

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
RESIDÊNCIA MÉDICA EM MEDICINA DE EMERGÊNCIA
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Alexandra Pimentel Machado

**VALOR PREDITIVO DOS D-DÍMEROS PARA ÓBITO INTRA-HOSPITALAR E 6
MESES APÓS A ALTA, EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO COVID-19 E QUE
SEJAM PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA, DIABETE
MELITO E/OU CARDIOPATIA ISQUÊMICA**

Porto Alegre

2022

Alexandra Pimentel Machado

VALOR PREDITIVO DOS D-DÍMEROS PARA ÓBITO INTRA-HOSPITALAR E 6 MESES APÓS A ALTA, EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO COVID-19 E QUE SEJAM PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA, DIABETE MELITO E/OU CARDIOPATIA ISQUÊMICA

Trabalho de conclusão da Residência Médica em Medicina de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientador(a): Paulo Vicente Sparano Camargo

Médico Emergencista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Hospital de Pronto-Socorro de Porto Alegre.

Especialista em Cardiologia e Clínica Médica, com Área de Atuação em Urgência

Mestre em Cardiologia HCPA/UFRGS

MBA Gestão em Saúde

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Machado, Alexandra Pimentel
VALOR PREDITIVO DOS D-DÍMEROS PARA ÓBITO
INTRA-HOSPITALAR E 6 MESES APÓS A ALTA, EM PACIENTES
COM INFECÇÃO PELO COVID-19 E QUE SEJAM PORTADORES DE
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA, DIABETE MELITO E/OU
CARDIOPATIA ISQUÊMICA / Alexandra Pimentel Machado. --
2022.
28 f.
Orientador: Paulo Vicente Sparano Camargo.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência médica em
Medicina de Emergência, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Coronavírus. 2. D-dímeros. 3. valor prognóstico
de D-dímeros para óbito. I. Camargo, Paulo Vicente
Sparano, orient. II. Título.

Alexandra Pimentel Machado

VALOR PREDITIVO DOS D-DÍMEROS PARA ÓBITO INTRA-HOSPITALAR E 6 MESES APÓS A ALTA, EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO COVID-19 E QUE SEJAM PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA, DIABETE MELITO E/OU CARDIOPATIA ISQUÊMICA

Trabalho de conclusão da Residência em Medicina de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do professor - instituição

Nome do professor - instituição

Nome do professor - instituição (orientador)

RESUMO

Introdução: O novo coronavírus é responsável pela pandemia mundial de pneumonia, de diferentes graus de gravidade, e com elevada mortalidade.

Justificativa: no contexto de estado hipercoagulável causado pelo COVID-19, faz-se importante diferenciar pacientes com maior potencial de evoluir para óbito, e possivelmente o exame de D-dímero poderia apresentar valor prognóstico sobre a mortalidade.

Objetivo: Avaliação do valor dos D-dímeros para prognóstico de óbito intra-hospitalar e após a alta em um período de 6 meses, em pacientes com diagnósticos de SARS-CoV2 e concomitantemente de diabetes, hipertensão e/ou cardiopatia isquêmica.

Materiais e métodos: estudo de coorte retrospectivo realizado em centro único, selecionados pacientes com diagnóstico de cardiopatia isquêmica (CI) e/ou diabetes mellitus (DM) e/ou hipertensão arterial sistêmica (HAS), totalizando 260 pacientes. Analisada a relação entre o valor de D-dímeros com a mortalidade, ocorrida durante a internação e após 6 meses da alta.

Resultados: 94 pacientes foram a óbito durante a internação (36%), e dos 166 pacientes que tiveram alta, 13 (9%) faleceram após, num total de 41% de óbitos. Na análise do ponto de corte do D-Dímero para preditor independente de óbito, após ajuste para fatores confundidores, valor maior que 1,32 permaneceu um fator de risco independente.

Conclusão: O valor de ponto de corte de 1,32 do D-dímero em paciente infectado com o novo coronavírus indica relação com aumento de mortalidade.

Palavras-chave: Coronavírus, COVID-19, D-dímero, mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: The new coronavirus is responsible for the worldwide pandemic of pneumonia, of different degrees of severity, and with high mortality.

Justification: in the context of the hypercoagulable state caused by COVID-19, it is important to differentiate patients with a greater potential to progress to death, and possibly the D-dimer test could have a prognostic value on mortality.

Objective: Evaluation of the value of D-dimers for the prognosis of in-hospital death and after discharge over a period of 6 months, in patients diagnosed with SARS-CoV2 and concomitantly with diabetes, hypertension and/or ischemic heart disease.

Materials and methods: a retrospective cohort study carried out in a single center, selected patients with a diagnosis of ischemic heart disease (IC) and/or diabetes mellitus (DM) and/or systemic arterial hypertension (SAH), totaling 260 patients. The relationship between the value of D-dimers and mortality, which occurred during hospitalization and 6 months after discharge, was analyzed.

Results: 94 patients died during hospitalization (36%), and of the 166 patients who were discharged, 13 (9%) died later, in a total of 41% of deaths. In the analysis of the D-Dimer cutoff point for an independent predictor of death, after adjusting for confounding factors, a value greater than 1.32 remained an independent risk factor.

Conclusion: The cutoff value of 1.32 of the D-dimer in a patient infected with the new coronavirus indicates a relationship with increased mortality.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, D-dimer, mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Curva ROC para determinar o melhor ponto de corte de D-Dímeros para óbito na internação	16
Figura 2 – Curva ROC para determinar o melhor ponto de corte de D-Dímeros para óbito no geral	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da amostra	11
Tabela 2 – Patologias e medicações prévias	12
Tabela 3 – Exames bioquímicos	13
Tabela 4 – Dados de angiotomografia, tomografia e cateterismo	14
Tabela 5 – Associação com óbito na internação	14
Tabela 6 – Associação com óbito após alta hospitalar	17
Tabela 7 – Associação com óbito em geral	18
Tabela 8 - Análise de predição do D-dímeros como preditor independente de óbito	21
Tabela 9 – Associação entre D-Dímeros e IAM	21

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 JUSTIFICATIVA	8
1.2 OBJETIVOS	9
1.2.1 Objetivo geral	9
1.2.2 Objetivos específicos	9
2. MATERIAIS E MÉTODOS	9
3. RESULTADOS	10
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
5. DISCUSSÃO	22
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	24
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

Um novo coronavírus foi identificado como causa de uma série de casos de pneumonia em Wuhan, na China, no final de 2019. Com rapidez, o novo vírus espalhou-se e hoje é responsável por mais de 4 milhões mortes no mundo em menos de 2 anos de evolução¹. Em fevereiro de 2020, a doença causada pelo novo SARS-CoV 2 foi classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como COVID-19, sigla de inglês *coronavirus disease* descoberto no ano de 2019, que envolve um espectro grande de sinais e sintomas, desde casos assintomáticos, passando por sintomas de via aérea superior até casos de síndrome respiratória aguda grave. Sabe-se que em pacientes acometidos pela doença há um estado pró-inflamatório sistêmico, que se correlaciona com achados laboratoriais e de imagem. Além do acometimento pulmonar clássico da doença, muitos pacientes apresentam complicações neurológicas, renais, cardíacas e até mesmo hematológicas. Tais fatores colaboram para que a mortalidade da doença em casos críticos seja alta, em torno de 49%².

1.1 JUSTIFICATIVA

Dada a severidade dos casos com envolvimento multissistêmico, mostra-se necessário entender a fisiopatologia nas anormalidades de coagulação predominantes em pacientes com COVID-19, que sugerem um estado hipercoagulável³ e são consistentes com um risco aumentado de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, tromboembolismo pulmonar (TEP)⁴ e trombose venosa profunda (TVP), além de outros. Vários estudos de autópsia⁵ enfatizaram também as contribuições da hipercoagulabilidade e inflamação associada em pacientes que morreram de COVID-19. Diversos estudos também associam a elevação de D-dímeros em pacientes que apresentaram eventos tromboembólicos durante a infecção pelo novo coronavírus⁶⁻¹¹.

Considerando a mortalidade significativa que esta nova doença tem ocasionado em todo o mundo, faz-se importante diferenciar pacientes com maior potencial de evoluir para óbito, tanto durante a internação, quanto após a alta hospitalar. E sabendo-se que o D-dímero é um dos produtos da degradação da fibrina, que é uma proteína que está envolvida com a formação do coágulo, servindo dessa forma para indicar aumento de atividade pró-trombótica,

possivelmente poderia apresentar valor prognóstico sobre a mortalidade, o que seria de grande valia para destacar pacientes com piores prognósticos.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Avaliação do valor dos D-dímeros para prognóstico de óbito intra-hospitalar e após a alta em um período de 6 meses, em pacientes com diagnósticos de SARS-CoV2 e concomitantemente de diabetes, hipertensão e/ou cardiopatia isquêmica.

1.2.2 Objetivos específicos

- Relacionar o valor dos D-dímeros com óbito durante internação
- Relacionar o valor dos D-dímeros com óbito após a alta
- Associação das patologias prévias com óbito
- Associação das medicações prévias com óbito
- Relacionar o valor dos D-dímeros com infarto do miocárdio

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, realizado em um centro único. Dos pacientes inicialmente coletados no projeto fonte (500 pacientes diagnosticados com coronavírus no período de março a agosto de 2020 e que necessitaram de internação), eleitos consecutivamente. Destes, foram selecionados apenas os pacientes com diagnóstico de cardiopatia isquêmica (CI) e/ou diabetes mellitus (DM) e/ou hipertensão arterial sistêmica (HAS), totalizando 260 pacientes. Foram excluídos os pacientes com menos de 18 anos, e que não tenham pelo menos uma destas patologias (CI/DM/HAS) e os que tiverem dados inconsistentes.

Desses selecionados, foram analisados desfechos cardiovasculares e de mortalidade durante a internação e após a alta hospitalar. Principalmente a relação entre o valor de D-dímeros com a mortalidade, tanto em pacientes que faleceram durante a internação, quanto nos que foram a óbito após 6 meses da alta.

Realizada a coleta de dados dos prontuários, e coleta de dados através de contato telefônico dos pacientes restantes.

3. RESULTADOS

A amostra do estudo é equilibrada entre os sexos, a idade média é 63 anos, patologias prévias mais frequentes são DM (82%), HAS (77%), CI (27%), e insuficiência cardíaca (10%). Medicamentos de uso prévio mais frequentes são: IECA (47%), hipoglicemiante (40%), estatina (37%) e betabloqueador (28%). (tabelas 1 e 2)

Dos exames realizados durante a internação, o D-dímero médio ficou em 3,08; com a maioria dos valores entre 0,61 e 2,76. Diagnóstico de TEP em 16 pacientes (6%). Acometimento pulmonar grave pelo COVID-19 em 20% dos pacientes. Ocorreram 12 infartos durante a internação, e 2 após alta. Cateterismo cardíaco a grande maioria (96%) não realizou, e naqueles que realizaram durante a internação, foram feitas 2 angioplastias no total. Nos pacientes que infartaram, o valor de D-dímeros é mais elevado que nos não infartados, porém sem diferença estatisticamente significativa. (tabelas 3, 4 e 9)

Dos 260 pacientes internados por COVID-19 analisados na totalidade desse estudo, 94 foram a óbito durante a internação (36%), e dos 166 pacientes que tiveram alta, 13 (9%) faleceram após, num total de 41% de óbitos do N total. (tabelas 5 e 6)

Nos óbitos durante a internação, apresentam idade estatisticamente significativa mais alta. Patologias mais frequentes HAS e cardiopatia isquêmica, porém sem diferença estatística. D-dímeros com mediana de 1,77 nos óbitos versus 0,94 nos sobreviventes, tal diferença estatisticamente significativa. Estabelecido o ponto de corte do D-dímero pela curva ROC de 1,32 para óbito na internação. (tabela 5 e figura 1)

Nos óbitos que ocorreram após a alta, as patologias mais frequentes são DPOC, insuficiência cardíaca e neoplasia, sem diferença significativa, e maior uso de anticoagulante. D-dímero com mediana de 1,21 nos óbitos versus 1,02 nos sobreviventes, diferença não significativa. (tabela 6)

Os óbitos totais apresentam idade significativamente mais alta. Patologias mais frequentes são CI, insuficiência cardíaca e neoplasia, sem diferença estatística. D-dímeros com mediana de 1,75 nos óbitos versus 0,90 nos sobreviventes, diferença estatisticamente significativa, com ponto de corte estabelecido também em 1,32 pela curva ROC para óbitos totais. (tabela 7 e figura 2)

Na análise do ponto de corte do D-Dímero para preditor independente de óbito, após ajuste para fatores confundidores, valor maior que 1,32 permaneceu um fator de risco independente. (tabela 8)

Tabela 1 - Caracterização da amostra

Variáveis	n=260
Sexo – n(%)	
Feminino	117 (45,0)
Masculino	143 (55,0)
Idade (anos) – média ± DP [min – max]	63,5 ± 11,8 [29 – 92]
Óbito na internação – n(%)	94 (36,2)
Óbito após alta (n=138)– n(%)	13 (9,4)
Óbito – n(%)	107 (41,2)
IAM na internação – n(%)	
IAMCSST	4 (1,5)
IAMSSST	8 (3,1)
Não	248 (95,4)
IAM após alta (n=131) – n(%)	
IAMCSST	0 (0,0)

IAMSSST	2 (1,5)
Não	129 (98,5)
Função renal – n(%)	
Normal (DCE > 60)	166 (64,1)
IRC (31-60 de DCE)	50 (19,3)
DCE < 30	33 (12,7)
Em diálise	10 (3,9)
Neoplasia – n(%)	
Sem Neoplasia	234 (90,0)
Neoplasia Pulmonar	4 (1,5)
Neoplasia Hematológica	2 (0,8)
Outras Neoplasias	20 (7,7)

Tabela 2 – Patologias e medicações prévias

Variáveis	n=260
Patologias prévias – n(%)	
HAS	202 (77,7)
DM	215 (82,7)
Card Isquêmica	72 (27,7)
Dislip.	19 (7,3)
ACFA / Flutter	1 (0,4)
DPOC	18 (6,9)
ICC	28 (10,8)
Neoplasia	21 (8,1)
DRC	18 (6,9)
Outros	36 (13,8)

Hepatites	3 (1,2)
Cirrose	4 (1,5)
Asma	24 (9,2)
Reumatol	3 (1,2)
SAHOS	2 (0,8)
AVC Isquemico	1 (0,4)
Medicamentos prévios – n(%)	
Sem Medic	7 (2,7)
IECA/BRA	123 (47,3)
Bloq Calcio	41 (15,8)
B-Bloq.	73 (28,1)
Estatina	98 (37,7)
anticoagulante	23 (8,8)
Antiplaquetário	64 (24,6)
Insulina	58 (22,3)
Hipoglicemiante	106 (40,8)
Corticóide	13 (5,0)
Imunossup.	10 (3,8)
Desconhecido	56 (21,5)
QT	1 (0,4)
Broncodilatador	7 (2,7)
Outros	88 (33,8)

Tabela 3 – Exames bioquímicos

Exames	Média	Desvio Padrão	Mediana	Percentis 25-75
TP atividade	78,7	18,2	81,0	71 – 91,3
D-Dímeros	3,08	4,86	1,24	0,61 – 2,76

Tabela 4 – Dados de angiotomografia , tomografia e cateterismo

Exames	n	%
Angiotomografia para TEP		
Não realizada	200	76,9
Positivo para TEP	16	6,2
Negativo para TEP	44	16,9
Tomografia de Torax		
Normal, ou não relac COVID	5	1,9
Lesão Vidro Fosco - Leve	14	5,4
Lesão Vidro Fosco - Mod	31	11,9
Lesão Vidro Fosco - Grave	53	20,4
Não Realizado	157	60,4
Cateterismo cardíaco		
Normal	5	1,9
Lesão de mais de 70%	1	0,4
Sem Cateterismo	252	96,9
Angioplastia	2	0,8

Tabela 5 – Associação com óbito na internação

Variáveis	Óbito na internação		p
	Sim (n=94)	Não (n=166)	
Sexo – n(%)			0,959
Feminino	43 (45,7)	74 (44,6)	
Masculino	51 (54,3)	92 (55,4)	
Idade (anos) – média ± DP	67,7 ± 10,3	61,0 ± 11,9	<0,001
Patologias – n(%)			
HAS	78 (83,0)	124 (74,7)	0,166
DM	75 (79,8)	140 (84,3)	0,447
Card Isquêmica	33 (35,1)	39 (23,5)	0,062

Dislip.	8 (8,5)	11 (6,6)	0,754
ACFA / Flutter	0 (0,0)	1 (0,6)	1,000
DPOC	7 (7,4)	11 (6,6)	1,000
ICC	12 (12,8)	16 (9,6)	0,566
Neoplasia	10 (10,6)	11 (6,6)	0,366
DRC	6 (6,4)	12 (7,2)	0,997
Outros	12 (12,8)	24 (14,5)	0,847
Hepatites	2 (2,1)	1 (0,6)	0,297
Cirroze	2 (2,1)	2 (1,2)	0,622
Asma	8 (8,5)	16 (9,6)	0,937
Reumatol	0 (0,0)	3 (1,8)	0,555
SAHOS	1 (1,1)	1 (0,6)	1,000
AVC Isquemico	1 (1,1)	0 (0,0)	0,362
Medicamentos prévios – n(%)			
Sem Medic	1 (1,1)	6 (3,6)	0,427
IECA/BRA	40 (42,6)	83 (50,0)	0,305
Bloq Calcio	13 (13,8)	28 (16,9)	0,639
B-Bloq.	22 (23,4)	51 (30,7)	0,264
Estatina	35 (37,2)	63 (38,0)	1,000
Anticoagulante	8 (8,5)	15 (9,0)	1,000
Antiplaquetário	23 (24,5)	41 (24,7)	1,000
Insulina	16 (17,0)	42 (25,3)	0,166
Hipoglicemiante	31 (33,3)	75 (45,2)	0,084
Corticóide	3 (3,2)	10 (6,0)	0,387
Imunossup.	2 (2,1)	8 (4,8)	0,337
Desconhecido	31 (33,0)	25 (15,1)	0,001
QT	0 (0,0)	1 (0,6)	1,000

Broncodilatador	2 (2,1)	5 (3,0)	1,000
Outros	26 (27,7)	62 (37,3)	0,147
IAM internação/pós alta	5 (5,3)	9 (5,4)	1,000
D-Dímeros – mediana (P25-P75)	1,77 (0,97 – 4,06)	0,94 (0,50 – 2,19)	<0,001

Os pacientes que foram a óbito eram significativamente mais velhos, maior proporção de medicamentos prévios desconhecidos e maiores níveis de D-dímeros (Tabela 5).

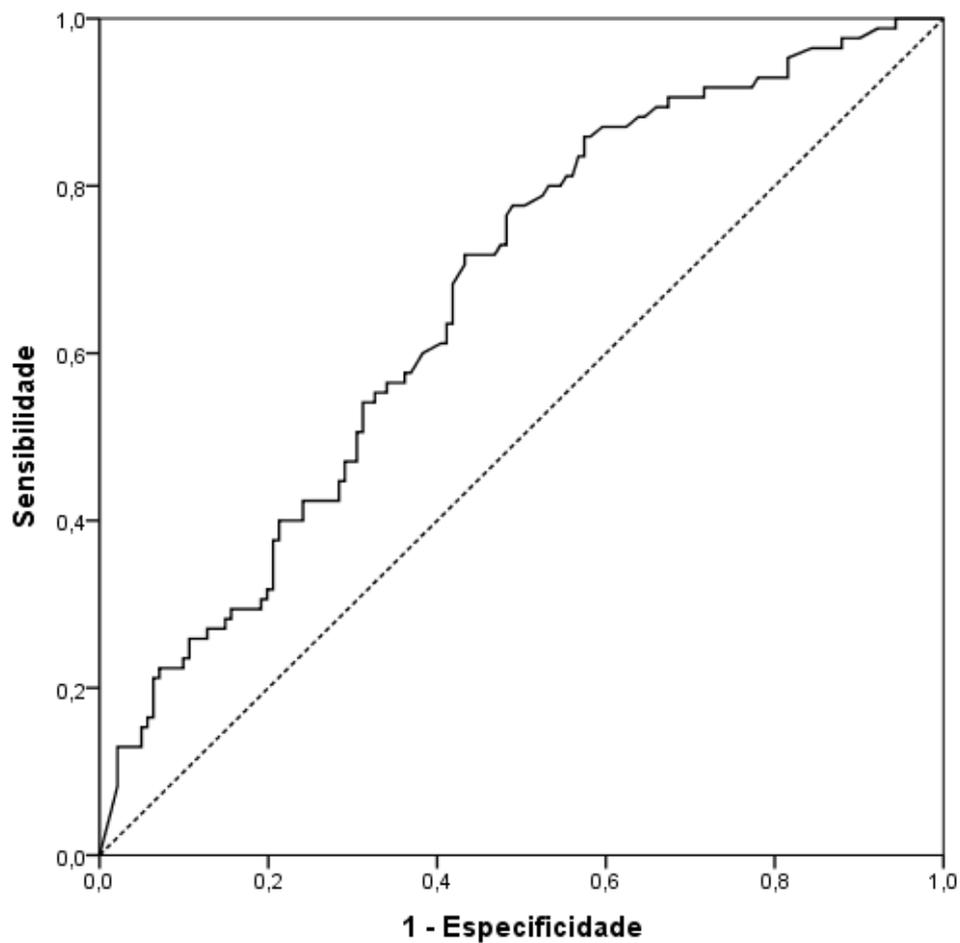


Figura 1 – Curva ROC para determinar o melhor ponto de corte de D-Dímeros para óbito na internação

A área sob a curva ROC foi de 0,67 (IC 95%: 0,60-0,74), com o ponto de corte que equilibra sensibilidade e especificidade estimado em 1,32 (sensibilidade de 61,2% e especificidade de 59,6%, valor preditivo positivo de 47,7% e negativo de 71,8%).

Tabela 6 – Associação com óbito após alta hospitalar

Variáveis	Óbito após alta hospitalar		p
	Sim (n=13)	Não (n=125)	
Sexo – n(%)			1,000
Feminino	6 (46,2)	57 (45,6)	
Masculino	7 (53,8)	68 (54,4)	
Idade (anos) – média ± DP	68,6 ± 9,3	60,0 ± 12,0	0,013
Patologias – n(%)			
HAS	11 (84,6)	94 (75,2)	0,733
DM	10 (76,9)	104 (83,2)	0,699
Card Isquêmica	5 (38,5)	31 (24,8)	0,323
Dislip.	1 (7,7)	9 (7,2)	1,000
ACFA / Flutter	1 (7,7)	0 (0,0)	0,094
DPOC	3 (23,1)	7 (5,6)	0,054
ICC	3 (23,1)	12 (9,6)	0,152
Neoplasia	2 (15,4)	9 (7,2)	0,277
DRC	1 (7,7)	9 (7,2)	1,000
Outros	1 (7,7)	20 (16,0)	0,691
Hepatites	0 (0,0)	1 (0,8)	1,000
Cirrose	0 (0,0)	1 (0,8)	1,000
Asma	1 (7,7)	12 (9,6)	1,000
Reumatol	0 (0,0)	2 (1,6)	1,000
SAHOS	0 (0,0)	1 (0,8)	1,000
Medicamentos prévios – n(%)			
Sem Medic	0 (0,0)	3 (2,4)	1,000
IECA/BRA	8 (61,5)	64 (51,2)	0,676
Bloq Calcio	2 (15,4)	24 (19,2)	1,000

B-Bloq.	5 (38,5)	41 (32,8)	0,760
Estatina	5 (38,5)	52 (41,6)	1,000
Anticoagulante	4 (30,8)	10 (8,0)	0,028
Antiplaquetário	5 (38,5)	31 (24,8)	0,323
Insulina	1 (7,7)	37 (29,6)	0,113
Hipoglicemiante	6 (46,2)	53 (42,4)	1,000
Corticóide	0 (0,0)	9 (7,2)	1,000
Imunossup.	0 (0,0)	8 (6,4)	1,000
Desconhecido	1 (7,7)	18 (14,4)	1,000
QT	0 (0,0)	1 (0,8)	1,000
Broncodilatador	1 (7,7)	3 (2,4)	0,330
Outros	6 (46,2)	53 (42,4)	1,000
IAM internação/pós alta	0 (0,0)	9 (7,2)	1,000
	1,21 (0,44 – 3,03)	1,02 (0,52 – 2,31)	0,951
D-Dímeros – mediana (P25-P75)			

Os pacientes que foram a óbito após a alta eram significativamente mais velhos e maior uso de anticoagulante prévio (Tabela 6).

Tabela 7 – Associação com óbito em geral

Variáveis	Óbito		p
	Sim (n=107)	Não (n=153)	
Sexo – n(%)			0,929
Feminino	49 (45,8)	68 (44,4)	
Masculino	58 (54,2)	85 (55,6)	
Idade (anos) – média ± DP	67,8 ± 10,1	60,4 ± 11,9	<0,001
Patologias – n(%)			
HAS	89 (83,2)	113 (73,9)	0,104

DM	85 (79,4)	130 (85,0)	0,321
Card Isquêmica	38 (35,5)	34 (22,2)	0,027
Dislip.	9 (8,4)	10 (6,5)	0,742
ACFA / Flutter	1 (0,9)	0 (0,0)	0,412
DPOC	10 (9,3)	8 (5,2)	0,299
ICC	15 (14,0)	13 (8,5)	0,226
Neoplasia	12 (11,2)	9 (5,9)	0,186
DRC	7 (6,5)	11 (7,2)	1,000
Outros	13 (12,1)	23 (15,0)	0,631
Hepatites	2 (1,9)	1 (0,7)	0,570
Cirrose	2 (1,9)	2 (1,3)	1,000
Asma	9 (8,4)	15 (9,8)	0,870
Reumatol	0 (0,0)	3 (2,0)	0,271
SAHOS	1 (0,9)	1 (0,7)	1,000
AVC Isquemico	1 (0,9)	0 (0,0)	0,412
Medicamentos prévios – n(%)			
Sem Medic	1 (0,9)	6 (3,9)	0,245
IECA/BRA	48 (44,9)	75 (49,0)	0,593
Bloq Calcio	15 (14,0)	26 (17,0)	0,635
B-Bloq.	27 (25,2)	46 (30,1)	0,476
Estatina	40 (37,4)	58 (37,9)	1,000
Anticoagulante	12 (11,2)	11 (7,2)	0,367
Antiplaquetário	28 (26,2)	36 (23,5)	0,734
Insulina	17 (15,9)	41 (26,8)	0,054
Hipoglicemiante	37 (34,9)	69 (45,1)	0,131
Corticóide	3 (2,8)	10 (6,5)	0,285
Imunossup.	2 (1,9)	8 (5,2)	0,205

Desconhecido	32 (29,9)	24 (15,7)	0,010
QT	0 (0,0)	1 (0,7)	1,000
Broncodilatador	3 (2,8)	4 (2,6)	1,000
Outros	32 (29,9)	56 (36,6)	0,322
IAM internação/pós alta	5 (4,7)	9 (5,9)	0,884
D-Dímeros – mediana (P25-P75)	1,75 (0,95 – 3,80)	0,90 (0,50 – 2,17)	<0,001

Os pacientes que foram a óbito em geral eram significativamente mais velhos, maior proporção de cardiopatia isquêmica, medicamento prévio desconhecido e maior nível de D-Dímeros (Tabela 7).

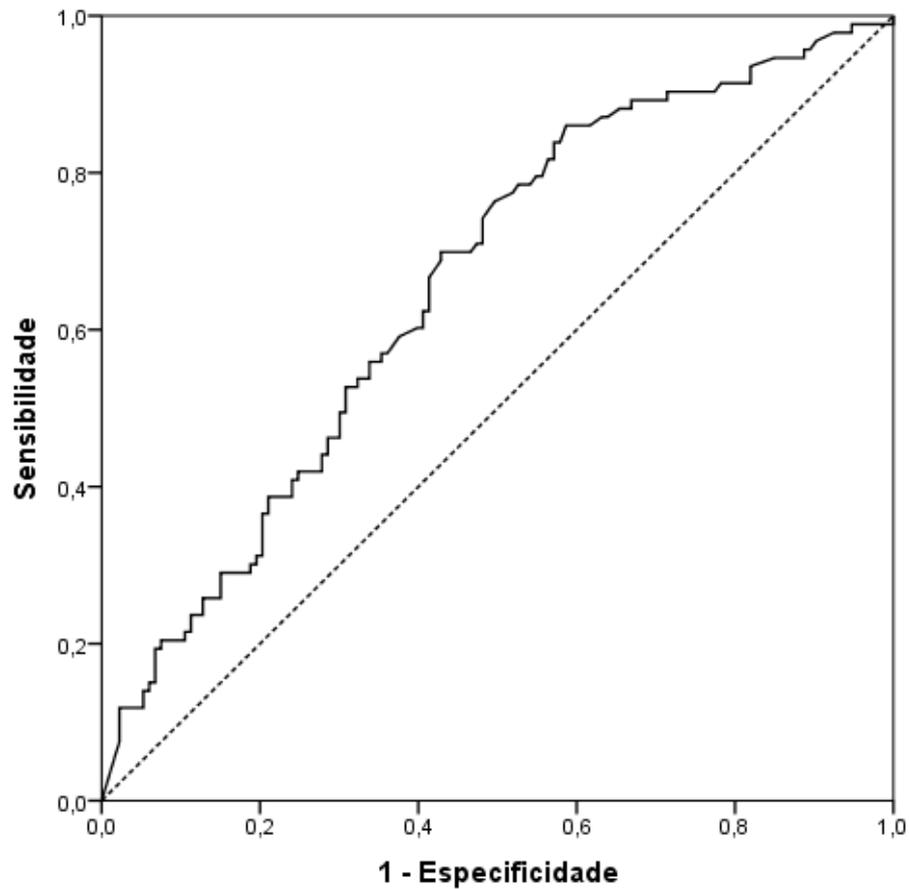


Figura 2 – Curva ROC para determinar o melhor ponto de corte de D-Dímeros para óbito no geral

A área sob a curva ROC foi de 0,66 (IC 95%: 0,59-0,73), com o ponto de corte que equilibra sensibilidade e especificidade estimado em 1,32 (sensibilidade de 60,2% e especificidade de 60,2%, valor preditivo positivo de 51,4% e negativo de 68,4%).

Tabela 8 – Análise de predição do D-Dímeros como preditor independente de óbito

Desfechos	D-Dímeros > 1,32	
	RR (IC 95%)	p
Óbito na internação	1,48 (1,04 a 2,09)*	0,029
Óbito após alta	1,03 (0,24 a 4,48)**	0,974
Óbito em geral	1,46 (1,06 a 2,02)***	0,020

* ajustado para idade, patologias prévias (hipertensão e cardiopatia isquêmica) e medicações prévias (insulina, hipoglicemiante, desconhecido e outros); ** ajustado para idade, patologias prévias (ACFA/Flutter, DPOC e ICC) e medicações prévias (anticoagulante e insulina); *** ajustado para idade, patologias prévias (hipertensão, cardiopatia isquêmica e neoplasias) e medicações prévias (insulina, hipoglicemiante e desconhecido);

D-Dímeros >1,32 permaneceu um fator de risco independentemente associado ao óbito na internação e ao óbito em geral, após o ajuste por possíveis fatores confundidores (Tabela 8).

Tabela 9 – Associação entre D-Dímeros e IAM

IAM	D-Dímeros		D-Dímeros > 1,32	
	Mediana (P25 – P75)	p	n (%)	p
Internação		0,368		0,672
Sim (n=12)	1,49 (0,98 – 3,38)		7 (58,3)	
Não (n=214)	1,21 (0,61 – 2,75)		102 (47,7)	
Após alta		0,579		0,411
Sim (n=1)	2,00 (2,00 – 2,00)		1 (100)	

Não (n=106)	0,95 (0,52 – 2,24)	43 (40,6)	
Geral		0,302	0,482
Sim (n=13)	1,65 (1,06 – 3,24)	8 (61,5)	
Não (n=213)	1,21 (0,61 – 2,75)	101 (47,4)	

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para comparar médias, o teste t-student para amostras independentes foi utilizado. Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi aplicado.

Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, o teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram utilizados.

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para determinar o melhor ponto de corte para o D-Dímeros conforme óbito.

O modelo de Regressão de Poisson foi utilizado para controle de fatores confundidores. Entraram no modelo multivariado as variáveis que apresentaram um valor $p < 0,20$ na análise bivariada.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

5. DISCUSSÃO

As principais características gerais da população desse estudo, que são idade média de 63 anos, com diabetes, hipertensão e cardiopatia, além de outras comorbidades menos frequentes, sugerem que tais características realmente atuam como fatores de risco para infecção por COVID-19, o que está em consonância com outros estudos, que expressaram que as características com maior perigo para o COVID-19¹⁵ são adultos com mais de 60 anos de idade que têm doenças persistentes, por exemplo, hipertensão dos vasos sanguíneos, crescimento maligno, diabetes mellitus, doença cardiovascular, infecção pulmonar constante, infecção renal e imunossuprimidos. O estudo¹³ na cidade de Chen, na China, está alinhado com o estudo¹¹, pois mostrou que pessoas contaminadas com COVID-19 apresentavam

comorbidades como hipertensão, diabetes e doenças cardiocerebrovasculares. Nesta revisão, 40% dos pacientes tinham doença cardio-cerebrovascular e 20% tinham diabetes.

Observamos a ocorrência de 14 infartos do miocárdio nesse estudo, consequência essa já prevista em pacientes com COVID-19, por já ter sido observada em outros trabalhos. A ocorrência de lesão miocárdica⁸ é muito maior em pacientes fundamentalmente doentes, aproximadamente várias vezes maior do que em pacientes hígidos. Além disso, a revisão mostrou que pacientes com COVID-19 relacionados com angina instável têm colapso cardiovascular, pneumonia extrema, levando à falência múltipla de órgãos. De acordo com as informações do programa clínico e do centro de pesquisa da doença, pode-se muito bem teorizar que a contaminação por Covid pode influenciar o quadro cardiovascular através de vários sistemas. A revisão expressou que o COVID-19¹⁴ causa sequelas concebíveis no tecido miocárdico. A hipoxemia provocada pela pneumonia provoca alterações no comércio de gases, e o desânimo do quadro respiratório pode ser uma justificativa significativa para a doença coronariana. A hipoxemia, que diminui completamente o fornecimento de energia pela digestão celular, leva à lesão do cardiomiócito e à apoptose. Essas sequelas cardiovasculares acabam influenciando diretamente na qualidade de vida desses pacientes pós-COVID-19. O concentrado de Ambos^{11,12} afirmou a presença de lesão miocárdica, evidenciada pela elevação dos níveis de Troponina-T, provocando aumento da mortalidade nestes pacientes em contraste com os demais, com mortalidade de 69,44%, com menor oportunidade de resistência. Além disso, os pacientes com doença coronariana apresentaram diferentes níveis de hipoxemia e necessitaram de tratamento com oxigênio. Eles afirmaram¹³ em sua revisão que pacientes com comorbidades frequentemente adquirem doença coronariana quando acometidos pelo COVID-19. As arritmias cardiovasculares comprometem as células miocárdicas, causando agravamento fundamental, levando ao desenvolvimento de placas coronarianas, provocando hipóxia e tecido morto miocárdico surpreendentemente intenso.

O valor médio de D-dímeros nesse estudo é um valor elevado, o que está em concordância com demais estudos, que revelaram⁵ que a contaminação pode causar uma irregularidade do processo antitrombótico, propiciando fenômenos de trombose, e gerando lesão cardíaca desta forma devido à diminuição da corrente sanguínea coronária, diminuição do suprimento de oxigênio, arranjo das placas coronárias e microtrombogênese.

A importância de pacientes cardiopatas⁷ manterem um nível específico de reclusão em casa, abster-se de visitar regularmente os locais de aglomeração, manter uma alimentação saudável, manter a prática de exercícios regularmente, manter continuamente a distância de 1 metro de outra pessoa, permanecer longe de abraços, beijos e apertos de mão. Os guardiões devem estar focados, mantendo-se afastados do contato com indivíduos com manifestações de gripe, tanto quanto se possa razoavelmente esperar, e as mãos devem ser lavadas muito bem, cobrindo nariz, boca e braços enquanto tosse e espirram. O coronavírus em um paciente cardíaco pode ter um desenvolvimento extremamente rápido e uma gravidade excepcionalmente alta. Além disso, é prescrito para aumentar a necessidade de manter o registro de inoculação desses pacientes com doença coronariana com visão de futuro. Na revisão atual, foram notadas as diferentes complexidades que um indivíduo com doença coronariana pode promover ao contrair COVID19.

Limitações do estudo: Temos as limitações no detalhamento dos dados decorrente de estudo retrospectivo, ficando dependente do registro prévio em prontuário. O número de diagnósticos de infarto do miocárdio foi pequeno, impossibilitando maiores análises desse desfecho, os quais poderiam ter significância estatística com maior N. Na análise do valor de D-dímero nos óbitos após a alta, poderia ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa caso o N fosse maior. Dos pacientes que receberam alta, cujos dados foram coletados via telefonema, com 28 deles não foi conseguido contato via telefone, perdendo-se esses dados.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O valor de ponto de corte de 1,32 do D-dímero em paciente infectado com o novo coronavírus indica relação com aumento de mortalidade, quando valores mais elevados que esse ponto, nos casos de óbito durante a internação por COVID-19, e nos óbitos gerais (incluindo na internação e após 6 meses da alta); e esse ponto de corte demonstrou-se um fator de risco independente para óbito, não sendo afetado por fatores confundidores.

Associado a todos os tipos de óbito estão a idade mais elevada, e as comorbidades prévias HAS, DM e cardiopatia, indicando também fatores de risco para mortalidade.

Nos casos que apresentaram infarto do miocárdio, o valor de D-dímero era mais elevado que nos não infartados, porém sem ponto de corte estabelecido. A Covid faz prejudicar o quadro cardiovascular causando agravamento de lesão venosa e aumento de trombos. É fundamental destacar que a infecção pelo COVID-19 gera danos ao coração, tanto de natureza trombótica quanto inflamatória. O Exame de D-dímeros pode servir como auxiliar na previsão/ estimativa tanto de gravidade das complicações trombóticas do COVID, como infarto do miocárdio, tromboembolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico, trombose venosa periférica, como para probabilidade de mortalidade.

Embora os instrumentos de avaliação da função/ dano cardíacos deva ser examinado para cada situação, os resultados apresentados neste estudo revelam a necessidade de se pensar sobre essas complexidades com o manejo da doença. Como ideias para trabalhos futuros, é importante estender os efeitos do COVID-19 em pacientes com doença coronariana, focando nos sinais, manifestações e grau de sequelas após o COVID-19. Além disso, é fundamental que realizem pesquisas para retratar o perfil epidemiológico e o impacto financeiro desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Inc. <https://covid19.who.int/> (Accessed on June 06, 2021.)
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648]
3. Adam Cuker MD, MS, Flora Peyvandi, MD, PhD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hipercoagulability. Post TW, Ed UpToDate Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on August 22, 2020.)
4. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*. 2020;296(3):E189-E191. doi:10.1148/radiol.2020201561.
5. Dominic Wichmann, MD et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, 6 May 2020
6. L Naymagon, et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends and outcomes in COVID-19. *Thrombosis Research*, Elsevier. 2020
7. Khan MZ, Jamal Y, Sutton B, et al Venous thromboembolism in patients with COVID-19 and correlation with D-dimers: a single-centre experience *BMJ Open Respiratory Research* 2020;7:e000779. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000779
8. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000. PMID: 32339221; PMCID: PMC7273827.
9. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreutz R, Wang DW, Bhella D, Sagliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020 Aug 1;116(10):1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106. PMID: 32352535; PMCID: PMC7197627.
10. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020 Sep;48(9):1358-1364. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458. PMID: 32467443; PMCID: PMC7255402.
11. Ranucci M, Sitzia C, Baryshnikova E, Di Dedda U, Cardani R, Martelli F, Corsi Romanelli M. Covid-19-Associated Coagulopathy: Biomarkers of Thrombin Generation and Fibrinolysis Leading the Outcome. *J Clin Med*. 2020 Oct 28;9(11):3487. doi: 10.3390/jcm9113487. PMID: 33126772; PMCID: PMC7692774.
12. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, Cao M, Goldenberg R, Hindenburg A, Horowitz J, Parnia S, Petrilli C, Reynolds H, Simon E, Slater J,

Yaghi S, Yuriditsky E, Hochman J, Horwitz LI. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Oct;40(10):2539-2547. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314872. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32840379; PMCID: PMC7505147.

13. Trimaille A, Thachil J, Marchandot B, Curtiaud A, Leonard-Lorant I, Carmona A, Matsushita K, Sato C, Sattler L, Grunebaum L, Hansmann Y, Fafi-Kremer S, Jesel L, Ohana M, Morel O. D-Dimers Level as a Possible Marker of Extravascular Fibrinolysis in COVID-19 Patients. *J Clin Med.* 2020 Dec 24;10(1):39. doi: 10.3390/jcm10010039. PMID: 33374487; PMCID: PMC7795726.

14. Trimaille, A.; Thachil, J.; Marchandot, B.; Curtiaud, A.; Leonard-Lorant, I.; Carmona, A.; Matsushita, K.; Sato, C.; Sattler, L.; Grunebaum, L.; Hansmann, Y.; Fafi-Kremer, S.; Jesel, L.; Ohana, M.; Morel, O. D-Dimers Level as a Possible Marker of Extravascular Fibrinolysis in COVID-19 Patients. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 39. <https://doi.org/10.3390/jcm10010039>

15. James L Zehnder, MD. Clinical use of coagulation tests. Post TW, Ed UpToDate Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on August 22, 2020.)

16. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-e25. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021.

17. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Aug 25]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;ATVBAHA120314872. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314872.

18. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Aug 20]. *Thromb Res.* 2020;196:99-105. doi:10.1016/j.thromres.2020.08.032.

19. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med.* 2020 Sep 10;17(9):e1003321. doi: 10.1371/journal.pmed.1003321. PMID: 32911500; PMCID: PMC7482833.