

# RELAÇÃO DO EXAME LABORATORIAL D-DÍMERO COM A COVID-19 ANTES DA VACINA

WEILLER DA SILVA MELO<sup>1</sup>  
RODRIGO ALVES DO CARMO<sup>2</sup>

## RESUMO

A Covid-19 foi detectada em dezembro de 2019 em Whuan, China, e foi denominado como o novo coronavírus; em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu um comunicado que a Covid-19 se tratava de uma pandemia. A Covid-19 a princípio foi considerado uma doença que acometia somente o sistema respiratório dos infectados, mas ao longo de estudos foi visto que é uma doença que acomete vários outros órgãos e sistemas. Esse trabalho teve o intuito entender qual a influência da Covid-19 no marcador biológico Dímero-D, mostrando assim o potencial prognóstico de exames de sangue de rotina para identificação da doença e importância do teste complementar para o laudo de Covid-19. Trata-se de um estudo retrospectivo, sendo que as coletas de dados se deram por meio das informações armazenadas em bancos de dados eletrônicos. Os dados coletados foram do ano de 2020 período antes da vacinação Brasileira ter iniciado, foram coletados 142 resultados destes resultados 53 pacientes apresentaram infecção confirmada por Sars-CoV-2 e Sars-CoV-2G, a maioria destes pacientes contaminados apresentaram resultado de Dímero-D alterado. No presente estudo não foi possível confirmar a relação da Covid-19 com resultados de D-dímero alterado, para concluir que ocorre a influência necessitávamos de mais testes. Estudos indicam que pacientes com estado grave da doença apresentam D-dímero alterado.

**Palavras-chave:** Covid-19, Marcador biológico, Dímero-D, Exame de sangue.

## ABSTRACT

Covid-19 was detected in December 2019 in Whuan, China, and was named as the new coronavirus; in March 2020 the World Health Organization (WHO) issued a statement that Covid-19 was a pandemic. Covid-19 was initially considered a disease that affected only the respiratory system of the infected, but throughout studies it was seen that it is a disease that affects several other organs and systems. This study aimed to understand the influence of Covid-19 on the biological marker Dimer-D, thus showing the potential prognosis of routine blood tests to identify the disease and the importance of the complementary test for the Covid-19 report. This is a retrospective study, and data collection took place through information stored in electronic databases. The data collected were from the year 2020 period before the Brazilian vaccination started, 142 results were collected from these results 53 patients had

---

<sup>1</sup> Graduando do Curso de Farmácia do Unisales Centro Universitário Salesiano. E-mail: weiller.silva18@gmail.com

<sup>2</sup> Professor graduado em Farmácia, mestre em Ciências Fisiológicas. Professor do Centro Universitário Salesiano. E-mail: rcarmo@unisales.br

confirmed infection by Sars-CoV-2 and Sars-CoV-2G, and most of these contaminated patients had a result of Dimer -D changed. In the present study, it was not possible to confirm the relationship of Covid-19 with altered D-dimer results, to conclude that influence occurs we needed more tests. Studies indicate that patients with severe disease have altered D-dimer.

**Keywords:** Covid-19, Biological marker, D-Dimer, Blood test.

## 1. INTRODUÇÃO

Covid-19 foi identificada em dezembro de 2019, em Wuhan, cidade localizada na república popular da China. Nesse período a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre um surto de uma pneumonia associada a uma nova cepa de coronavírus, que foi denominada de Sars-CoV-2 conhecida como síndrome respiratória grave (Zu, *et al.*, 2021). A Covid-19 é uma doença que possui alta taxa de transmissão, que ocorre principalmente por gotículas de secreção respiratória, essa nova doença afeta principalmente os pulmões dos indivíduos infectados, mas o vírus também consegue atingir outros órgãos como: fígado e rins, entre outros órgãos do corpo humano, com isso alguns pesquisadores apontam que a Covid-19 possa ser uma doença sistêmica (LEÃO, 2022; NETTO, CORRÊA, 2020).

Os pacientes infectados com o vírus podem apresentar vários sintomas, já os que apresentam quadro mais crítico são aqueles que possuem doenças cardíacas, obesidade e idosos contudo, nem todos os pacientes infectados apresentam sintomas os que apresentam quadros mais leves podem ser assintomáticas. Os sintomas mais comuns apresentados são: coriza, tosse, febre, vômito, fadiga, náusea, desconforto abdominal e diarreia (HAMMERSCHMIDT; SANTANA, 2020; ISER, *et al.*, 2020).

Para detectar a Covid-19 já estão disponíveis vários métodos como os testes sorológicos, testes rápidos e os testes moleculares, todos os testes são utilizados para a identificação da Covid-19, mas cada teste apresenta maior eficácia em determinado estágio da doença (BÖGER, 2021; DASA, 2020; PAVÃO, *et al.*, 2020; XAVIER, *et al.*, 2020). Os testes laboratoriais são importantes para auxiliar o diagnóstico, rastreamento e monitoramento assim promovendo tratamentos mais eficazes. Também é recomendado realizar testes hematológicos e radiográficos para o acompanhamento do quadro de Covid-19 (ABBAS, 2020).

Uma das consequências da Covid-19 é a ativação do processo inflamatório e estímulo do sistema trombolítico do nosso corpo, realizando uma ação para desencadear a cascata da coagulação. A alteração dos resultados de D-dímero está relacionada a indivíduos que apresentaram um quadro muito grave de infecção por Sars-CoV-2, o valor de referência para apresentar o D-dímero alterado é  $>500$  ng/mL FEU. Dessa forma a utilização da dosagem do Dímero-D, também conhecida como D-dímero para avaliar a suspeita de tromboembolismo venoso (TEV), trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar que estão presentes em 25% dos casos graves da doença. O D-dímero é o resultado da degradação da fibrina pela ação da enzima plasmina, a plasmina age sobre a fibrina produzindo a trombina. As fibrinas estão ligadas diretamente com a coagulação sanguínea, por esse motivo os valores elevados desse marcador biológico estão relacionados a formação de coágulos sanguíneos, o exame D-dímero ficou considerado como um dos melhores marcadores de diagnóstico laboratorial para anormalidades homeostáticas (OLIVEIRA, 2022; ORSINI, 2020; THACHIL, CUSHMAN, SRIVASTAVA, 2020).

Mesmo sendo uma doença relativamente nova os avanços na área de análises clínicas a respeito da Covid-19 já são muito grandes, os laboratórios hoje já possuem um conhecimento muito grande a respeito do assunto e conseguem realizar vários testes de Covid-19 e D-dímero com muita agilidade e eficácia, nos dias de hoje possuímos um grande arsenal de equipamentos no mercado de várias marcas e modelos distintos que realizam os mesmos exames, isso auxilia muito para que possamos ter resultados cada vez mais rápido.

Essa pesquisa poderá ajudar entender mais sobre a relação da doença Covid-19 com a coagulação sanguínea e auxiliar profissionais da saúde que possuem curiosidade no assunto, além de elucidar dúvidas frequentes de muitos pesquisadores e profissionais.

A pesquisa teve o intuito analisar os resultados laboratoriais do D-dímero e verificar sua relação com pacientes que apresentaram Covid-19 reagente antes de serem vacinados, a campanha de vacinação no Brasil só teve início na segunda quinzena de 2021 os dados utilizados para a pesquisa é do ano de 2020.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 COVID-19**

O Coronavírus é um tipo de vírus zoonótico da ordem Nidovirales, pertencente à família Coronaviridae. Esses vírus são responsáveis por causarem infecções respiratórias como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), e possuem um perfil microscópico em formato de uma coroa (LIMA, 2020). O Sars-CoV-2 é um novo Betacoronavírus que tem a capacidade de infectar seres humanos e outros seres vivos incluindo outros mamíferos e aves (NETTO, 2020).

Em dezembro de 2019 em Wuhan província de Hubie, na China, foi realizada uma descoberta de um vírus infeccioso novo, caracterizado como mais um Coronavírus (Sars-CoV-2) que é um vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples geralmente encontrado em mamíferos e aves, sendo capaz de provocar doenças respiratórias, hepáticas, neurológicas e entéricas (BELASCO; FONSECA, 2020).

A Covid-19 é causada pelo vírus Sars-CoV-2, e desde sua descoberta cientistas e outros profissionais vem debatendo sua origem, havendo algumas especulações que o Sars-CoV-2 vem de manipulações laboratoriais, no entanto os dados genéticos vão contra essa hipótese e mostram que o vírus não é produto de uma espinha dorsal do vírus previamente conhecido (CIOTTI, 2020).

Pessoas com uma idade mais avançada, apresentam problemas mais graves quando infectados com esse novo vírus, especialmente os que apresentam alguma doença crônica. O envelhecimento do sistema imune aumenta muito a vulnerabilidade às infecções (ALMEIDA HAMMERSCHMIDT; SANTANA, 2020). Imunossuprimidos podem apresentar agravamento muito rápido, podendo levar a morte (ISER, *et al.*, 2020).

As manifestações dos sintomas são de grande importância para auxiliar o atendimento médico e analisar se o paciente precisa realizar um exame confirmatório para a doença. Os sintomas variam para cada indivíduo, podendo ocorrer casos que são assintomáticos ou com manifestações leves á manifestações graves. O Ministério da Saúde definiu como sintoma mais comum as síndromes gripais sendo estes, mal-estar, febre, fadiga, tosse, dispneia leve, anorexia, dor de garganta, coriza, dor no

corpo, dor de cabeça, diarreia, náusea e vômito, a ocorrência dessas manifestações varia em decorrer da infecção, podendo chegar em casos mais grave tendo que entubar o paciente. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) as manifestações iniciais são semelhantes a um quadro gripal, sendo que a maioria das pessoas contaminadas apresentam formas leves da doença (ISER, *et al.*, 2020).

Segundo a OMS, entre os indivíduos infectados, cerca de 80% se recuperam da doença sem precisar de tratamento médico, cerca de 15% apresentam o quadro grave da doença e necessitam utilizar oxigênio e 5% da população contaminada ficam gravemente doentes e se faz necessário um acompanhamento mais intensivo e cuidadoso. Os indivíduos com os quadros mais grave podem vir a óbito por complicações como, síndrome de angústia respiratória aguda (SDRA), choque séptico e sepse, insuficiência respiratória, tromboembolismo e insuficiência multi-órgão, incluindo lesões em vários outros órgãos como, rins, coração e fígado. As crianças correm o risco de desenvolver síndrome inflamatória grave logo após serem infectadas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, 2020).

O Sars-CoV-2 é transmitido através de gotículas presentes no ar, pessoas contaminadas ao falar, tossir, espirrar ou exalar fazem a liberação do vírus no ar, contaminando pessoas saudias. A contaminação também pode ocorrer quando indivíduos saudáveis encostam em locais ou pegam em objetos contaminados e em seguida tocam os olhos, nariz e boca. Em alguns indivíduos o vírus é assintomático e não causa nenhuma complicação, já em indivíduos sintomáticos as manifestações clínicas começam a aparecer dentro de uma semana, podendo variar de 1 a 14 dias (NETTO, DO NASCIMENTO CORRÊA, 2020).

### 2.1.1 Infecção

O vírus Sars-CoV-2 consegue fazer interrupção das respostas imunológicas normais, prejudicando o sistema imunológico e levando a respostas inflamatórias descontroladas em pacientes com quadros graves e críticos de Covid-19. Esses pacientes apresentam linfopenia, ativação de linfócitos, anormalidades granulócitos e monócitos, níveis muito altos de citocinas, e aumento de imunoglobulina G e anticorpos totais (YANG, 2020).

Linfopenia é uma condição dos pacientes com Covid-19 principalmente em casos graves, pacientes contaminados mostram uma grande redução na quantidade de células CD4 T, CD8 T, NK e B, os percentuais de linfócitos inferiores a 20% e uma diminuição significativa de células T, principalmente em células CD8 T (LIU, *et al.*, 2020; Tan, *et al.*, 2020; YANG, 2020).

A ativação de células T mostrou que as respostas de células CD8 T ocorreram com mais frequência do que as respostas CD4 T, além de em casos graves apresentarem um fenótipo central e níveis muito alto de fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ , interleucinas (IL)-2 e interferon (IFN)- $\gamma$  em comparação com os pacientes de quadro leve. Pesquisas mostram que CD69, CD38 e CD44 são altamente expressos em células CD4 e CD8 T de pacientes contaminados em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso a expressão de OX40 e 4-1BB, molécula para a promover a expansão clonal e respostas imunológicas é aumentado, especialmente em casos graves, indicando assim a provável ativação de células T em pacientes com Covid-19. Estudos mostram também que células CD4 e CD8 T ativadas estão presentes no sangue antes do alívio dos sintomas (THEVARAJAN, *et al.*, 2020; LI, *et al.*, 2008; LADERACH, *et al.*, 2002).

A anormalidade de monócitos e granulócitos em pacientes com Covid-19, a uma elevada quantidade de níveis de neutrófilos e uma queda no número de eosinófilo, basófilos e monócitos em pacientes graves (ZHOU, *et al.*, 2020).

Pacientes com quadro grave também apresentam o aumento de citocinas e um aumento extremo de citocinas inflamatórias, incluindo IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1. Em pacientes com quadros leves de Covid-19 o aumento de citocinas também é comum, mas não é um aumento significativo (YANG, 2020).

Anticorpos aumentados também podem fornecer base de diagnóstico para a Covid-19, foi verificado em estudos que anticorpos específicos Sars-CoV-2 (IgG) estão intimamente ligadas com a gravidade da doença, indicando um marcador complementar para distinguir casos graves e não graves (NICOL, *et al.*, 2020).

### 2.1.2 Diagnósticos

Para realizar o diagnóstico da Covid-19 os laboratórios possuem uma série de métodos desenvolvidos, testes moleculares conhecidos como RT-PCR ou RT-qPCR (Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa e Amplificação em Tempo Real) e o teste RT-LAMP (Amplificação Isotérmica Medida por Alça com Transcrição Reversa) que utiliza amplificação isotérmica, esses testes são baseados em realizar a detecção do RNA do vírus. Para realizar o método de RT-PCR ou RT-qPCR são utilizadas amostras da nasofaringe ou saliva, já o método de RT-LAMP utiliza somente amostra de nasofaringe. Os testes moleculares apresentam uma grande sensibilidade e alto risco de contaminação, por esse motivo toda a triagem do material e processamento deve apresentar uma preparação adequada e uma maior atenção, o material só deve ser manipulado em uma sala paramentada com os devidos materiais/equipamentos e dentro de uma capela de fluxo laminar para evitar qualquer contaminação. Além de testes moleculares os laboratórios apresentam testes rápidos e métodos sorológicos que são ensaios imunológicos realizados através de amostras de sangue, analisando se no sangue do paciente há presença de anticorpos produzidos contra o Sars-CoV-2, porém mesmo se o teste rápido e o teste sorológico apresentar resultado negativo não elimina a chance dos pacientes estarem infectados já que a janela imunológica para o corpo produzir anticorpos são de 7 dias (DASA, 2020; PAVÃO, *et al.*, 2020; XAVIER, *et al.*, 2020).

Para os indivíduos que apresentam sintomas na fase aguda, os testes moleculares RT-PCR e RT-LAMP são considerados os mais indicados para o diagnóstico da Covid-19 devido a sua especificidade. Recomendado também para pacientes hospitalizados com quadros de gravidade alta (PAVÃO, *et al.*, 2020).

Os exames moleculares para a Covid-19 são considerados padrão ouro para a detecção da doença sendo um método que apresenta uma resposta rápida, e apresentam muitos benefícios como um ensaio qualitativo específico. O método RT-PCR é considerado um dos principais exames para ser aplicado em pacientes que apresentam sintomas, pois apresenta uma sensibilidade muito grande para detectar o vírus Sars-CoV-2 (TAHAMTAN, 2020).

Conforme descrito no quadro 1, quais são as verdadeiras vantagens e desvantagens dos exames laboratoriais conhecidos e disponíveis para a população.

#### **Quadro 1** – Comparação entre exames.

	<b>SOROLOGIA (IgA, IgM e IgG)</b>	<b>RT-PCR e RT-LAMP</b>
<b>Vantagens</b>	A execução do exame mais prático e rápido.	Mais precisão, é um método mais sensível para detecção do vírus e específico, possível detecção da doença na fase inicial.
<b>Desvantagens</b>	Possui baixa sensibilidade, podendo ocorrer relações cruzadas na fase inicial da infecção.	Custo muito alto, necessita uma série de equipamentos específicos, precisa ter uma sala separada e totalmente preparada no laboratório.

Fonte: adaptado de LIMA et al., 2020.

### 2.1.3 Tratamento

Cientistas estão trabalhando para desenvolver medicamentos cada vez mais eficazes contra a Covid-19. Para pacientes gravemente doentes o mais ideal é a utilização de oxigênio e de ventiladores para ajudar a oxigenação do corpo. Um medicamento muito utilizado na fase grave da doença está sendo o corticosteroide Dexametasona, tendo efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Segundo RECOVERY no Reino Unido, pacientes muito graves o corticosteroide apresentou muitos benefícios, pacientes que estavam em ventiladores o tratamento com o medicamento mostrou uma redução na mortalidade em um terço, e em pacientes que estavam recebendo oxigênio a mortalidade reduzir um quinto (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

Outros medicamentos que estão sendo usados nos tratamentos da Covid-19 são: Favipiravir (antiviral), Redemsvir (antiviral), Ribavirina (antiviral). São medicamentos que conseguem fazer efeito no vírus, como excitação viral e proteases de dois tipos, inibindo a RNA polimerase dependente e inibindo a fusão do vírus com a célula alvo, promovendo uma acidificação do endossomo (NETO, *et al.*, 2020).

Os medicamentos podem apresentar efeitos colaterais se forem administrados de maneiras inadequadas, por esse motivo pacientes devem seguir sempre as orientações de profissionais da saúde e não se automedicar. Os corticosteroides conseguem aumentar os níveis de glicose no nosso sangue por isso devemos tomar cuidado, podendo trazer complicações que incluem má cicatrização de feridas, é um medicamento imunossupressor do nosso sistema podendo aumentar a chance de outras infecções, também faz o aumento de açúcar no sangue que se não for controlado pode levar o paciente a ter cetoacidose diabética ou diabetes descontrolada. Pacientes que utilizam corticosteroides a mais de duas semanas podem apresentar e desenvolver doenças como, cataratas, retenção de fluidos, glaucoma, osteoporose, pressão alta, ganho de peso e mudança de humor, irritação ou confusão

(ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, 2020).

Os antibióticos não são recomendados para o tratamento da Covid-19, antibióticos atuam em infecções bacterianas já Covid-19 é causada por um vírus e os antibióticos não devem ser usado para combatê-la. Antibióticos só são utilizados em pacientes hospitalizados pela Covid-19 para prevenir ou tratar infecções bacterianas secundárias (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, 2020).

## 2.2 EXAMES LABORATORIAIS

Exames laboratoriais são de grande importância para avaliar condições específicas dos pacientes, auxiliando no rastreamento e realizando a confirmação do quadro diagnosticado pelo profissional de saúde, isso garante uma prevenção imediata contra a doença/infecção. Além de poder identificar infecções em pessoas assintomáticas e possibilitar um tratamento imediato antes do aparecimento dos sintomas. Os resultados laboratoriais são valiosos pois contém uma rica informação, sendo utilizado para dar o diagnóstico e prognóstico e prevenção de doenças, qual o tratamento a ser utilizado, como também exclui dúvidas confirmando qual a infecção desse modo evitando realizar procedimentos desnecessários (SBPC/ML, 2022).

Indivíduos com sintomas como falta de ar, dor, e pressão no peito devem realizar os testes o mais rápido possível. Também aqueles indivíduos que não apresentam sintomas, mas tiveram contato direto ou teve proximidade com alguém que está infectado ou apresentam sintomas. Pacientes com suspeita devem se manter em isolamento até os resultados ficarem prontos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, 2020).

Um resultado com qualidade garante um melhor diagnóstico e assim sucessivamente um melhor tratamento, mas para isso ocorrer é fundamental que todos os setores do laboratório de análises clínicas tenha um bom funcionamento, as atividades realizadas pelos setores pré-analítico, analítico e pós-analítico podem interferir diretamente no resultado e veracidade dos exames laboratoriais e por esse motivo o laboratório deve possuir um controle de qualidade de excelência, para conseguir passar os devidos treinamentos e as devidas instruções de cada processo para os responsáveis que irão executá-las (SANTOS; JUNIOR, 2015).

A maioria dos erros laboratoriais ocorre na fase pré-analítica que é a fase inicial, essa fase está mais propícia a ter erros devido suas atividades que a maioria são atividades manuais que demanda muita atenção e não depende só dos colaboradores do laboratório, os pacientes também apresentam influência nesse processo (GUIMARÃES, *et al.*, 2011). A orientação passada para os pacientes é de extrema importância pois alguns erros podem impactar diretamente no resultado do exame, os erros mais comuns cometidos pelos pacientes são: utilização de álcool, cigarro, utilização de medicamentos e quebra do jejum, além dos erros cometidos pelos pacientes, os erros cometidos pelos profissionais que trabalham no setor de coleta também gera um grande problema nos resultados, os erros mais comuns dos funcionários são: identificação inadequada, transporte inadequado, amostra insuficiente entre outros erros. A fase analítica é onde ocorre o processamento do exame, os erros nessa fase são menores devido os grandes números de equipamentos disponível nesse setor nos dias atuais, quase não é realizado tarefas manuais, os erros analíticos são erros relacionados a análise de informações. A última fase é a pós-analítica que é a fase de validação e liberação de laudo, a quantidade de erros caiu muito devido a automação laboratorial, pois são poucos testes que são

feitos os lançamentos dos resultados manualmente no sistema, no entanto o laboratório deve ter um procedimento alinhado para realizar as liberações manuais para que não haja nenhuma liberação errada (COSTA, 2022; ARAGÃO; ARAUJO, 2019; FLEURY, 2019).

O uso de EPIs e EPCs também são de grande importância para manter a qualidade do laboratório e a dos resultados, os funcionários do laboratório devem se paramentar antes de realizar qualquer procedimento dentro da área técnica do laboratório de análises clínicas, o colaborador deve sempre pensar em sua segurança, na segurança do paciente e do material biológico que está sendo trabalhado (MASTROENI, 2004).

### 2.2.1 Métodos de coleta biológica para realização de exames de Covid-19 e do marcador biológico D-dímero

Para exames moleculares que são RT-PCR e RT-LAMP são utilizados Swab estéril na narina do paciente até alcançar a superfície posterior da nasofaringe, assim que a ponta do Swab encosta na nasofaringe é realizada uma esfregada e logo após retirada, assim que retirada o material irá ser mergulhado em uma salina e estará pronta para a análise (FLEURY, 2020).

Os exames sorológicos de Covid-19 são coletados através de seringas sendo em pulsão venosa, após coletado deve ser realizado uma homogeneização sutil e deixar o material biológico em repouso por 15 minutos aproximadamente para que ocorra a coagulação, após esse processo o material deve ser centrifugado separando assim o soro para realizar a análise. Já o exame sorológico de D-dímero é realizado através de plasma citrato e é coletado através de pulsão venosa, mas o seu tubo de coleta é diferente possuindo anticoagulante, assim que coletado deve ser muito bem homogeneizado e em seguida centrifugado, após a centrifugação o material estará pronto para a medição de D-dímero (FLEURY, 2020).

### 2.2.2 D-dímero

O D-dímero é utilizado para avaliar anormalidades homeostáticas e suspeita de trombose como o TEV e TVP. Ele é o produto da degradação da fibrina pela ação da plasmina que faz efeito sobre a fibrina D, produzindo a trombina. A fibrina tem efeito direto na coagulação sanguínea, podendo gerar coágulos (BRAS, 2010).

O D-dímero é considerado um biomarcador para a Covid-19, pacientes com quadros grave de Covid-19 apresentaram resultados de D-dímero alterados (CHINDUMA, *et al.*, 2020).

Indivíduos infectados com a Covid-19 em estados mais críticos apresentam uma série de problemas como inflamações de citocinas, alterações hematológicas e da coagulação. Com isso vários exames inespecíficos podem apresentar alterações nos resultados conforme o estado da infecção, sendo o D-dímero alterado em razão de plaquetas e linfócitos (XAVIER, *et al.*, 2020).

A Covid-19 afeta todo o sistema do nosso corpo, e pacientes infectados tem tendencia a desenvolver TVP, Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), entre vários problemas relacionados à coagulação. Além do D-dímero é recomendado realizar outros marcadores tromboembólicos para complementar o prognóstico e diagnostico do paciente (OLIVEIRA, *et al.*, 2022).

## 2.3 SINTOMAS DA COVID-19

Alguns pacientes que foram contaminados pela Covid-19 e apresentaram quadros graves de Covid-19 e até mesmo os que apresentaram quadros leves continuam relatando sentir sintomas da doença mesmo depois de tratados, ainda há relatos de fadiga, sintomas respiratórios e neurológicos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, 2020).

Os efeitos a longo prazo da Covid-19 não estão muito bem compreendidos, não temos dados preciso sobre o Brasil, mas o Instituto Nacional de Estatísticas britânico (ONS) realizou uma pesquisa e estima que 1,3 milhões de pessoas no Reino Unido apresentou sintomas da conhecida “Covid longa”, que são indivíduos que apresentaram sintomas por mais de 12 semanas após serem infectados e que não podem ser explicados. Segundo o NHS (sistema de saúde pública do Reino Unido) os sintomas dessa “Covid-19 longa” são, falta de ar, palpitações no coração, problemas de memórias e concentração, cansaço extremo, dor nas articulações e alteração do olfato e paladar, porém mais levantamentos estão sendo realizados e estima-se que ainda possuem uma grande variedade de outros sintomas, podendo afetar mais de 9 sistemas de órgãos (BBCNEWS, 2022).

Ainda não existe uma explicação plausível para esses sintomas a longo prazo, uma das linhas de estudo para explicar esse fato é que o sistema imunológico de algumas pessoas fica sobrecarregadas e acabam atacando o vírus e os próprios tecidos do corpo causando danos a longo prazo, outra teoria sugere que alguns fragmentos do vírus permanecem no nosso corpo inativo e a longo prazo são reativados (BBCNEWS, 2022).

## 3. METODOLOGIA DA PESQUISA

Trata-se de um estudo retrospectivo, com levantamento de dados referentes aos exames Sars-CoV-2 e Sars-CoV-2G (Covid-19) realizados no equipamento Architect (Abbott), e D-dímero realizado no equipamento Imuulite 2000 (Siemens Healthineers), do laboratório CSV que está localizado em Vitória – Espírito Santo (ES). Os testes realizados foram de pacientes que estavam fazendo exame de rotina e que residem no estado do ES. Os exames foram realizados no período de junho/2020 a dezembro/2020, e a coleta de dados foi realizada em agosto de 2022.

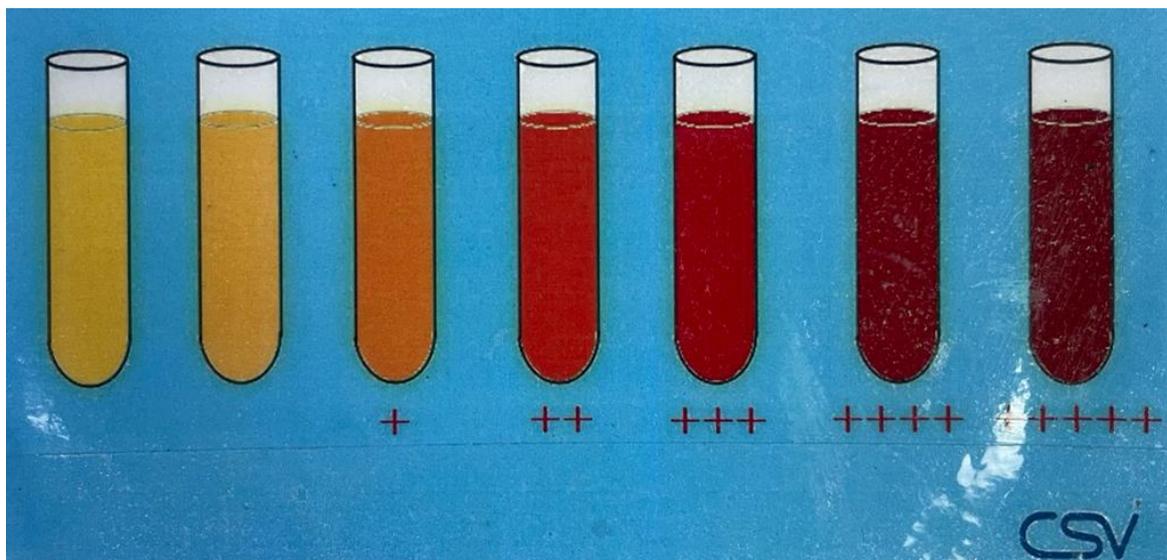
Para realização da coleta dos dados foi elaborado um documento explicando toda a pesquisa e sua finalidade, na documentação entregue estava tudo detalhado explicando que para a realização da pesquisa não era necessário saber informações pessoais dos pacientes e somente os resultados dos exames realizados, o mesmo foi entregue ao diretor responsável do laboratório para que tomasse ciência do assunto e ele permitiu o acesso aos dados. Após assinatura da documentação pelo diretor foi feito um contato direto com a responsável do setor tecnologia da informação (TI) do laboratório que realizou a liberação de todas as informações que estavam autorizadas. Os dados foram coletados do sistema Shif que é o sistema utilizado no laboratório para armazenar as informações, e após a coleta as informações foram disponibilizadas em planilhas do Microsoft Excel.

O material biológico utilizado foi o soro sanguíneo e o plasma, as amostras de Covid-19 foram coletadas em tubo gel que possuem um ativador de coágulo em sua parede e a amostra de D-dímero foi coletada no tubo que possui o anticoagulante citrato. Os exames não foram coletados pelo laboratório CSV pois é um laboratório de apoio e

não realiza coletas, as amostras foram coletadas pelos laboratórios que contêm vínculo com a CSV. A captação do material biológico foi feita pela logística da CSV seguindo as normas do Procedimento Operacional Padrão (POP) de transporte, o POP diz que o transporte do exame de Covid-19 deve ser realizado em temperatura refrigerada (2°C a 8°C) e já os exames de D-dímero transportadas congeladas (-0°C). Todo o transporte é monitorado por termômetros para que não ocorra nenhuma alteração no material que será analisado e assim conseguimos manter a integridade da amostra.

As amostras biológicas foram processadas de acordo com o POP empregado no laboratório CSV, que preconiza que todos os materiais devem ser recebidos pela triagem (Pré-analítico) identificados e encaminhados para seus devidos setores. Os exames de Covid-19 e D-dímero antes de serem analisados são homogêneos em um vórtex e os materiais congelados (D-dímero) antes de ir para o equipamento tem que passar 10 minutos pela centrifuga em uma velocidade de 3000 RPM para que nenhuma fibrina presente no material possa atrapalhar o processo de análise, assim o laboratório consegue liberar um resultado com qualidade e excelência. Amostras que apresentam hemólise são analisadas no recebimento do material e se apresentar três cruces (+++) ou mais é pedido um novo material como manda o POP, como mostra na figura 1.

**Figura 1.** Quadro de hemólise presente no POP.



Fonte: Central Sorológica de Vitória, 2022.

Os dados obtidos através das planilhas do Excel foram analisados e comparados individualmente. Todos os pacientes pesquisados apresentam idade igual ou superior a 18 anos e foram divididos por gênero.

Os critérios de inclusão do trabalho foi de apresentar idade superior a 18 anos e apresentar os testes de Covid-19 e D-dímero na mesma ordem de serviço (OS).

A pesquisa garante a privacidade e a confidencialidade dos dados de todos os pacientes. O projeto foi submetido e autorizado pelo Comitê de Ética do Centro Universitário Salesiano (UniSales), sob o número 5.698.833.

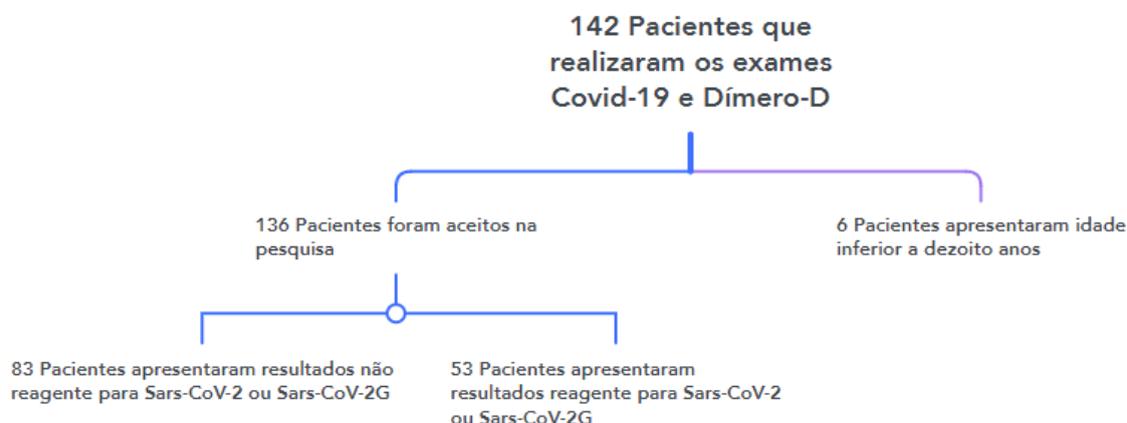
#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os testes realizados foram os de Sars-CoV-2, que identifica os anticorpos IgM e IgG da Covid-19 e o teste Sars-CoV-2G, que identifica o anticorpo IgG, cada paciente selecionado para a pesquisa só realizou um dos dois testes proposto. Ao todo foi feita coleta de dados de 99 pacientes que realizaram o teste de Sars-CoV-2 sendo que desses 5 pacientes foram excluídos pois não estavam dentro do critério de aceitação da pesquisa, já 43 pacientes realizaram o teste Sars-CoV-2G e desses 1 paciente também foi excluído por ser menor de idade. Todos os pacientes testados foram pacientes que estavam fazendo exame de rotina.

Dos dois testes realizados foram coletados resultados de 142 pacientes, e após a exclusão restaram apenas resultados de 136 pacientes das quais 53,7% (73) pertencem ao sexo feminino e 46,3% (63) pertencem ao sexo masculino.

Conforme descrito na figura 2, na amostragem coletada 61,0% (83) dos pacientes apresentaram resultados não reagente de Sars-CoV-2 ou Sars-CoV-2G. Um total de 39,0% (53) pacientes apresentaram resultados reagentes para um dos dois testes propostos sendo que desses 60,4% (32) pacientes são reagentes somente anticorpo IgG, 5,7% (3) pacientes reagentes para anticorpo IgM e 33,9% (18) dos pacientes apresentaram resultados reagente para os dois anticorpos IgG e IgM.

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos casos incluído no estudo.



Fonte: Autor.

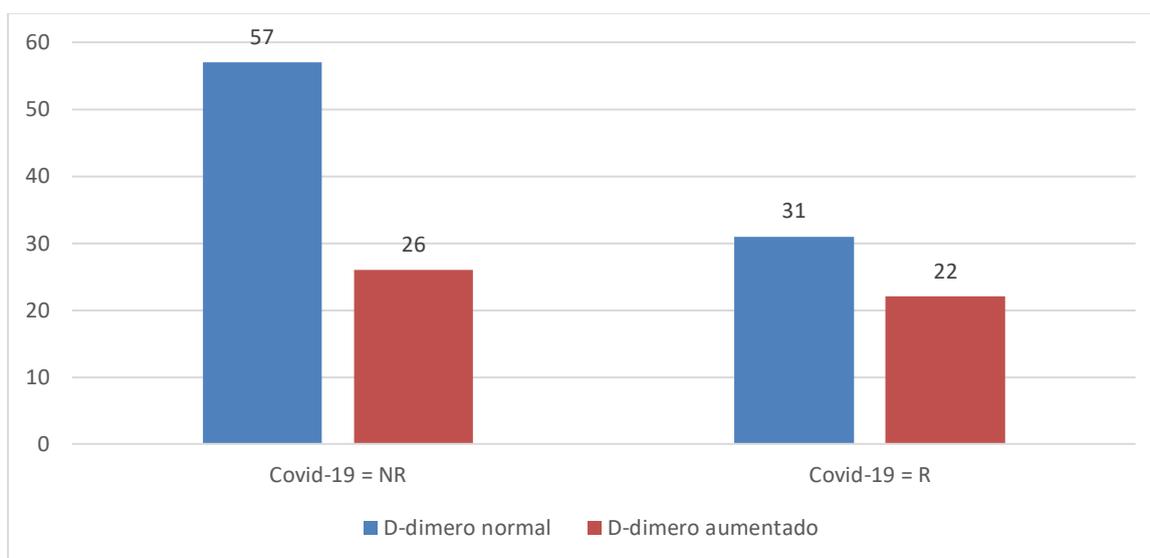
Conhecido como um marcador biológico para identificar trombose e fibrinólise, o D-dímero é utilizado para excluir eventos tromboembólicos ou trombóticos, quando apresentam valores inferior a 500 ng/mL FEU (FLEURY, 2022).

Conforme observado na figura 3, dos 83 pacientes que não apresentaram anticorpos para Covid-19 68,7% (57) apresentaram D-Dímero normal, e apenas 31,3% (26) apresentaram resultados de D-Dímero aumentado, sendo que dos alterados, 65,4% (17) pacientes apresentavam idade superior a 50 anos. Pacientes que apresentam uma idade avançada podem apresentar resultados de D-Dímero aumentado por conta da própria idade o que inspira a cautela na interpretação dos dados, inclusive alguns entendedores do assunto preconizam que o teste seja evitado em indivíduos com 50

anos ou mais (FLEURY, 2022). Os outros 34,6% (9) pacientes que apresentaram resultados alterados não relataram nenhuma notificação, contudo várias outras condições podem ocasionar a alteração do D-Dímero como em casos de pós-operatório, câncer, gestação, insuficiência renal, sepse e várias outras doenças inflamatórias além da Covid-19.

Os resultados mostram que os pacientes reagentes para a Covid-19 apresentam uma porcentagem de D-Dímero alterado maior do que os pacientes que apresentaram Covid-19 não reagente.

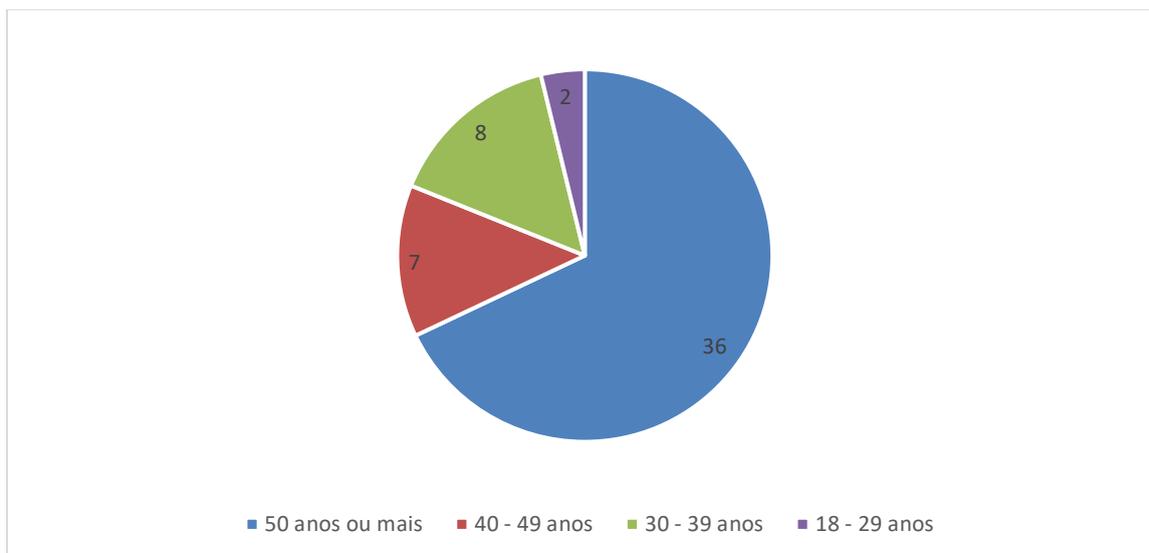
**Figura 3.** Relação entre pacientes com Covid-19 e D-dímero.



Fonte: Autor

Conforme mostra na figura 4, dos 53 pacientes que apresentaram Covid-19 reagente 67,9% (36) pacientes apresentam idade de 50 anos ou mais e os outros 32,1% (17) pacientes apresentaram idade <49 anos, portanto os 36 pacientes que apresentaram D-dímero aumentado não é possível estabelecer uma relação causal com a covid-19.

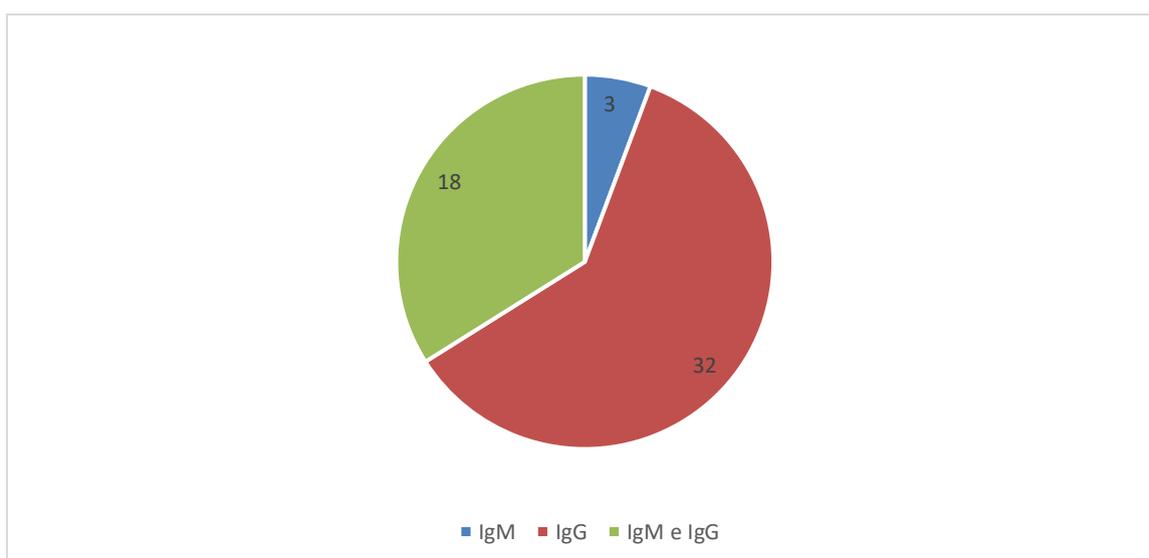
**Figura 4.** Pacientes que apresentaram Covid-19 reagente reparado por idade.



Fonte: Autor.

Conforme mostra a figura 5, dos resultados reagentes apenas 3 pacientes apresentaram resultado reagente para o anticorpo IgM da Covid-19, sendo que 66,7% (2) pacientes não tiveram alteração no D-dímero e 33,3% (1) paciente apresentou resultado aumentado e ele possuía idade superior a 50 anos. Já 18 pacientes apresentaram anticorpo IgM e IgG reagente para a Covid-19, desses 61,1% (11) pacientes apresentaram resultado normal para o marcador biológico estudado e 38,9% (7) apresentaram resultado alterado, a maior incidência de D-dímero alterado foi em pacientes que apresenta uma idade mais elevada.

**Figura 5:** Pacientes positivos



Fonte: Autor.

Em um estudo retrospectivo realizado por Matos (2014), sobre Abordagem Diagnóstica da Embolia Pulmonar, realizado no Centro Hospitalar Cova de Beira em Portugal, entre os anos de 2010 e 2012, em que foram avaliados 151 pacientes nos quais os pacientes apresentavam idade média de 71,1 anos e todos os pacientes

independente do seu quadro clínico apresentaram resultado de D-dímero >500 ng/mL FEU.

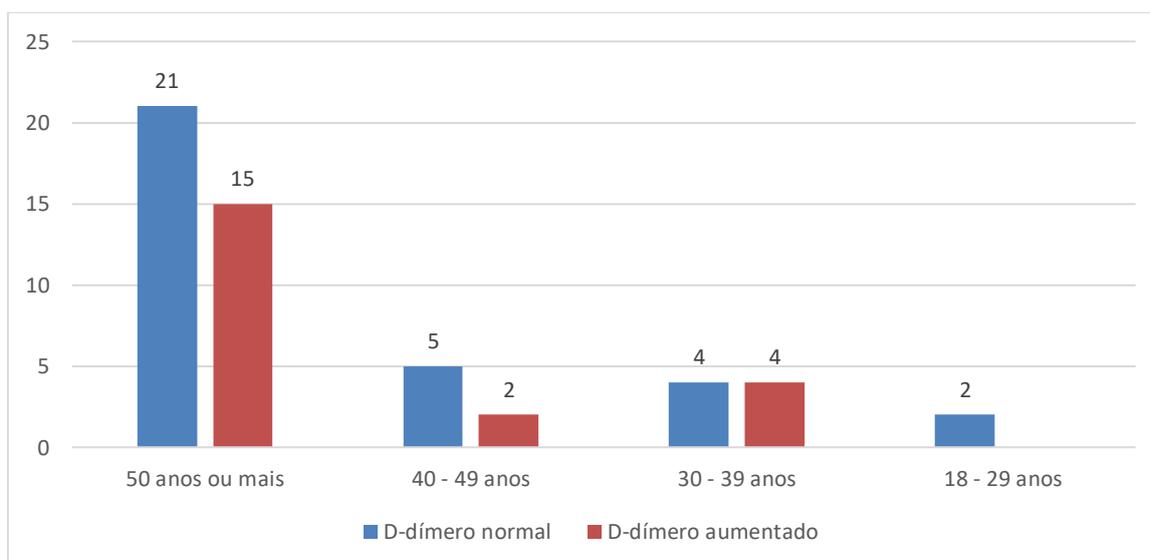
No presente estudo 32 pacientes que apresentaram anticorpo positivo somente para anticorpo IgG da Covid-19 desses 56,3% (18) pacientes não tiveram alteração no D-dímero e 43,7% (14) apresentaram alteração no resultado.

Um estudo retrospectivo realizado em um hospital público no Chile, com 127 pacientes e todos os maiores de 18 anos foi visto que os níveis elevados D-dímero se associam com menor sobrevivência dos pacientes com Covid-19, os pacientes com os estados mais críticos de Covid-19 vão apresentar D-dímero aumentado, já os que estão com casos leves podem apresentar D-dímero normal (BRICEÑO-MAYORGA, *et al.*, 2021).

Segundo De Paula, e colaboradores (2021) que realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos, os resultados comprovam que existe uma relação direta do biomarcador D-dímero com pacientes que apresentaram quadro grave de Covid-19.

Conforme uma revisão de literatura composto por onze artigos publicados em 2020 e 2022, ocorre uma importante relação entre o marcador biológico D-dímero e um pior prognóstico de pacientes contaminados com Covid-19, sendo que são pacientes mais susceptíveis a desenvolver CIVD, e ao desenvolver TEP (LIMA G. B. *et al.*, 2022).

**Figura 6.** Pacientes reagente para a Covid-19 e prevalência de D-dímero por idade.



Fonte: Autor.

Foram estudados 53 pacientes reagente para algum anticorpo da Covid-19 e ao todo foram 21 pacientes que apresentaram resultados de D-Dímero alterado. Desses pacientes foi visto que 81,0% (17) pacientes apresentavam uma idade mais elevada acima de 40 anos, e 19,0% (4) pacientes apresentam idade superior a 30 anos, não tivemos relato de paciente de qualquer outra notificação os pacientes só estavam apresentando sintomas gripais que com o teste de Covid-19, foram confirmados a infecção pelo novo coronavírus.

Os outros 31 paciente que apresentaram anticorpo reagente para a Covid-19, porém não apresentaram nenhuma alteração no resultado do marcador biológico D-dímero, pode ser pelo fato que são pacientes que apresentam a doença em sua forma menos

agressiva ou ainda os níveis de D-dímero vão aumentar. Pacientes internados em UTIs ou CTIs e que apresentam quadro grave de Covid-19 tem uma maior incidência de D-Dímero alterado, os níveis de D-dímero aumentado podem ser o reflexo de TEP ou TVP.

É importante uma mudança no olhar clínico em relação ao teste de D-dímero e uma atenção redobrada nos pacientes que apresentam Covid-19 reagente e D-dímero aumentado, pois ainda está ocorrendo muito óbitos por Covid-19 e como esse marcador é um preditor de TEP e TVP, podendo contribuir na prevenção de óbitos por Covid-19 (SILVA J. C., 2022).

Pelos dados analisados no presente estudo não é possível concluir que a Covid-19 influencia diretamente o marcador biológico D-Dímero, pois os resultados que obtidos não consegue nos dar uma informação clara, entretanto observou-se uma prevalência maior de D-dímero alterado em paciente que apresentou a infecção pelo novo coronavírus

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Covid-19 teve uma repercussão muito grande e é muito estudada até nos dias de hoje por ser um vírus novo, descoberto em 2019 e ainda estão presentes muitos mistérios e casos de óbitos pela doença. A busca de novos métodos para a identificação da doença é de grande valia na ciência para que possamos ter resultados mais concretos e rápidos, por isso devemos analisar os testes complementares com um olhar mais crítico e tentar entender o que o resultado está querendo nos dizer.

A Covid-19 é uma doença causada pelo vírus Sars-CoV-2, e é uma doença que acomete principalmente o sistema respiratório causando sintomas leves a moderados e tem seu tratamento sem precisar de métodos especiais para a cura, no entanto pacientes que apresentam os casos mais graves da doença devem fazer acompanhamento médico para que o tratamento seja cumprido de forma correta, o que devemos tomar cuidado pôr a Covid-19 afetar outros órgãos e sistemas além do respiratório.

É uma doença que tem uma alta taxa de transmissão; o vírus é transportado por gotículas no ar e infecta o indivíduo quando entra em contato com o sistema respiratório e o melhor jeito para se prevenir é conhecendo sobre ele, a OMS recomenda o distanciamento social, utilização de máscaras, uso de álcool e lavagens das mãos sempre que possível.

Os exames laboratoriais de sangue conseguem nos indicar muitas doenças e infecções presente no corpo por esse motivo os profissionais da saúde tem que estar sempre recomendando e reforçar sua extrema importância, os exames complementares nos ajuda a identificar a Covid-19 e saber como está sua progressão no nosso corpo, por esse motivo a realização com maior frequência pelos pacientes que estão com suspeita e pelos que estão contaminados com o vírus é recomendado, além dos teste complementares também é muito importante a realização dos testes confirmatórios que são os testes sorológicos de Covid-19 e os testes moleculares, pois esses testes vão apresentar o laudo concreto se o paciente está ou não contaminado.

Uma das características principais da Covid-19 grave é a coagulopatia, é uma doença hemorrágica que ocorre quando algum fator da coagulação está danificado e o exame de D-dímero consegue monitorar esses fatores. Os pacientes que apresentarem esse quadro grave devem redobrar a atenção e se prevenir de eventos trombóticos.

A melhor prevenção contra esse vírus são as vacinas que estão disponíveis na saúde pública brasileira e os métodos de distanciamento recomendados pela OMS, a prevenção contra a Covid-19 é coletiva e todo tem que entender o real prejuízo que a doença apresenta na saúde e se prevenir.

Entendemos que o nível de D-dímero em pacientes contaminados nos mostra a progressão da doença e que devemos realizar sempre os testes complementares para saber se o paciente está correndo algum risco de vida.

Pelo presente estudo realizado não foi possível concluir que a Covid-19 influencia o marcador biológico D-dímero pois a pesquisa teve uma amostragem pequena e os pacientes apresentavam uma idade muito elevada, para concluir a real influencia seria necessário realizar outros testes laboratoriais ou ter realizado o acompanhamento dos pacientes que apresentaram resultado positivo para Covid-19 pois assim teríamos uma análise concreta do que ocorreu com os pacientes.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, Sana et al. Establishment of diagnostic protocols for covid-19 patients. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 36, n. 7, p. 1634, 2020.
- ALI, Ashaq et al. Myoglobin and C-reactive protein are efficient and reliable early predictors of COVID-19 associated mortality. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2021.
- ARAGÃO, D.P.; ARAUJO, R. M. L. Orientação ao paciente antes da realização de exames laboratoriais. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2019. Disponível em: < <http://www.rbac.org.br/artigos/orientacao-ao-paciente-antes-da-realizacao-de-exames-laboratoriais/> >. Acesso em 07 de abril 2022.
- BBCNEWS. Covid longa. *In*: BBCNEWS Brasil. **Os sintomas do efeito prolongado do coronavírus**. [Brasil]: BBCNEWS Brasil 2022. Disponível em: < <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-60113249> >. Acesso em: 10 de jun. 2022.
- BELASCO, Angélica Gonçalves Silva; FONSECA, Cassiane Dezoti da. Coronavírus 2020. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 73, 2020.
- BÖGER, Beatriz et al. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. **American journal of infection control**, v. 49, n. 1, p. 21-29, 2021.
- BRAS PNEUMOL J. Exames de apoio ao diagnóstico. **DÍMERO, D.** v. 7, n. 36. supl 1, p. S1-S68, 2010.
- BRICEÑO-MAYORGA, Gonzalo Patricio et al. Fatores de risco para embolia pulmonar em pacientes com COVID-19 anticoagulados na unidade de terapia intensiva submetidos à angiografia por tomografia computadorizada. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 33, p. 346-352, 2021.
- CHINDUMA, A. et al. Papel dos biomarcadores em pacientes com COVID-19. **Revista Internacional de Educação, Saúde e Ambiente**, v. 3, n. 4, p. 49-57, 2020.
- CIOTTI, Marco et al. A pandemia COVID-19. **Revisões críticas em ciências laboratoriais clínicas**, v. 57, n. 6, p. 365-388, 2020.
- COSTA, Paulo Henrique Ferreira Lisboa Paim. GESTÃO DE QUALIDADE NOS LABORATÓRIOS DE ANÁLISES CLÍNICAS. **Revista Contemporânea/Contemporary Journal**, v. 2, n. 1, p. 457-469, 2022.
- DASA. **Exames diagnósticos para COVID-19**. Disponível em: < <https://dasa.com.br/examescovid-sorologia-pcr> >. Acesso em: 06 de abril de 2022.
- DE PAULA, Gabriella Salomão et al. O DÍMERO DEA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 4, p. 23-23, 2021.

FLEURY. **Conheça os diferentes tipos de teste para COVID-19.** Publicado em: 20 de abril de 2020. Disponível em: < <https://www.fleury.com.br/noticias/conheca-os-diferentes-tipos-de-teste-para-covid-19> >. Acesso em: 07 de jun. de 2022.

FLEURY. **Dímero D: quando solicitar e como interpreta.** Publicado em: 14 de abril de 2022. Disponível em: < <https://www.fleury.com.br/medico/artigos-cientificos/dimeros-d-quando-solicitar-e-como-interpretar> >. Acesso em: 07 de nov. de 2022.

FLEURY. **Exames laboratoriais e a importância dos cuidados pré-analíticos.** Publicado em: 02 de julho de 2019. Disponível em: < <https://www.fleury.com.br/medico/artigos-cientificos/exames-laboratoriais-e-a-importancia-dos-cuidados-pre-analiticos> >. Acesso em: 07 de abril de 2022.

GUIMARÃES, Alexandre Costa et al. O laboratório clínico e os erros pré-analíticos. **Revista HCPA. Vol. 31, n. 1 (2011), p. 66-72**, 2011.

HAMMERSCHMIDT, Karina Silveira de Almeida; SANTANA, Rosimere Ferreira. Saúde do idoso em tempos de pandemia COVID-19. **Cogitare enfermagem**, v. 25, 2020.

ISER, Betine Pinto Moehlecke et al. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

LADERACH, Diego et al. 4-1BB co-stimulation enhances human CD8+ T cell priming by augmenting the proliferation and survival of effector CD8+ T cells. **International immunology**, v. 14, n. 10, p. 1155-1167, 2002.

LEÃO, Marcos Lorrان Paranhos. COVID-19 E SISTEMA URINÁRIO: RELAÇÃO E PATOLOGIA. **Revista dos Seminários de Iniciação Científica**, v. 4, n. 1, 2022.  
LI, Chris Ka-fai et al. T respostas celulares a coronavírus SARS inteiro em humanos. **O Journal of Immunology**, v. 181, n. 8, p. 5490-5500, 2008.

LIMA, Claudio Márcio Amaral de Oliveira. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). **Radiologia Brasileira**, v. 53, p. V-VI, 2020.

LIMA, G. B. et al. OS VALORES DE REFERÊNCIA DO D-DÍMERO NO CONTEXTO DA COVID-19: O QUE SABEMOS ATÉ AGORA?. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, p. S688, 2022.

LIU, Jing et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. **EBioMedicine**, v. 55, p. 102763, 2020.

MASTROENI, Marco Fábio. TENDÊNCIA DE ACIDENTES. **Revista Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento-Edição nº**, v. 33, p. 101, 2004.

MATOS, Ana Rita Fernandes. Abordagem Diagnóstica da Embolia Pulmonar: Possível Variação da sua Apresentação Clínica com a Idade. 2014. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior (Portugal).

NETO, da Silva I. F. et al. Alvos Moleculares dos Fármacos no Tratamento da COVID-19. **Cadernos de Prospecção**, v. 13, n. 5, p. 1251–1271, 2020.

NETTO, Raimundo Gonçalves Ferreira; CORRÊA, José Wilson do Nascimento. Epidemiologia do surto de doença por coronavírus (COVID-19). **Desafios-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 7, n. Especial-3, p. 18-25, 2020.

NICOL, Thomas et al. Avaliação dos testes sorológicos SARS-CoV-2 para o diagnóstico do COVID-19 através da avaliação de três imunoenaios: Dois imunoenaios automatizados (Euroimmun e Abbott) e um imunoenensaio de fluxo lateral rápido (NG Biotech). **Journal of Clinical Virology**, v. 129, p. 104511, 2020.

OLIVEIRA, Thalita Leite et al. MENSURAÇÃO DO DÍMERO DE SUA INFLUÊNCIA EM PACIENTES COM COVID-19. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, p. 1286-1289, 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE (Brasil). COVID-19. *In*: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE (Brasil). **Doença cardiovascular COVID-19**. [EUA]: World Health Organization, 2020. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: 10 de jun. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE (Brasil). COVID-19: Dexametasona. *In*: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE (Brasil). **Doença coronavírus (COVID-19): Dexametasona**. [EUA]: World Health Organization, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-dexamethasone>>. Acesso em: 10 de jun. 2022.

ORSINI, Marco Antônio et al. Coagulação intravascular disseminada e covid-19: mecanismos fisiopatológicos. **Revista de Saúde**, v. 11, n. 1, p. 87-90, 2020.

PAVÃO, Ana Luiza et al. Nota Técnica. Considerações sobre o diagnóstico laboratorial da Covid-19 no Brasil. 2020.

SANTOS, Adriano Palhari Dos; JUNIOR, Gerson Zanusso. Controle de qualidade em laboratórios clínicos. **Uningá Journal**, v. 45, n. 1, 2015.

SBPC/ML. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. Disponível em: < <http://www.sbpc.org.br/noticias-e-comunicacao/artigo-analisa-importancia-dos-exames-laboratoriais/> >. Acesso em: 07 de abril de 2022.

SILVA, J. C. EVOLUÇÃO DE TESTES DE DÍMERO-D CORRELACIONADOS AOS PICOS DA PANDEMIA DO COVID-19. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, p. S551, 2022.

Tan, L. et al. A linfetonça prevê a gravidade da doença do COVID-19: **um estudo descritivo e preditivo**. Sinal Transduto. Target Ther. 5, 33 (2020).

TAHAMTAN, Alireza; ARDEBILI, Abdollah. RT-PCR em tempo real na detecção de COVID-19: problemas que afetam os resultados. **Revisão pericial de diagnósticos moleculares**, v. 20, n. 5, p. 453-454, 2020.

THACHIL, Jecko; CUSHMAN, Mary; SRIVASTAVA, Alok. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. **Research and practice in thrombosis and haemostasis**, v. 4, n. 5, p. 731-736, 2020.

THEVARAJAN, Irani et al. Amplitude das respostas imunes concomitantes antes da recuperação do paciente: um relato de caso de COVID-19 não grave. **Medicina da natureza**, v. 26, n. 4, p. 453-455, 2020.

XAVIER, Analucia R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, 2020.

YANG, Li et al. COVID-19: imunopacogênese e imunoterapêutica. **Transdução de sinal e terapia direcionada**, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2020.

ZHOU, Peng et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

ZU, Zi Yue et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): uma perspectiva da China. **Radiologia**, v. 296, n. 2, p. E15-E25, 2020.