

IMPORTÂNCIA DA DOSAGEM DO DÍMERO-D NO DIAGNÓSTICO E EXCLUSÃO DO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

CARLA ALESSANDRA DA ROCHA COSTA^{1,2}
DANIELLE PENHA VELOSO¹
LUCIANA MOREIRA LIMA¹

1. Biomédica, Faculdade de Biomedicina, Universidade José do Rosário Vellano, UNIFENAS, Belo Horizonte, MG.
2. Farmacêutica, Professor Adjunto, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG.

Autor Responsável: L.M. Lima. E-mail: luciana.lima@ufv.br

INTRODUÇÃO

Dímero-D (DD) é um produto da degradação da fibrina pela plasmina. Sua determinação é útil no diagnóstico da trombose venosa profunda (TVP) e do tromboembolismo pulmonar (TEP). Nestes pacientes, a fibrinólise endógena leva à formação do DD, que é detectado uma hora após formação do trombo e permanece elevado, em média por 7 dias (STEIN et al., 2004).

TEP é uma síndrome clínica e fisiopatológica que resulta da oclusão da circulação arterial pulmonar por um ou mais êmbolos. Os eventos tromboembólicos estão relacionados, em mais de 90% dos casos, com êmbolos originados em sítios de TVP, sobretudo dos vasos da parte superior da perna e pelve. Raramente, os êmbolos podem ser procedentes das veias renais, membros superiores ou do ventrículo direito (SHAKOOR et al., 2009).

Níveis elevados de DD, quando dosados pelo método de imunoensaio quantitativo, apresentam sensibilidade superior a 99% na indentificação de TEP, confirmada à cintilografia ou angiografia (KRUIP et al., 2002; STEIN et al., 2004). Valores de DD situados na faixa de referência do método praticamente excluem TEP. No entanto, níveis elevados de DD também são encontrados em pacientes com infarto agudo do miocárdio, septicemia, neoplasias, coagulação intravascular disseminada, anemia falciforme, insuficiência cardíaca, pneumonias e no pós-operatório em geral (WELL et al., 2000). Níveis plasmáticos elevados de DD não podem confirmar a presença de TEP, apresentando um valor preditivo muito baixo para a doença (RATHBUN et al., 2004; ADAM et al., 2009).

O objetivo deste estudo é demonstrar a importância de se combinar a dosagem de DD, devido a sua alta sensibilidade e o seu poder de exclusão quando negativo para TEP, com a probabilidade clínica da doença como passo inicial, antes de se prosseguir na investigação diagnós-

tica, justificando ou não o uso de exames de alto custo, como cintilografia ou tomografia pulmonar na abordagem diagnóstica em pacientes com suspeita de TEP.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi analisado o caso de uma paciente que apresentou TEP em março de 2008, na cidade de Belo Horizonte. Foram analisados todos os fatos ocorridos com a paciente até o diagnóstico ser estabelecido, com especial atenção para os exames laboratoriais e complementares realizados pela mesma. O estudo foi realizado na UNIFENAS – Campus Boaventura, utilizando dados coletados com a própria paciente objeto de estudo.

Foi realizado um estudo retrospectivo (análise de dados), cujo enfoque principal referiu-se a ressaltar a importância da dosagem do D-dímero na exclusão de TEP. Torna-se importante ressaltar que foram utilizados neste estudo apenas a idade, o sexo, os resultados de exames e os medicamentos em uso pela paciente.

O protocolo do estudo foi previamente analisado sob o ponto de vista ético e formal pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFENAS, recebendo parecer favorável. À paciente selecionada para participar do estudo, foi feito o esclarecimento dos objetivos da pesquisa e, a mesma estando de acordo, assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP.

RESULTADOS

Paciente de 39 anos, sexo feminino, oito dias após cirurgia de varizes fez uma viagem de aproximadamente 250 km. Relatou uma pré-disposição genética para TEP (avó paterna faleceu devido ao TEP e tio paterno com episódio de TVP tratado) e uso oral do anticoncepcional Mer-

cion®, utilizado de dezembro de 2007 a fevereiro de 2008 para controle do ciclo menstrual. A paciente queixou-se de dores nos membros inferiores e leve dificuldade ao respirar durante cinco dias. Com o passar dos dias as dores aumentaram, queixando-se também de torcicolo, dor torácica e dispnéia. Após o primeiro atendimento médico em 02/03/08, foi medicada apenas para o torcicolo fazendo uso de Cedrilax®. No segundo atendimento, em 03/03/08, a radiografia digital do tórax não apresentou sinais de lesões pleuropulmonares em atividade, quando foi levantada a suspeita de gases. Paciente medicada com Cedrilax® para o torcicolo, Buscopan® e Luftal® para os gases. No terceiro atendimento, realizado em 04/03/08, as dores persistiram, mas com aumento considerável da dor torácica e dispnéia, sendo indicada a mesma profilaxia.

No dia 06/03/08, quatro dias após o primeiro atendimento, a paciente foi novamente atendida no setor de emergência. Com a permanência dos sintomas foram realizados os seguintes exames: DD, gasometria arterial, hemograma, cálcio, magnésio, eletrocardiograma e tomografia da região torácica. Os resultados indicaram alterações nos exames de gasometria, com diminuição da PO₂ e níveis plasmáticos elevados de DD.

O diagnóstico de TEP foi estabelecido com base nos sinais e sintomas clínicos e nos exames solicitados que confirmaram a suspeita clínica. Em 06/03/08 a paciente apresentava: DD 1,7mcg/mL (Imunoensaio quantitativo – valor de referência até 0,5mcg/mL) e gasometria arterial: pH 7,468; pO₂ 68,8mmHg; pCO₂ 33,2mmHg HCO₃ 23,5mmol/L; CO₂t 24,5mmol/L; BE +0,4mmol/L; %SO₂ 94,9%; angiogramografia computadorizada multislice do tórax evidenciando sinais de TEP central no lobo inferior esquerdo e pequeno derrame pleural à esquerda. Demais exames apresentando parâmetros normais. Paciente foi encaminhada ao CTI, onde permaneceu por quatro dias recebendo oxigenoterapia e administração endovenosa de heparina não fracionada.

Após a alta, a paciente passou a receber acompanhamento ambulatorial do cardiologista e hematologista, fazendo uso regular de Marevan® (dois comprimidos ao dia, chegando à dose ideal de um comprimido e um quarto), realizando exames de RNI periodicamente para monitorar a terapia com o anticoagulante oral. Para avaliar alterações congênicas ou adquiridas que predispõem à trombofilia realizou os seguintes exames: antitrombina III, proteína C funcional, proteína S funcional, anticoagulante lúpico, mutação no gene da protrombina, fator VIII, homocisteína, fator V Leiden e anticorpos anti-cardiolipina, todos com resultados negativos ou na faixa de referência do método, exceto a proteína S funcional que apresentou níveis diminuídos de atividade (64% – valores de referência: 72 a 106%).

Em 05/09/08, a paciente queixou-se de dor torácica e dispnéia, foi novamente encaminhada a atendimento médico, apresentando níveis plasmáticos de DD menores que 0,1mcg/mL, gasometria arterial evidenciando pH

7,468; pO₂ 71,2mmHg; pCO₂ 37,4; HCO₃ 26,5mmol/L; CO₂t 27,6mmol/L; BE +2,8mmol/L; %SO₂ 95,3% e radiografia digital do tórax sem sinais lesões pleuropulmonares. Com base nestes resultados e valores normais de DD a hipótese de TEP recorrente foi excluída.

Em 29/09/08, a paciente suspendeu o uso de Marevan®, realizou uma viagem de carro de aproximadamente 1.600 quilômetros, em 03/01/09, fazendo uso profilático de heparina subcutânea, nos dias da viagem, seguindo orientações médicas. Em 31/03/09, constatou-se que a paciente não faz mais acompanhamento ambulatorial, relata estar bem, sem episódios intercorrentes.

DISCUSSÃO

TEP apresenta causas multifatoriais e está intimamente relacionado com a presença de fatores de risco, genéticos ou adquiridos, que favorecem a formação do trombo. É uma doença comum e potencialmente fatal, tendo uma mortalidade de aproximadamente 30% (SHAKOOR et al., 2009). O TEP pode apresentar-se clinicamente de várias maneiras, e com grande frequência de forma silenciosa (STASHENKO & TAPSON, 2009).

O diagnóstico de TEP deve ser considerado em pacientes que apresentem os sintomas mais frequentes: dispnéia, taquipnéia e dor pleurítica. Tosse, febre, síncope, dor não-pleurítica, hipotensão, mal-estar geral e taquicardia são sintomas menos frequentes (STASHENKO & TAPSON, 2009). Os sinais e sintomas dependem, fundamentalmente, da localização e tamanho do trombo e do estado cardiorrespiratório prévio do paciente (VOLSCHAN et al., 2004). Todos estes sintomas são inespecíficos, pois estão presentes em várias outras patologias e, portanto, têm valor limitado no estabelecimento do diagnóstico. Em adição, a ausência dos sintomas mais frequentes torna o diagnóstico de TEP muito improvável, em cerca de < 3% (FOY & MOLL, 2009).

A paciente em estudo apresentou inicialmente dispnéia, dor torácica e dor nos membros inferiores. Considerando que a mesma apresentava uma pré-disposição genética, fazia uso de anticoncepcional antes da realização da cirurgia de varizes, e logo após realizou uma viagem, esses fatores podem ter desencadeado o desenvolvimento de TEP, sendo considerados pela literatura fatores de risco para a doença (RODGER et al, 2008; FOY & MOLL, 2009). O fato dos exames que avaliam as alterações congênicas ou adquiridas que predispõem à trombofilia terem se apresentado normais ou negativos não excluem a hipótese da presença de outras alterações, mutações e polimorfismos não avaliados no caso desta paciente.

A paciente apresentou níveis diminuídos da atividade da proteína S funcional, este fato também pode ter contribuído para o desenvolvimento do TEP. A proteína C, um inibidor fisiológico da coagulação, quando ligada ao

seu receptor no endotélio (EPCR), é ativada após a ligação da trombina à trombomodulina presente na membrana da célula endotelial. A proteína C ativada inativa os fatores V e VIII ativados, limitando a formação de trombina.

A ativação desse sistema se faz na presença de um co-fator, a proteína S, que também é secretada pela célula endotelial (FOY & MOLL, 2009). A deficiência neste mecanismo de anticoagulação natural pode contribuir para a trombogênese, estabelecendo um estado de hipercoagulabilidade. A apresentação clínica da deficiência da proteína S é semelhante a da proteína C. O quadro clínico mais frequente é a ocorrência de TVP ou TEP no adulto jovem, podendo ocorrer ainda tromboes de vasos cerebrais, de grandes vasos torácicos ou abdominais, tromboflebite superficial e, mais raramente, trombose em território arterial (FOY & MOLL, 2009).

A gasometria arterial é um exame considerado de baixa especificidade e moderada sensibilidade para o diagnóstico de TEP, considerado insuficiente para afastar o diagnóstico da doença (SCUCS et al., 1971). No entanto, a presença de hipoxemia possui um valor preditivo negativo entre 65 e 68%, e o exame pode orientar a necessidade de oxigenioterapia suplementar e de ventilação mecânica em pacientes instáveis (VOLSCHAN et al., 2004).

A dosagem de DD neste caso foi de suma importância no diagnóstico de TEP e no acompanhamento da paciente. No primeiro momento observou-se DD elevado confirmando o diagnóstico de TEP juntamente com os demais exames. Posteriormente observaram-se níveis normais de DD excluindo a possibilidade de uma nova TEP, como observado no comportamento dos exames realizados durante o controle. A relevância clínica do DD se consagra por sua alta sensibilidade e baixa razão de probabilidade negativa, e seu poder de afastar a TEP frente a um resultado negativo tem sido consistentemente relatado pela literatura (STEIN et al., 2004).

A dosagem de DD é amplamente utilizada em todo o mundo e faz parte de várias diretrizes para o diagnóstico de tromboembolismo venoso. O relato deste caso reforça os dados da literatura quanto à utilidade clínica deste marcador durante a suspeita clínica de TEP. Foi descrito pela literatura que os níveis plasmáticos elevados de DD também podem apresentar um valor preditivo para recorrência da doença, indicando trombose residual com consequente exacerbação da fibrinólise, até mesmo em pacientes em uso de anticoagulantes orais (RODGER et al., 2008).

CONCLUSÕES

Considerando o difícil diagnóstico da TEP, devido a seus sinais e sintomas inespecíficos, a dosagem de DD torna-se extremamente útil em serviços de emer-

gências devido a sua alta sensibilidade na presença de TEP, enquanto que valores normais ou diminuídos praticamente excluem, com elevada probabilidade, a ocorrência de TEP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- STEIN, P.D.; HULL, R.D.; PATEL, K.C.; OLSON, R.E.; GHALI, W.A.; BRANTI, R.; BIEL, R.K.; BHARADIA, V.; KALRA, N.K. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* v. 140, p. 589-602, 2004.
- SHAKOOR, H.; SANTACRUZ, J.F.; DWEIK, R.A. Venous thrombo-embolic disease. *Compr. Ther.* v. 35, p. 24-36, 2009.
- KRUIP, M.J.H.A.; SLOB, M.J.; SCHIJEN, J.H.E.M.; VAN DER HEUL, C.; BULLER, H.R. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch. Intern. Med.* v. 162, p. 1631-5, 2002.
- WELLS, P.S.; ANDERSON, D.R.; RODGER, M.; GINSBERG, J.S.; KEARON, C.; GENT, M.; TURPIE, A.G.; BORMANIS, J.; WEITZ, J.; CHAMBERLAIN, M.; BOWIE, D.; BARNES, D.; HIRSH, J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb. Haemost.* v. 83, p. 416-20, 2000.
- RATHBUN, S.W.; WHITSETT, T.L.; VESELY, S.K.; RASKOB, G.E. Clinical utility of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism and nondiagnostic lung scans or negative CT findings. *Chest.* v. 125, p. 851-5, 2004.
- ADAM, S.S.; KEY, N.S.; GREENBERG, C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* v. 113, p. 2878-87, 2009.
- SHAKOOR, H.; SANTACRUZ, J.F.; DWEIK, R.A. Venous thrombo-embolic disease. *Compr. Ther.* v. 35, p. 24-36, 2009.
- STASHENKO, G.J.; TAPSON, V.F. Prevention of venous thromboembolism in medical patients and outpatients. *Nat. Rev. Cardiol.* v. 6(5), p. 356-63, 2009.
- BRASIL. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Embolia Pulmonar. *Arq. Bras. Cardiol.* v. 83, n.1, 2004.
- FOY, P.; MOLL, S. Thrombophilia: 2009 update. *Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med.* v. 11, p. 114-28, 2009.
- RODGER, M.A.; KAHN, S.R.; WELLS, P.S.; ANDERSON, D.A.; CHAGNON, I.; GAL, G.L.; SOLYMOSS, S.; CROWTHER, M.; PERRIER, A.; WHITE, R.; VICKARS, L.; RAMSAY, T.; BETANCOURT, M.T.; KOVACS, M.J. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* v. 79, p. 417-26, 2008.
- SCUCS, M.M.; BROOKS, H.L.; GROSSMAN, W. Diagnostic sensitivity of laboratory findings in acute pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* v. 74, p. 161-8, 1971.