

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

Bárbara Horbach

**VALOR PREDITIVO DOS D-DÍMEROS PARA TROMBOEMBOLISMO
PULMONAR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS PELO NOVO CORONAVÍRUS**

Porto Alegre
2022

Bárbara Horbach

**VALOR PREDITIVO DOS D-DÍMEROS PARA TROMBOEMBOLISMO
PULMONAR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS PELO NOVO CORONAVÍRUS**

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

Orientador: Paulo Vicente Sparano Camargo – Médico
Emergencista

Porto Alegre

2022

Bárbara Horbach

**VALOR PREDITIVO DOS D-DÍMEROS PARA TROMBOEMBOLISMO
PULMONAR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS PELO NOVO CORONAVÍRUS**

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 (orientado)

Abstract

The present study managed, within a diagnosis, to demonstrate that the local emergency decision-making was necessary and efficient - the D-dimer value of 6mg/dL found - the D-dimer value found proves to be a substantial value patient, but much of the close reference value already pre-established ($<0.5\text{mg/dL}$), considering a negative predictive value of 95%, demonstrating that there is no difference in the value of the cutoff point for without the new coronavirus.

Considering that, when D-dimer is requested in emergency care, we need to have a value that gives us relative security in releasing a patient without the need to perform an additional study to exclude PTE, in this study it was observed that, values lower than 1.84mg/dL, in patients with Covid-19 infection, seems to be a good cutoff point to have a high negative predictive value, around 75.4%, in line with what is found in the literature 17,18 . .However, if we aim for a greater sensitivity, around 95%, this value drops to 0.66%.

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 de mortes no mundo em menos de 2 anos de evolução.¹ 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.

Dado 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 tromboembolismo pulmonar (TEP)⁴ e trombose venosa profunda (TVP). Vários estudos de autópsia⁵ enfatizaram também as contribuições da hipercoagulabilidade e inflamação associadas 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. Tais complicações relacionadas à coagulação exigem diagnóstico rápido, para que o tratamento seja eficaz e possa melhorar o prognóstico da doença e evitar desfechos sombrios. Assim, exames laboratoriais solicitados para avaliação do paciente com diagnóstico de Covid-19 incluem a investigação de coagulopatias^{12,13}.

Durante a infecção viral, há a ativação da hemostasia bronco-alveolar e um aumento da degradação extravascular de fibrina, na qual um dos produtos é o D-dímero¹⁴⁻¹⁶. O aumento dos valores de D-dímeros é utilizado classicamente como marcador no auxílio para exclusão de TEP, com alto valor preditivo negativo. Atualmente, sabe-se que está associado a um mau prognóstico inclusive com maior mortalidade, especialmente se os níveis forem aumentados em cerca de 3 vezes^{17,18} o valor do ponto de corte. O elevado valor preditivo negativo deste exame nos permite dizer com bastante segurança que, caso o valor do exame seja $< 0,5\text{mg/dL}$, existe uma baixa probabilidade de evento tromboembólico, sem necessidade de realizar exame complementar, como angiotomografia pulmonar. Contudo, com pacientes infectados com o novo Coronavirus, não se sabe qual seria este valor.

O presente estudo procura avaliar se o valor de D-dímeros aumentado tem valor preditivo para embolia pulmonar em pacientes com diagnóstico de Covid-19 e se o valor do ponto de corte deste exame pode ser maior em pacientes infectados, pois o estado pró-inflamatório do coronavírus tende a aumentar estes valores.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, realizado em um centro único. Foi avaliado o número de 500 pacientes eleitos consecutivamente, que tivessem realizado o

exame de D-dímero e estivessem infectados pelo novo Coronavirus, detectado pelo método RT-PCR, atendidos em um hospital universitário, terciário, do município de Porto Alegre/RS, no período de março a agosto de 2020, que necessitaram ser internados. Foram excluídos os pacientes com menos de 18 anos e que tivessem dados inconsistentes, totalizando um número de 427 pacientes avaliados. Pacientes que tiveram duas ou mais admissões, pelo mesmo motivo, considerou-se apenas a primeira internação. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (CAAE 39144020.7.0000.5327).

Foram avaliados os dados demográficos, patologias prévias, medicações de uso contínuo e dados da internação, como exames laboratoriais (D-dímeros, função renal, hemograma, tempo de protrombina, etc.), assim como diagnóstico no final da internação, considerando que muitos pacientes evoluem com desfechos diversos das complicações diretas da infecção com o novo coronavírus, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, entre outros.

Foi utilizado o kit STA®-Liatest® para dosagem de D-dímeros, com valor de referência <0,5mg/dL e valor preditivo negativo de 95-100%. Este exame, à época, era solicitado de rotina para paciente com quadro clínico de maior gravidade. Com relação ao exame de angiotomografia para avaliar a presença de TEP, temos de considerar que não houve participação dos autores do estudo na decisão de solicitá-lo ou não.

Análise estatística

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

Para comparar medianas, os testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis complementado por Dunn foram aplicados. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, o teste qui-quadrado de Pearson em conjunto com a análise dos resíduos ajustados foram utilizados.

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para determinar o melhor ponto de corte para o D-Dímeros conforme positividade para TEP. O modelo de Regressão de Poisson foi utilizado para controle de fatores confundidores.

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

Resultados

Neste estudo foram incluídos 427 pacientes, dos quais 235 (55%) eram do sexo masculino. A idade média foi de 58,4 anos, variando entre 19 a 97 anos.

As comorbidades mais comumente encontradas na população estudada foram hipertensão arterial sistêmica (56,2%) e diabetes mellitus (33%). Dos 427 pacientes, somente 75 (17,6%) eram previamente hígidos. com esta patologia. Um artigo de revisão demonstrou não haver diferença significativa em valores de D-dímeros entre pacientes oncológicos com infecção pelo Covid-19 e pacientes não oncológicos com infecção pelo Covid-19.²¹

Tabela 1 - Características da população estudada

| Variáveis | N = 427 % | |
|--|------------------|------|
| Sexo | | |
| Feminino | 192 | 45,0 |
| Masculino | 235 | 55,0 |
| Tabagismo | | |
| Sim | 41 | 9,6 |
| Não | 202 | 47,3 |
| Ex-tabagista | 104 | 24,4 |
| Ignorado | 80 | 18,7 |
| Etilismo | | |
| Sim | 17 | 4,0 |
| Não | 284 | 66,5 |
| Ex-etilista | 19 | 4,4 |
| Ignorado | 107 | 25,1 |
| Patologias prévias (exceto neoplasia) | | |
| Nenhuma | 75 | 17,6 |
| Hipertensão arterial sistêmica | 240 | 56,2 |
| Diabetes mellitus | 141 | 33,0 |
| Cardiopatía Isquêmica | 40 | 9,4 |
| Dislipidemia | 30 | 7,0 |
| Fibrilação atrial / Flutter | 28 | 6,6 |
| DPOC | 33 | 7,7 |
| Transplantado | 19 | 4,4 |
| HIV | 6 | 1,4 |
| Insuficiência cardíaca | 31 | 7,3 |
| Dependente Químico | 4 | 0,9 |
| Doença renal crônica | 26 | 6,1 |
| Hepatopatia | 1 | 0,2 |
| Outros | 52 | 12,2 |
| Hepatites | 15 | 3,5 |
| Gestante | 2 | 0,5 |
| Cirroze | 6 | 1,4 |
| Asma | 24 | 5,6 |
| Doença Reumatológica | 3 | 0,7 |
| SAHOS | 3 | 0,7 |
| AVCi | 13 | 3,0 |
| Neoplasia | | |

| | | |
|------------------------|-----|------|
| Sem Neoplasia | 388 | 90,9 |
| Neoplasia Pulmonar | 6 | 1,4 |
| Neoplasia Hematológica | 5 | 1,2 |
| Outras Neoplasias | 28 | 6,6 |

Medicamentos prévios

| | | |
|----------------------|-----|------|
| Nenhum medicamento | 90 | 21,1 |
| IECA/BRA | 153 | 35,8 |
| Bloqueador do Cálcio | 45 | 10,5 |
| β-Bloqueador | 85 | 19,9 |
| Estatina | 92 | 21,5 |
| Anticoagulante oral | 27 | 6,3 |
| Antiplaquetário | 53 | 12,4 |
| Insulina | 34 | 8,0 |
| Hipoglicemiante | 67 | 15,7 |
| Corticóide | 17 | 4,0 |
| Imunossupressor | 92 | 21,5 |
| Broncodilatador | 9 | 2,1 |
| Outros | 78 | 18,3 |
| Enoxaparina | 1 | 0,2 |

Função renal

| | | |
|--------------------|-----|------|
| Normal (DCE > 60) | 317 | 74,6 |
| IRC (31-60 de DCE) | 64 | 15,1 |
| DCE < 30 | 32 | 7,5 |
| Em diálise | 12 | 2,8 |

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica ; SAHOS: Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono ; AVCi: Acidente vascular cerebral isquêmico; IRC: Insuficiência renal crônica;

Dos pacientes estudados, 27 (6,3%) utilizavam algum tipo de anticoagulante oral e 53 (12,4%) algum antiplaquetário. As medicações mais utilizadas eram IECA/BRA (35,8%), estatina (21,5%), imunossupressor (21,5%), β-bloqueador (19,9%) e hipoglicemiante oral (15,7%).

Dentre as medicações mais utilizadas, encontramos grande número de pacientes que utilizavam Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA). Este foi um dado encontrado, mas que talvez não tenha grande repercussão, devido a boa parte da população de hipertensos utilizar IECA. Uma metanálise publicada em 2020 demonstrou que a utilização de IECA não consiste em fator de risco para pior prognóstico em paciente com Covid-19, demonstrando, inclusive, que pacientes que utilizam IECA possuem melhor prognóstico.²⁰

Analisando a função renal, 317 (74,6%) dos pacientes possuíam uma DCE > 60; enquanto 12 (2,8%) estavam em diálise.

Tabela 2 – Associação entre D-Dímeros e Angiotomografia para TEP

| Variáveis | Não realizada (n=302) | Positivo para TEP (n=45) | Negativo para TEP (n=80) | p |
|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| D-Dímeros – mediana (P25 – P75) | 1,09 (0,53- 2,33) ^a | 2,83 (0,85-17,9) ^b | 1,36 (0,94-2,27) ^a | <0,001 |
| Intervalo D-Dímeros – n(%) | | | | <0,001 |
| <0,5 | 70 (23,2)* | 1 (2,2) | 7 (8,8) | |
| 0,51 - 1,0 | 73 (24,2) | 12 (26,7) | 17 (21,3) | |
| 1,01 - 2,0 | 72 (23,8) | 5 (11,1) | 32 (40,0)* | |
| 2,01 - 3,0 | 30 (9,9) | 7 (15,6) | 11 (13,8) | |
| > 3,01 | 57 (18,9) | 20 (44,4)* | 13 (16,3) | |
| D-Dímeros (quartis) – n(%) | | | | <0,001 |
| ≤0,61 | 93 (30,8)* | 3 (6,7) | 13 (16,3) | |
| 0,62-1,23 | 73 (24,2) | 12 (26,7) | 20 (25,0) | |
| 1,24-2,61 | 72 (23,8) | 6 (13,3) | 31 (38,8)* | |
| >2,61 | 64 (21,2) | 24 (53,3)* | 16 (20,0) | |

*associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância; ^{a,b} Letras iguais não diferem pelo teste de Dunn a 5% de significância

Quando avaliados os D-dímeros, objetivo principal do nosso estudo, o grupo com angiotomografia positiva para TEP apresentou níveis significativamente mais elevados, quando comparado com os pacientes que não realizaram o exame ou tiveram o exame negativo para tromboembolismo pulmonar, sendo que estes dois últimos não diferiram significativamente entre si.

Comparando a mediana dos pacientes que foi optado por não realizar angiotomografia e a mediana dos pacientes que realizaram angiotomografia e foram negativos para TEP, não foi observada diferença significativa.

Quando avaliado em intervalos arbitrário, valores inferiores a 0,5mg/dL estavam significativamente mais presentes entre os pacientes que não realizaram o exame, valores superiores a 3,01mg/dL em pacientes positivos para TEP e entre 1,01 e 2mg/dL nos negativos para TEP.

Quando avaliados em intervalos inter-quartis, valores de D-dímeros abaixo de 0,61mg/dL se associaram significativamente com a não realização da angiotomografia pulmonar. Já, entre aqueles que realizaram angiotomografia pulmonar, valores acima de 2,61mg/dL demonstram ser positivos para TEP e entre 1,24mg/dL e 2,61mg/dL negativos para TEP.

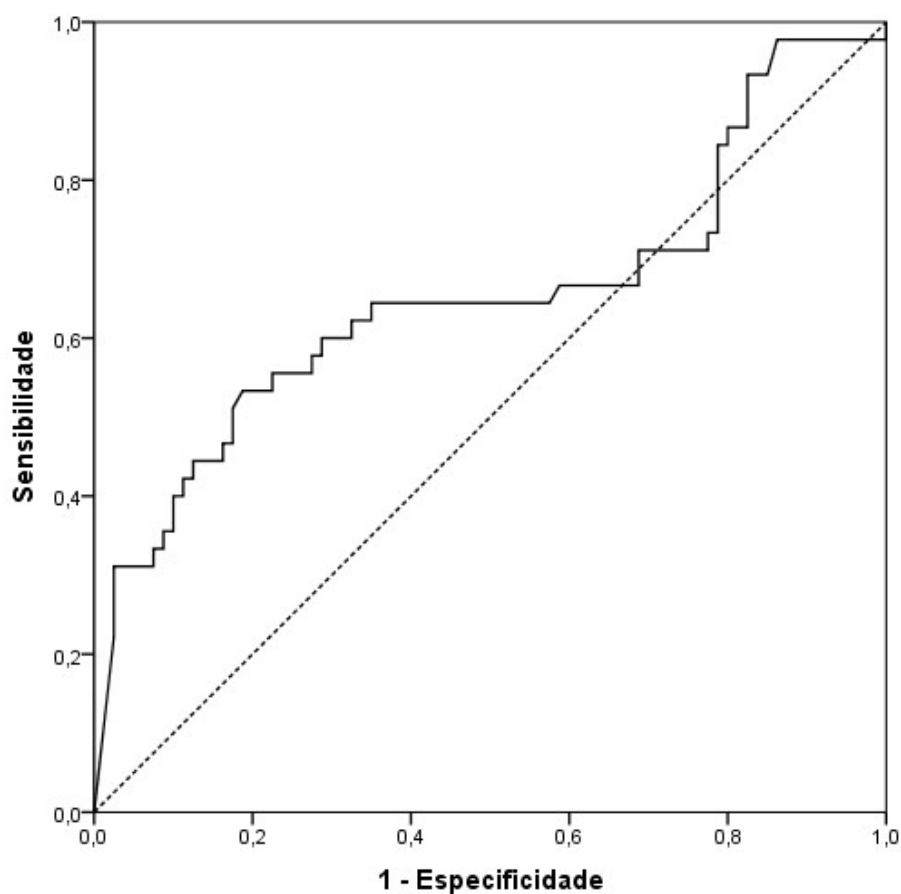


Figura 1 – Curva ROC para determinar o melhor ponto de corte de D-Dímeros para positividade de TEP.

A área sob a curva ROC foi de 0,65 (IC 95%: 0,54-0,76), com o ponto de corte que equilibra sensibilidade e especificidade estimado em 1,84mg/dL (sensibilidade de 62,2% e especificidade de 65%, valor preditivo positivo de 50% e negativo de 75,4%). Ou seja, neste trabalho, encontramos um valor preditivo negativo de aproximadamente 75% para um valor de D-dímeros menor que 1,84mg/dL. Se considerarmos o ponto de corte para 95%, este valor de D-dímeros cai para 0,66mg/dL, próximo ao valor de 0,5mg/dL considerado para os pacientes sem infecção do novo coronavírus.

Tabela 3 – Associação do ponto de corte de D-dímeros, pela curva ROC, com ocorrência de TEP.

| Variáveis | Não realizada (n=302) | Positivo para TEP (n=45) | Negativo para TEP (n=80) | RR bruto (IC 95%) | RR ajustado** (IC 95%) | p |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|------------------------|--------|
| D-Dímeros >1,84 – n(%) | 91 (30,1) | 28 (62,2)* | 28 (35,0) | 2,03 (1,25-3,31) | 3,73 (1,87-7,42) | <0,001 |

*associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância; RR=Risco Relativo; **ajustado para sexo, idade, IMC, tabagismo, etilismo, HAS, DM, dias de internação, função renal neoplasias.

Pacientes com diagnóstico de Covid-19 e com D-dímeros acima de 1,84mg/dL têm cerca de 2 vezes maior risco de TEP. Quando ajustado por possíveis fatores confundidores esse risco fica próximo de 4 vezes.

Tabela 4 – Associação dos D-dímeros com óbito

| Variáveis | Alta (n=303) | | Óbito (n=124) | | p |
|--|--------------|-------------|---------------|-------------|--------|
| D-Dímeros – mediana (P25 – P75) | 1,02 | (0,52-2,09) | 1,94 | (1,01-4,12) | <0,001 |
| D-Dímeros (quartis) | | | | | <0,001 |
| ≤0,61 | 99 | 32,7* | 10 | 8,1 | |
| 0,62-1,23 | 75 | 24,8 | 30 | 24,2 | |
| 1,24-2,61 | 72 | 23,8 | 37 | 29,8 | |
| >2,61 | 57 | 18,8 | 47 | 37,9* | |
| D-Dímeros | | | | | <0,001 |
| > 1,84 | 82 | 27,1 | 65 | 52,4 | |

*associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância

Os pacientes que foram a óbito apresentaram níveis de D-dímeros significativamente mais elevados, acima de 2,61mg/dL para os quartis e de 1,84mg/dL considerando sensibilidade de 75% pela curva ROC (Tabela 4).

Comparando os níveis de D-dímeros entre os pacientes tabagistas, houve associação estatisticamente significativa ($p=0,036$), sendo valores significativamente mais altos de D-dímeros nesta população (Figura 2).

Discussão

O presente estudo conseguiu, dentro da população estudada, demonstrar que na emergência - um local de tomadas de decisão e que necessita de ferramentas que venham auxiliar num rápido e eficiente diagnóstico - o valor de D-dímeros de 0,66mg/dL encontrado pelo estudo demonstra ser um valor confiável, porém muito próximo do valor de referência já pré-estabelecido ($<0,5\text{mg/dL}$), considerando um valor preditivo negativo de 95%.

Como todo estudo retrospectivo, existe uma limitação no que diz respeito às informações, mas que não tiveram um impacto significativo, considerando que foram avaliados desfechos duros, como angiotomografia pulmonar evidenciando embolia e óbito.

Algumas informações podem ter ficado comprometidas, como número de pacientes tabagistas e etilistas, pois é um questionamento que, na hora de atender um paciente na emergência, frente a outras prioridades de informações, deixam de ser registradas. Contudo, podemos dizer que, para o objetivo principal do estudo, não houve impacto significativo.

Sem dúvidas, um estudo prospectivo conseguiria demonstrar melhor a relação entre valores de D-dímero, realização de Angiotomografia para TEP em pacientes com Coronavírus, no entanto, certamente haveria dificuldades em solicitar todos estes exames para cada paciente admitido, mesmo que fosse a partir de um determinado ponto de corte.

Conclusão

Considerando que, quando se solicita D-dímeros no atendimento em uma emergência, necessitamos ter um valor que nos dê uma relativa segurança em liberar um paciente sem a necessidade de realizar estudo adicional para excluir TEP, neste estudo observou-se que, valores menores que 1,84mg/dL, em pacientes com infecção por Covid-19, parece ser um ponto de corte bom para ter um alto valor preditivo negativo, em torno de 75,4%, indo ao encontro daquilo que se verifica na literatura^{17,18}. Contudo, se objetivarmos uma sensibilidade maior, em torno de 95%, este valor cai para 0,66%.

Outros estudos prospectivos talvez auxiliem na verificação da associação com fatores confundidores e complementem os resultados encontrados, auxiliando a esclarecer possíveis fatores de confusão, como tabagismo, etilismo e medicações em uso.

Bibliografia

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, Sogliocco 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.

20. Carlos J. Pirola, Ph.D. and Silvia Sookoian, M.D., Ph.D. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis. 2020 May 24. Journal Homepage www.elsevier.com/locate/jinf

21. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, Basho R, Cui X. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med.* 2020; 17: 519-527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289