4, 5, 6, 7}, Ana Bela Sarmento Antunes Cruz Ribeiro^{2, 4, 5, 6, 7}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

²Departamento de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

³Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

⁴Laboratório de Oncobiologia e Hematologia e Clínica Universitária de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁵Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR) – Grupo de Investigação em Ambiente, Genética e Oncobiologia (CIMAGO), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

⁶ Centro de Inovação em Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Coimbra, Portugal

⁷ Centro Académico-Clínico de Coimbra (CACC) Coimbra, Portugal

Autor Correspondente:

André Gonçalo Dias Martins Coelho

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (Pólo III)

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico para correspondência: uc2016238020@student.uc.pt

RESUMO

Introdução: Doentes com COVID-19 têm uma maior incidência de eventos tromboembólicos (ETE). A literatura atual mostra que estes doentes apresentam uma maior tendência procoagulante e mostram um potencial marcador global de ativação hemostática, os D-dímeros (D-d), pelo que há a necessidade de os avaliar e de iniciar anticoagulação profilática, especialmente em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Atualmente, não há consenso acerca dos níveis de D-d preditores de novos ETE. Este estudo pretende avaliar se os níveis de D-d à admissão numa UCI estão relacionados com um aumento do risco tromboembólico durante o internamento nesta Unidade e determinar um eventual valor de *cut-off* preditor de futuros eventos.

Materiais e Métodos: Trata-se de um estudo unicêntrico, observacional e retrospectivo, realizado em doentes com o diagnóstico de COVID-19, hospitalizados numa UCI de um hospital central entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021. Todos os dados foram coletados após consulta de processos clínicos e analisados através da IBM SPSS Statistics 28. De modo a avaliar o valor dos D-d para o risco tromboembólico e prognóstico (sobrevivência) nos doentes e determinar um valor *cut-off* preditor, foram realizadas regressões logísticas (RL) e uma análise ROC, respetivamente.

Resultados: Incluíram-se 116 doentes, 38 (32,8%) do sexo feminino e 78 (67,2%) do sexo masculino, com uma idade mediana de 62 (27-86) anos. Dos doentes incluídos, 16 (13,8%) apresentaram ETE (2 deles com 2 eventos) e 46 doentes (39,7%) faleceram. Destes 18 ETEs, 8 (44,4%) apresentaram tromboes venosas profundas (TVP), 3 (16,6%) tromboembolismos pulmonares (TEP), 3 (16,6%) acidentes vasculares cerebrais (AVC) arteriais, 3 (16,6%) eventos trombóticos do membro superior (ETMS) e 1 (5,6%) enfarte agudo do miocárdio (EAM). O modelo de RL mostra que o aumento dos níveis de D-d, à admissão na UCI, se relaciona de forma estatisticamente significativa, com o risco de desenvolver ETE ($p=0,011$; risco relativo=1,00005175). No entanto, não se observou um aumento de risco para mortalidade de acordo com os níveis à admissão de D-d ($p=0,727$). A análise ROC revelou um valor *cut-off* preditor de D-d superior a 763 ng/mL (sensibilidade de 76,5%; especificidade de 63,7%).

Discussão e Conclusão: Os níveis de D-d à admissão numa UCI são um fator de risco a considerar quanto à probabilidade de desenvolvimento de ETE em doentes com COVID-19. Os nossos resultados sugerem que estes níveis podem ser preditores de novos eventos. Apesar disso, não estão correlacionados com sobrevivência. Como continuam a ocorrer ETE, novas investigações são necessárias para otimizar a terapêutica anticoagulante profilática.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, D-dímeros, Fator de risco, Eventos tromboembólicos.

ABSTRACT

Introduction: Patients with COVID-19 have a higher incidence of thromboembolic events (TE). The current literature showed that these patients have a tendency to a procoagulation state, and it shows a global marker of hemostasis activation, D-dimers (D-d), which prompted the need to assess them at hospital admission and start anticoagulation (AC) prophylaxis, especially in intensive care unit (ICU) hospitalizations. At the moment, there is no consensus about the levels of D-d that could predict new TE. This study intends to determine whether D-d levels at hospital admission are related with an increased risk for TE during ICU hospitalization and determine an eventual cut-off level that could predict the risk of these events.

Methods: This study is retrospective, observational and single-center, performed in patients with an established diagnosis of COVID-19, who underwent hospitalization in the ICU of a tertiary care hospital between December 2020 and January 2021. Data were collected through clinical medical records and analyzed using IBM SPSS Statistics 28. To evaluate the predictive value of D-d on TE risk and survival in patients at ICU admission and to determine the cut-off level that would better predict TE, logistic regressions and a ROC analysis were performed, respectively.

Results: 116 patients were included, 38 (32.8%) females and 78 (67.2%) males, with a median age of 62 (27-86) years old. 16 (13.8%) patients presented with thromboembolic events (2 of them with 2 TE) and 46 (39.7%) patients passed away during ICU stay. Out of the 18 total TE, there were 8 (44.4%) deep vein thrombosis, 3 (16.6%) pulmonary embolisms, 3 (16.6%) arterial strokes, 3 (16.6%) upper limb thrombotic events and 1 (5.6%) myocardial infarction. The logistic regression model shows that increased D-d levels at ICU admission are statistically significant on the likelihood to have TE ($p=0.011$; relative risk=1.00005175). However, there was no increased risk of mortality according to the levels at admission of D-d ($p=0.727$). The ROC analysis determined a cut-off value of 763 ng/mL (sensitivity of 76.5% and specificity of 63.7%).

Summary/Conclusion: D-d levels at ICU admission are a risk factor to account for on the likelihood of future TE on COVID-19 patients. Our results suggest that these levels, at ICU admission, can be predictive of future TE. Despite these findings, D-d levels at admission are not correlated to survival. Since there were still patients with TE, further investigation is needed to establish criteria for an upgraded and optimized AC.

Keywords: COVID-19, D-dimer, Risk factor, Thromboembolic events

INTRODUÇÃO:

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, foram relatados os primeiros casos de uma pneumonia atípica de causa desconhecida. Os doentes com esta pneumonia mostravam sinais de pneumonia viral, com sintomatologia que variava de acordo com a gravidade da sua patologia (podendo manifestar-se apenas com febre e tosse, ou, em casos mais graves, síndrome de dificuldade respiratória aguda e falências multiorgânicas).¹⁰ Em fevereiro de 2020, a *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) deu nome ao vírus e doença que viria, no futuro, a ser pandemia. Pelo facto de o genoma viral ser muito semelhante ao do antigo coronavírus causador de *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS, identificado em 2002), deu-se o nome de SARS-CoV-2 ao vírus, e, à doença por este provocada, COVID-19 (coronavirus disease 2019). Atualmente, a pandemia já afetou mais de 485 milhões de pessoas e causou mais de 6 milhões de óbitos a nível mundial.²⁷

Ao longo da pandemia, vários estudos foram realizados de modo a compreender os mecanismos fisiopatológicos dos múltiplos sintomas e sinais que a doença apresenta. Constatou-se que a ligação do vírus às células ocorre maioritariamente através do recetor 2 da enzima conversora da angiotensina (ACE-2), um recetor expresso em muitos tecidos e órgãos, incluindo vasos sanguíneos, o que permite explicar a variedade de sintomas e o envolvimento sistémico da doença.¹⁰ Para além desta grande diversidade sintomatológica, há também uma grande variação no que diz respeito à intensidade destes sintomas, podendo manifestar-se com sintomas leves a graves ou, inclusive, ser totalmente assintomática.²¹ Essa distinção entre doentes assintomáticos/sintomáticos é bastante difícil de antever,^{1,2} mas as complicações a médio e longo prazo que os doentes com quadros clínicos mais graves vêm a desenvolver, mesmo meses após a infeção, reduzem a sua qualidade de vida.^{4,11}

Uma dessas complicações são os ETE, tanto de natureza arterial como de venosa, onde se constatou um aumento do número de casos destes eventos, quer gerais, quer de AVC, TEP e TVP, em doentes internados, mesmo naqueles fora de UCI.^{3,5,9} Tais eventos têm um grande impacto no prognóstico dos doentes, levando a maior morbimortalidade, incluindo por outras causas não relacionadas com a trombose.¹⁴ Todos estes fatores motivaram um conjunto de medidas trombotoprotetoras que são seguidas nos hospitais em Portugal.^{5,6,24}

Quanto ao seu mecanismo fisiopatológico, a infeção aparenta interferir na coagulação através do mecanismo de entrada do vírus na célula e mediada pelos recetores ACE-2. Esta ligação causa uma resposta inflamatória que potencia uma lesão endotelial (um dos fatores chave para desencadear a coagulação) e um desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes, levando a fenómenos trombóticos.¹² Para além disso, detetou-se também

uma disfunção a nível da fibrinólise, o que prolonga a existência dos coágulos formados, aumentando as hipóteses de ocorrerem novos eventos.¹³

De modo a pesquisar mais informações que pudessem ser úteis para pormenorizar o mecanismo fisiopatológico, múltiplas alterações hematológicas (tais como trombocitopenia,¹² níveis de fator de von Willebrand⁷ e anticorpos antifosfolipídicos)¹² têm sido estudadas, havendo em todas estas algumas alterações de relevo:

- Alterações quantitativas das plaquetas: em doentes internados, as trombocitopenias estão correlacionadas não só com a gravidade da patologia como também com a sobrevivência dos doentes internados numa relação dose-dependente, ao passo que as trombocitoses estão associadas a um risco de complicações trombóticas;
- Fator de von Willebrand: aumento da sua atividade e redução da atividade da metaloproteinase ADAMTS13, que assume a função de clivagem deste fator, culminando com aumento do potencial pro-coagulante;
- Anticorpos antifosfolipídicos: aumento dos níveis de anticoagulante lúpico, que, *in vivo*, assumem uma ação pro-coagulante.

Outra das alterações hematológicas testadas tem sido os níveis de D-d^{8,12}, um produto de degradação dos polímeros de fibrina pela plasmina, particularmente em doentes com doença, onde a elevação destas substâncias parece ser uma constante. Numerosos estudos retrospectivos, prospetivos e metanálises, evidenciaram:¹²

- Em doentes cuja mortalidade se encontra diretamente relacionada com a infeção por SARS-CoV-2, a existência de valores de D-d tendencialmente aumentados;
- Uma relação entre estes níveis de D-d mais elevados e um aumento da taxa de mortalidade;
- A existência de um valor de cut-off de D-d preditor de ETE e de mortalidade, embora não haja consenso sobre esse valor.

O principal objetivo deste estudo é compreender o papel dos D-d na predição de novos ETE em doentes com COVID-19 internados na UCI de um hospital central e universitário português e determinar o valor de D-d preditor do risco desses eventos.

Esperamos que este estudo permita encontrar uma relação positiva sólida entre estas duas variáveis (ETE e D-d), de modo a identificar um valor de D-d preditivo do risco de incidência destes eventos e que permita uma abordagem preventiva e um tratamento mais eficaz.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Este estudo é retrospectivo, observacional (coorte retrospectivo) e unicêntrico, e foi desenvolvido em conformidade com os princípios éticos e legais, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia. Sendo um estudo retrospectivo, não houve necessidade de elaborar um consentimento informado por parte dos participantes deste estudo.

Seleção dos participantes

Para este estudo foram levantados, de forma consecutiva, dados de processos de 116 doentes com infeção confirmada por PCR para SARS-CoV-2 que foram internados na UCI de um Hospital Central durante os meses de dezembro de 2020 e janeiro de 2021.

Foram excluídos doentes com idade inferior a 18 anos e sem registos médicos durante o seu internamento no serviço de Medicina Intensiva (SMI).

Recolha de dados

Em 126 doentes que cumpriam os critérios de inclusão supracitados, 10 foram excluídos por não apresentarem diários clínicos no SMI, conforme apresentado na figura 1.

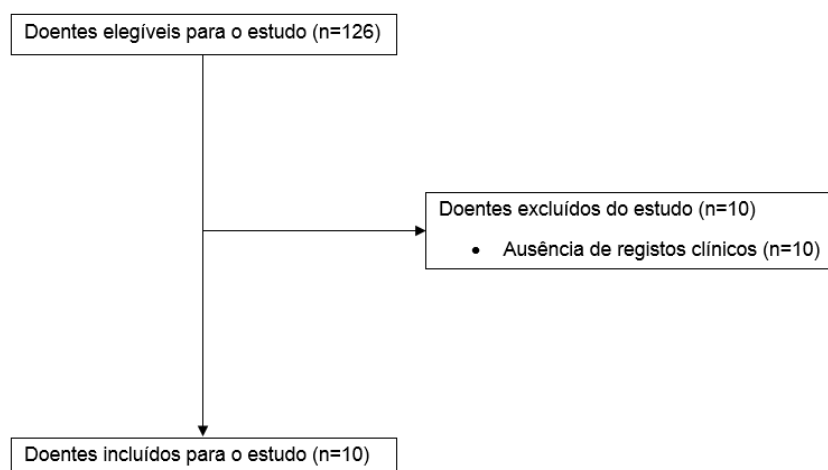


Figura 1: Fluxograma de inclusão dos participantes

Após consulta dos processos clínicos digitais foram retiradas, para caracterização demográfica e analítica da população, variáveis como idade, sexo, comorbilidades, tempos de coagulação (TP, aPTT), hemograma, marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, VS, LDH), bioquímica (função hepática e renal), níveis de D-d na admissão hospitalar e no follow-up (se tiverem sido doseados) e eventuais ETE (incluindo localização e data destes após diagnóstico de COVID-19). De modo a caracterizar o internamento dos doentes incluídos na

amostra final, foram ainda levantados os fármacos usados durante o internamento, tempo de internamento, terapêutica anticoagulante prévia, prognóstico e follow-up (se os doentes ainda estão vivos e se mantêm contato com o hospital).

Análise estatística de dados

A análise estatística foi realizada recorrendo ao *software IBM Statistical Package for Social Sciences 28.0*. As variáveis nominais estão apresentadas sob a forma de frequências absolutas e relativas e as variáveis contínuas sob a forma de média e desvio padrão (IC95%) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ), caso estas possuam uma distribuição normal ou não normal, respetivamente. A análise da distribuição de cada variável contínua foi realizada utilizando o teste de Shapiro-Wilk.

De modo a obter o risco relativo, foram efetuadas regressões logísticas binárias, que consideraram, como variável independente, os níveis séricos de D-d à admissão na UCI, e, como variável dependente, a presença (ou não) de ETE (na amostra completa e em indivíduos com contagens de plaquetas inferiores à media da amostra) e o prognóstico (alta hospitalar vs falecimento).

Para além desta análise, foi realizada uma análise ROC associada com o cálculo da área abaixo da curva (AUC) com vista à procura de um valor cut-off para valores de D-d à admissão preditores de futuros eventos tromboembólicos. A AUC permitirá interpretar como excelente (se a AUC estiver entre 0,9 e 1), boa (entre 0,8 e 0,9), razoável (entre 0,7 e 0,8), pobre (entre 0,6 e 0,7) ou má (entre 0,5 e 0,6).

Para esta análise estatística, assume-se significância estatística para relações com um valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Para este estudo, foram incluídos 116 doentes, com idade média de 62 (27-86) anos, maioritariamente do género masculino (67,2%; n=78).

Após a obtenção dos dados, estes foram organizados em tabelas de frequência para expor os dados demográficos e analíticos. Os dados demográficos, analíticos e de caracterização do internamento encontram-se nas Tabelas 1, 2 e 3, respetivamente.

Tabela 1: Caracterização demográfica da população (n=116)

Género masculino (M) e feminino (F) – n (%)	M-78 (67,2); F-38 (32,8)
Idade – mediana (IIQ)	62 (60-64) anos
Comorbilidades – n (%)	100 (86,2)
Obesidade	51 (44,0)
HTA	70 (60,3)
Diabetes mellitus	33 (28,4)
Asma e SAOS	20 (17,2)
Patologia oncológica ativa	1 (0,86)
Imunossupressão	1 (0,86)
Outros	42 (36,2)
Tabagismo – n (%)	
Não fumador	102 (87,9)
Ex-fumador	8 (6,9)
Fumador	6 (5,2)

IIQ: intervalo interquartil; n (%): número de casos e respetiva percentagem na população total

Como podemos ver na tabela 1, a maioria dos doentes da amostra apresentavam comorbilidades (100 doentes, 86,2% da amostra total), com 82 (70,7%) doentes a terem mais do que uma comorbilidade. Das apresentadas, destacam-se a HTA, a obesidade e a diabetes mellitus. Daquilo que se conseguiu investigar, apenas uma minoria da população era ou é fumadora.

Tabela 2: Caracterização analítica da população (n=116)

		Mínimo e máximo
Hemoglobina – mediana (IIQ)	13,2 (12,1-14,3)	4,8-18,5
VGM – mediana (IIQ)	87,7 (85-90,3)	72,1-103,8
Leucócitos – mediana (IIQ)	9,5 (6,4-13)	2,6-27
Neutrófilos	8,13 (5,57-11,72)	1,8-24,3
Eosinófilos	0 (0,00-0,00)	0-0,2
Basófilos	0,02 (0,01-0,02)	0-0,1
Linfócitos	0,71 (0,56-1,05)	0,2-2,6
Monócitos	0,37 (0,23-0,51)	0-2,5
Plaquetas – média (IC95%)	238,85 (221,9-255,7)	66-583
Provas de coagulação – mediana (IIQ)		
aPPT	27,7 (25,8-30,4)	21,1-75,4
TP	13,5 (12,8-14,6)	10,9-22,1
Proteína C-reativa – mediana (IIQ)	12,78 (6,63-19,72)	0,5-266
Procalcitonina – mediana (IIQ)	0,17 (0,09-0,49)	0-9,3
Velocidade de sedimentação – média (IC95%)	45,9 (35,1-56,6)	1-79
LDH – mediana (IIQ)	566,5 (421-698,3)	168-1258
TGO – mediana (IIQ)	46 (27-67)	12-253
TGP – mediana (IIQ)	42 (26-71)	9-259
Albumina – mediana (IIQ)	3,2 (2,95-3,5)	1,9-5,2
Creatinina – mediana (IIQ)	0,78 (0,68-1,06)	0,4-12,6
D-dímeros à admissão – média (IC95%)	3685 (1923,8-5448)	155-59260

IIQ: intervalo interquartil; IC95%: 95% de intervalo de confiança para a média; n (%): número de casos e respetiva percentagem na população total

Nesta tabela é relevante ressaltar que, em média, os doentes da amostra encontravam-se com alterações no hemograma coincidentes com linfopenia, aumento da velocidade de sedimentação, da LDH, da procalcitonina e dos D-d à admissão, com provas de coagulação normais.

Na tabela 3, podemos verificar que todos os doentes da amostra foram anticoagulados de forma profilática, com uma grande percentagem de casos a falecer durante o internamento (46 óbitos, 39,7%). Após o internamento no SMI, faleceram mais dois doentes e, dos restantes sobreviventes (68 doentes), a maioria destes (55 doentes, 80,9% dos sobreviventes) mantém contato hospitalar.

Tabela 3: Caracterização do internamento da população (n=116)

Fármacos usados no internamento – n (%)	
Anticoagulante	116 (100)
Remdesivir	10 (8,6)
Dexametasona	111 (95,7)
Outras	85 (73,3)
Medidas invasivas de suporte de órgão – n (%)	
ECMO	10 (8,6)
Ventilação invasiva	97 (83,6)
Ventilação não-invasiva	46 (39,7)
Alto fluxo	15 (12,9)
Máscara de Venturi	62 (53,4)
Aminas	89 (76,7)
Terapêutica anticoagulante prévia – n (%)	
Antiagregantes plaquetares	6 (5,2)
DOAC	9 (7,8)
Prognóstico – n (%)	
Falecimento	46 (39,7)
Alta hospitalar	70 (60,3)
Dias de internamento – mediana (IIQ)	
Falecimento	13 (10-18)
Alta hospitalar	12 (7-21)
Follow-up – n (%)	
Falecimento	48 (41,4)
Vivo, mas sem contato hospitalar	13 (11,2)
Vivo e com contato hospitalar	55 (47,4)

IIQ: intervalo interquartil; n (%): número de casos e respetiva percentagem na população total

ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation*

Como é possível de verificar na Figura 2, ocorreram 18 ETE, na sua maioria TVP (8 – 44,4%). Para além desses eventos, ocorreram 3 TEP, 3 AVC arteriais e 3 ETMS (correspondendo cada um a 16,7%) e apenas 1 (5,6%) EAM.

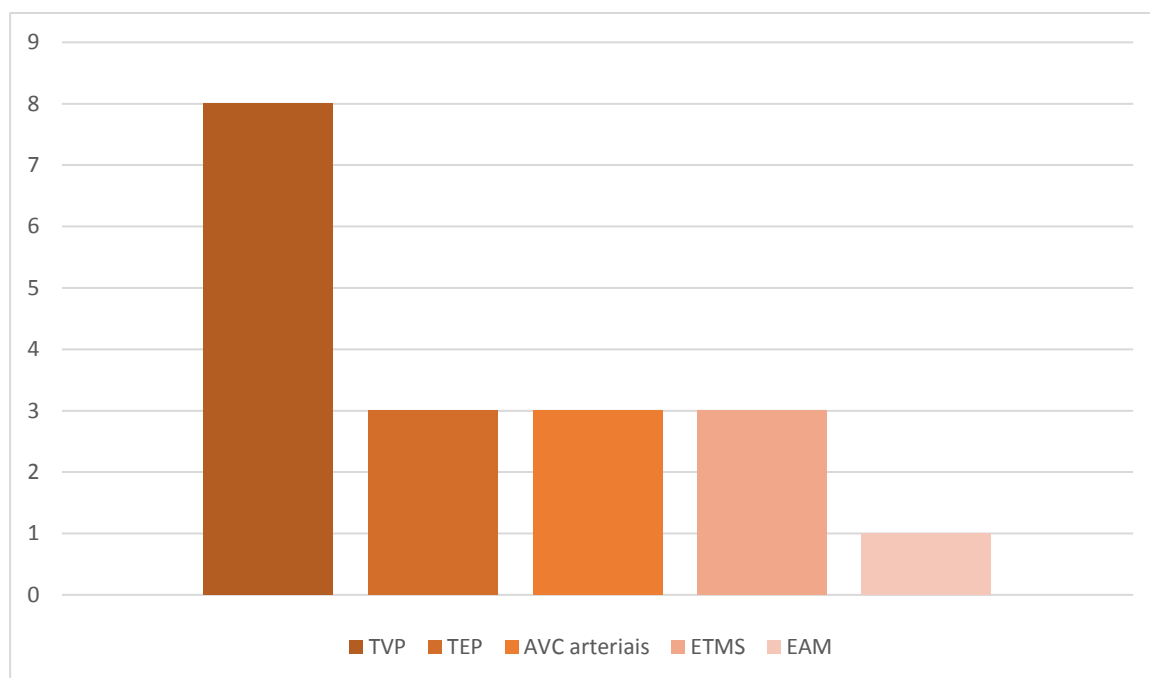


Figura 2: Distribuição dos eventos tromboembólicos nos doentes com SARS-CoV-2 internados na UCI

O modelo de regressão logística demonstra que existe uma relação estatisticamente significativa entre os níveis de D-d à admissão na UCI e o risco de desenvolvimento de ETE ($\chi^2(2)=9.089$, $p=.011$). O modelo explicou 13,9% da variância nos ETE e classificou corretamente 86,1% dos casos. Níveis aumentados de D-d à admissão na UCI foram associados com um ligeiro aumento na probabilidade de os doentes apresentarem esses eventos (risco relativo = 1,00005175).

Foram também realizadas outras regressões logísticas:

- Para procurar um aumento de risco de mortalidade segundo os níveis de D-d à admissão, mas a análise não foi estatisticamente significativa ($p=0,727$).
- Para procurar um aumento de risco de ETE de acordo com os níveis de D-d à admissão em doentes com hemoglobina < 12 g/dL (sem significância estatística) e linfócitos e plaquetas inferiores à média, que se revelaram relações estatisticamente significativas, e com um risco relativo ligeiramente superior ao da amostra geral. Os resultados destas regressões logísticas encontram-se na Tabela 4.

	RR (IC95%)	Valor-p
Total amostra (n=116)	1,00005175 (1,0000064-1,0000971)	0,025
Plaquetas \leq 238,85 (n=61)	1,00005787 (1,00001005-1,00010570)	0,018
Linfócitos \leq 0,71 (n=53)	1,00008520 (1,00002491-1,00014549)	0,006
Hemoglobina \leq 12 (n=27)	Não significativo	0,748

RR: risco relativo; IC95%: 95% de intervalo de confiança para o RR; n: tamanho da amostra

Admite-se uma análise estatisticamente significativa com $p < 0,05$.

Total amostra: considerando toda a população da amostra, sem nenhuma variável adicional.

Tabela 4: Riscos relativos de acordo com variáveis hematológicas

Para além disso, foi realizada uma análise ROC para tentar determinar um valor cut-off destes níveis de modo a melhor prever um evento tromboembólico durante o internamento numa UCI. A figura 2 demonstra a curva ROC obtida no processo, com uma área abaixo da curva de 71,1%. O valor cut-off encontrado foi de 763 ng/mL com uma sensibilidade de 76,5% e uma especificidade de 63,7%. O valor preditivo positivo e negativo calculados foram de 28% e 92%, respetivamente.

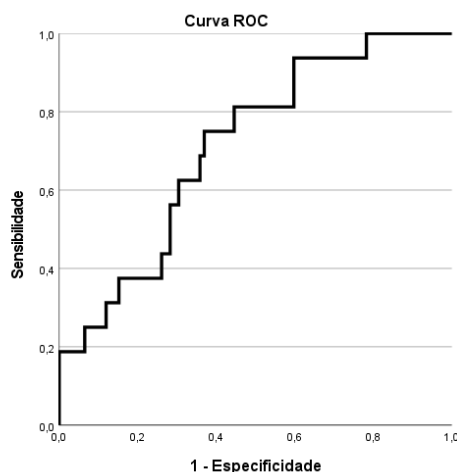


Figura 2 – Curva ROC para determinação de valor *cut-off* de D-d.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

Neste estudo, avaliámos o papel dos D-d na predição de novos ETE em doentes com COVID-19 internados na UCI de um hospital central e universitário português e determinamos o valor de D-d preditor do risco desses eventos.

A caracterização analítica dos doentes desta amostra permitiu concluir que, em média, os doentes encontravam-se com alterações no hemograma coincidentes com linfopenia, aumento da velocidade de sedimentação, da LDH, da procalcitonina e dos D-d à admissão, com provas de coagulação e restantes achados (nomeadamente hemoglobina e plaquetas) normais. Estes achados laboratoriais vão ao encontro com outros estudos.^{25,26}

Para além disso, ocorreram nestes doentes ETE, na sua maioria TVP, mas também TEP, AVC arteriais, ETMS e EAM. Comparativamente com os estudos descritivos realizados,^{3,5,9,12} relativamente à prevalência de ETE, constatou-se que:

- A prevalência de ETE gerais neste estudo é inferior (15,7% vs 23-39%), provavelmente devido à anticoagulação profilática efetuada por todos os doentes nesta amostra;
- A prevalência para AVC (16,7% vs 4,6%) é mais elevada. Este facto pode ser explicado pelo reduzido tamanho da amostra e pelo facto de que os estudos realizados foram, na sua maioria, multicêntricos;
- As prevalências para TVP (44,4% vs 11,9-46%), TEP (16,7% vs 5-40%) e para EAM (5,6% vs 3%) são coincidentes.

Perante os resultados obtidos nas RL, é possível concluir que os níveis séricos de D-d à admissão numa UCI são um fator de risco a ter em consideração no que diz respeito à probabilidade de desenvolvimento de ETE no futuro em doentes com COVID-19, apesar de o risco relativo ser baixo. Este marcador já era previamente utilizado para predição/determinação do risco de ETE em várias outras patologias,²³ sendo que em doentes com COVID-19 não é uma exceção.

Embora estejam descritos na literatura valores de D-d mais elevados à admissão hospitalar (como, por exemplo, na revisão sistemática conduzida por Rostami et al.,⁸ que obteve valores médios de D-d de 480-1470 ng/mL em sobreviventes e de 1000-5200 ng/mL em doentes que faleceram), o que vai ao encontro ao que este estudo determinou, e exista a noção de que estes têm um impacto significativo no risco de desenvolvimento de novos eventos tromboembólicos, existe falta de consenso sobre níveis concretos de D-d capazes de prever a incidência destes eventos. No nosso estudo, determinámos que os níveis de D-d superiores a 763 ng/ml podem ser preditores de risco de ETE com um alto valor preditivo negativo. Contudo, Choi et al.¹⁹ indicam valores cut-off de D-d inferiores a 2000 ng/mL para baixo risco

de ETE e superiores a 8000 ng/mL para alto risco de ETE, Por outro lado, Artifoni et al.⁵, determinaram um valor de D-d superior a 3000 ng/mL com forte valor preditivo negativo. Demelo-Rodriguez et al.¹⁶ descobriram um grande aumento de ETE, nomeadamente de TVP, em doentes com valores de D-d superior a 1570 ng/mL.

Os nossos resultados sugerem que os D-d, à admissão na UCI, podem ser preditores de novos eventos, mas com um valor cut-off inferior aos previamente mencionados. Esta discrepância significativa pode ser explicada por vários motivos:

- Por um lado, o tamanho da amostra é reduzido. Esse fator deve sempre ser tido em conta nas análises estatísticas, pelo que, em novos estudos com maiores amostras, poderão haver novos resultados, estes mais precisos.
- Por outro lado, alguns estudos (nomeadamente o de Demelo-Rodriguez et al.) foi realizado em doentes com COVID-19 independentemente do local de internamento, ao passo que este estudo foi realizado apenas com doentes internados em UCI. A diferença da seleção dos doentes é igualmente importante, uma vez que:
 - As condições de internamento a que estes estiveram expostos podem aumentar o potencial procoagulante, nomeadamente com a utilização de cateteres periféricos/centrais e de ECMO, técnica que, em doentes com diagnóstico de COVID-19, está associada a um maior número de complicações no circuito comparativamente a doentes sem diagnóstico de COVID-19;²⁸
 - Os doentes internados em UCI possuem estados pro-inflamatórios mais exuberantes, fator esse que predispõe a estados procoagulantes.

No entanto, os valores de D-d não estão correlacionados com a sobrevivência dos doentes neste estudo, o que contraria as conclusões obtidas em outros estudos. Por exemplo, o estudo conduzido por Chilimuri et al.¹⁷ não só aponta a correlação mas também aponta para um valor à admissão de D-d > 1000 ng/mL com aumento do risco de morte intrahospitalar. É importante referir que o estudo, igualmente retrospectivo, tinha uma amostra significativamente maior que este estudo (375 vs 116), pelo que o tamanho da amostra pode influenciar estes resultados. Além disso, o estudo selecionou doentes com COVID-19 internados entre março e abril de 2020, altura em que ocorreram sobrecargas hospitalares, não existia ainda terapêutica médica otimizada e nenhum doente realizava anticoagulação profilática, fatores estes que podem justificar o pior *outcome* obtido na amostra do estudo supracitado.

Outro estudo retrospectivo que menciona o papel dos D-d na sobrevivência é o de Gayam et al.¹⁸ Contudo, a coorte selecionada foi entre 1 de março e 7 de abril de 2020, com uma amostra constituída especificamente por doentes afro-americanos, pelo que os mesmos propósitos do estudo anterior se colocam. Para além disso, a amostra analisada neste estudo foi constituída por 408 indivíduos, sendo novamente maior do que a deste estudo, e a recolha dos dados não teve em consideração qualquer anticoagulação profilática, pelo que a sua influência no resultado final é incógnita.

Adicionalmente, a vacinação contra a COVID-19 também deverá ser uma nova variável a ter em conta de modo a melhor caracterizar a amostra e aferir, de forma mais pormenorizada, o impacto dos níveis de D-d no desenvolvimento de novos ETE em doentes internados com COVID-19. Esta questão é pertinente uma vez que, atendendo à mudança que houve no que diz respeito à gravidade da patologia, novos internamentos e óbitos (consideravelmente inferiores aos números prévios à vacinação), poderão advir novas conclusões sobre esta temática, devendo os novos estudos considerar esta variável, incluindo para comparações com outros estudos (que terão sido realizados durante um período prévio à vacinação).

Neste momento, apesar da terapêutica anticoagulante profilática durante o internamento ter reduzido bastante a mortalidade por ETE no nosso estudo, comparativamente a outros, continuam a existir doentes a desenvolver ETE, o que significa que o atual método profilático não é totalmente eficaz. Como tal, novas investigações devem ser realizadas de modo a estabelecer critérios para uma otimização terapêutica anticoagulante, de forma a diminuir o tempo de internamento e melhorar o prognóstico dos doentes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Otilia D'Almeida pela orientação na escolha dos testes estatísticos.

Agradeço aos meus amigos, pela curiosidade sobre o tema e pelo apoio que me prestaram.

Agradeço aos meus pais, que me deram força para não parar, que me testaram várias vezes e me obrigavam a ter os conteúdos teóricos bastante bem conhecidos.

Agradeço à Regina, pelo seu apoio incondicional, pela motivação permanente que me deu e pela sua paciência em todos os dias que foram dedicados a este trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singh, H., Kaur, H., Singh, K., & Sen, C. K. (2021). Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Advances in Wound Care*, 10(2), 51–80.
2. Chen, X., Laurent, S., Onur, O. A., et al (2020). A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *Journal of Neurology*, 268(2), 392–402.
3. Al-Samkari, H., Karp Leaf, R. S., Dzik, W. H., et al (2020). COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, 136(4), 489–500.
4. Barker-Davies, R. M., O’Sullivan, O., Senaratne, K. P. P., et al (2020). The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *British Journal of Sports Medicine*, 54(16), 949–959.
5. Artifoni, M., Danic, G., Gautier, G., et al (2020). Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(1), 211–216.
6. Marchandot, B., Trimaille, A., Curtiaud, A. et al (2020). Thromboprophylaxis: balancing evidence and experience during the COVID-19 pandemic. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(4), 799–808.
7. Goshua, G., Pine, A. B., Meizlish, M. L., et al (2020). Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*, 7(8), e575–e582.
8. Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H. (2020). D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Review of Hematology*, 13(11), 1265–1275.
9. Malas, M. B., Naazie, I. N., Elsayed, N., et al (2020). Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 29–30, 100639.
10. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19, 141–154
11. Lund, L. C., Hallas, J., Nielsen, H., et al. (2021). Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(10), 1373–1382
12. Goswami, J., MacArthur, T. A., Sridharan, M., et al. (2020). A Review of Pathophysiology, Clinical Features, and Management Options of COVID-19 Associated Coagulopathy. *Shock*, Publish Ahead of Print.

13. Kruse, J. M., Magomedov, A., Kurreck, A. et al. (2020). Thromboembolic complications in critically ill COVID-19 patients are associated with impaired fibrinolysis. *Critical Care*, 24(1)
14. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. et al. (2020). Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 191:148–150
15. Zhan, H., Chen, H., Liu, C., et al. (2021). Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27
16. Demelo-Rodríguez, P., Cervilla-Muñoz, E., Ordieres-Ortega, L., et al. (2020). Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thrombosis Research*, 192, 23–26.
17. Chilimuri, S., Sun, H., Alemam, A., et al. (2020). Predictors of Mortality in Adults Admitted with COVID-19: Retrospective Cohort Study from New York City. *Western Journal of Emergency Medicine*, 21(4)
18. Gayam, V., Chobufo, M. D., Merghani, M. A., et al. (2021). Clinical characteristics and predictors of mortality in African-Americans with COVID-19 from an inner-city community teaching hospital in New York. *Journal of Medical Virology*, 93(2), 812–819.
19. Choi, J. J., Wehmeyer, G. T., Li, H. A., et al. (2020). D-dimer cut-off points and risk of venous thromboembolism in adult hospitalized patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 196, 318–321.
20. Cabrera Martimbianco, A. L., Pacheco, R. L., Bagattini, Â. M., et al. (2021). Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *International Journal of Clinical Practice*.
21. Gao, Z., Xu, Y., Sun, C., et al. (2020). A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(1).
22. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., et al. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.
23. Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., Eikelboom, J. W. (2017). A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2411–2420.
24. National Institutes of Health. Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19 [document on the Internet]. Maryland. 2022 [atualizado no dia 22 de fevereiro de 2022; acedido no dia 28 de março de 2022]. Disponível no site: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>.

25. Keski, H. (2021). Hematological and Inflammatory Parameters to Predict the Prognosis in COVID-19. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion: An Official Journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 37(4), 534–542.
26. Elshazli, R. M., Toraih, E. A., Elgaml, et al. (2020). Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLOS ONE*, 15(8).
27. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Genebra. 2022 [atualizado no dia 1 de abril de 2022; acedido no dia 3 de abril de 2022]. Disponível no site: <https://covid19.who.int/>
28. Bemtgen, X., Zotzmann, V., Benk, C., et al. (2020). Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 51(2), 301–307.