

Perfil das Dosagens de Dímero D em Pacientes Oncológicos

01. Resumo:

A hemostasia normal é um conjunto de processos bem regulados, que se desequilibrado, em casos em que as funções fisiológicas do organismo estão alteradas, como em pacientes com câncer, resulta clinicamente em trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), uma única entidade patológica que tem sinais e sintomas muito inespecíficos. Em pacientes oncológicos especialmente, o tromboembolismo é uma complicação comum, que contribui para aumentar as taxas de morbidade e mortalidade. É bem estabelecida a associação entre malignidade e estado de hipercoagulabilidade. Estima-se que cerca de 20% dos pacientes com diagnóstico de TVP sejam pacientes oncológicos.

Laboratorialmente, esses pacientes apresentam marcadores trombóticos plasmáticos, como o dímero-D, um produto de degradação da fibrina gerado durante a fibrinólise que aumenta durante fenômenos tromboembólicos. Esse mesmo marcador apresenta-se alterado em pacientes oncológicos, demonstrando a necessidade de determinar um perfil de valores que indiquem maior risco para fenômenos tromboembólicos nesses pacientes. Por outro lado, procedimentos diagnósticos como a ultra-sonografia e a venografia acabam confirmando poucos casos, devido à inespecificidade de sintomas e sinais. Assim, torna-se de grande valor a possibilidade de realizar um exame laboratorial rápido, eficaz e de menor

custo, como o teste do dímero-D, que exclua a ocorrência de tromboembolismo e diminua a necessidade de exames complementares, ou que indique um risco aumentado para tais complicações em pacientes oncológicos.

Vários testes comerciais para determinação de sua concentração no plasma encontram-se disponíveis no mercado. Em cerca de 30% dos casos onde há suspeita clínica de tromboembolismo, baixas concentrações de dímero obtidas em testes com alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo (VPN) podem excluir tais fenômenos, evitando-se a necessidade de exames de imagem e diminuindo o custo de procedimentos diagnósticos.

O presente estudo teve por objetivo determinar, através de teste comercialmente disponível baseado no método de ELISA, o perfil das dosagens séricas de dímero D em pacientes com câncer (situação em que a concentração do dímero é notoriamente maior), com e sem TVP ou EP.

02. Introdução:

A hemostasia normal é um conjunto de processos bem regulados que realizam duas funções importantes: manter o sangue em estado fluído em vasos normais, e, no sentido oposto, propiciar a formação de coágulos rapidamente, como tampões hemostáticos em vasos lesados. O desequilíbrio dessas funções, com a formação de coágulos sanguíneos (trombos) em vasos normais, ou a resposta exagerada, com oclusão trombótica após lesões vasculares pequenas, caracteriza manifestação patológica da hemostasia: a trombose [1], que se apresenta clinicamente na trombose venosa profunda (TVP) e na embolia pulmonar (EP) como, essencialmente, uma única entidade patológica. A embolia pulmonar, por si só, tem uma incidência de 20 a 25% por 100.000 pacientes hospitalizados nos EUA [2], sendo que 95% dos êmbolos pulmonares se originam em trombos nas veias profundas proximais

dos membros inferiores, demonstrando uma relação causal estreita entre TVP e EP. O embolismo pulmonar figura como a causa prevenível mais comum de morte hospitalar nos Estados Unidos, onde é responsável por cerca de 200.000 mortes anuais[3]. Ainda assim, suas manifestações clínicas são pouco evidentes - a maioria dos êmbolos pulmonares (de 60 a 80% [1]) é “silenciosa” – com alto índice de recorrência, levando a diagnósticos tardios e índices de morbidade e mortalidade significativos, a despeito das alternativas terapêuticas satisfatórias, já que a maioria das mortes por embolismo pulmonar ocorre em apenas 2hs depois do evento agudo[1]. Por outro lado, 75% dos pacientes ambulatoriais com sinais e sintomas de trombose venosa profunda não têm a doença[3]. Assim, o diagnóstico preciso e precoce de fenômenos trombóticos, confirmado por métodos objetivos, se faz fundamental para redução de riscos de mortalidade e morbidade, assim como para reduzir custos de hospitalização e tratamento em pacientes sem o problema.

Entre os métodos diagnósticos utilizados encontra-se a ultra-sonografia modo-B (com Doppler de fluxo colorido), a venografia ascendente e, laboratorialmente, o teste do dímero-D [2, 3].

A ultra-sonografia é amplamente utilizada como técnica padrão, com sensibilidade e especificidade de cerca de 95% para a compressibilidade venosa[3]. Não é, porém, satisfatória para a detecção de trombos distais, e, para detecção de extensões proximais, são necessários testes seriados [3].

Já a venografia, considerada padrão-ouro para diagnóstico de TVP, tem como critério um defeito no enchimento do leito venoso, o qual pode ser causado por artefatos. Assim como a ultra-sonografia, depende da interpretação de um radiologista[3], e pode estar associada a dores e flebite superficial e à indução de TVP em 2% dos casos[3], além dos riscos usuais de sensibilidade ao contraste, com prejuízo da função renal.

Nesse cenário, a possibilidade de realizar um teste laboratorial sem implicações para o paciente e que possa ser interpretado com rapidez e objetividade por qualquer médico em casos de urgência, é de grande valor. A determinação dos níveis plasmáticos do dímero D poderia assim contribuir significativamente para a conclusão diagnóstica.

O dímero-D é um produto de degradação da fibrina, gerado durante a fibrinólise. Por isso, suas concentrações sempre se encontram aumentadas no plasma de indivíduos em processo de TVP[4](alto valor preditivo negativo – exclusão)[5]. No entanto, existem variações fisiológicas na concentração deste produto que dificultam o estabelecimento de parâmetros de normalidade e do valor deste teste como fator preditivo positivo. Há ainda variações patológicas não relacionadas à TVP, em indivíduos com outras co-morbidades, como o câncer[6]. Especialmente nesse caso, o tromboembolismo é uma complicação comum, que contribui para aumentar as taxas de morbidade e mortalidade.

É bem estabelecida a associação entre malignidade e estado de hipercoagulabilidade[7]. Estima-se que cerca de 20% dos pacientes com diagnóstico de TVP sejam pacientes oncológicos[8]. Laboratorialmente, esses pacientes apresentam marcadores trombóticos plasmáticos, como o dímero-D, cujo valor preditivo para trombose pode ser de grande importância clínica, mas ainda não foi adequadamente determinado[9]. Alguns estudos indicam até 100% de sensibilidade e valor preditivo negativo para EP em pacientes com câncer[9].

Além de sua importância clínica, o uso rotineiro do teste laboratorial quantitativo e rápido para dímero-D, combinado, através de algoritmos, à ultra-sonografia de pressão, pode representar uma economia de 5 a 55% aos sistemas de saúde. Atualmente, os testes para quantificar o dímero-D em amostras de plasma podem ser distintos em seis categorias, com vantagens e desvantagens específicas. O teste VIDAS, considerado o padrão ouro [10],

tem o mesmo princípio bioquímico do ELISA de microplacas (este com alta acurácia e resultados quantitativos, mas com demora de 2 a 4hs), com fluorescência para enzimas ligadas, podendo ser realizado em 35 min.

A dinamização e diagnóstico rápido e mais preciso de TVP, gerando economia de recursos e melhores resultados para o paciente, além da maior acurácia trazida pelos novos testes de dímero-D, justificam a utilização dos mesmos na prática médica. A importância clínica e epidemiológica de trombose, especialmente relacionada a pacientes com câncer, e a falta de estudos específicos e definitivos sobre a relação entre valores séricos de dímero-D e TVP nesses pacientes, levaram-nos a julgar importante a concretização desse estudo.

Como as características clínicas dos fenômenos tromboembólicos e sua prevalência na população são variáveis que interferem nos resultados dos testes para detecção da concentração plasmática de dímero-D, é preciso estabelecer referenciais próprios para a população brasileira e, em particular, para esta atendida em nosso serviço, tendo-se em conta que aqui este teste ainda encontra-se em processo de implantação na rotina diagnóstica.

O presente trabalho visou determinar, através do teste VIDAS D-Dimer New (Biomérieux – França), o perfil das dosagens séricas de dímero D em pacientes com câncer, com e sem TVP ou EP, estabelecendo como hipótese nula que o dímero D não pode diferenciar TVP ou EP em pacientes oncológicos. Como hipótese alternativa definimos que, apesar de níveis maiores do dímero D que aqueles apresentados pela população geral, há diferença significativa entre os pacientes com câncer que desenvolveram fenômenos tromboembólicos e os que não os desenvolvem. Esse conhecimento poderia trazer mais segurança ao diagnóstico, resultando, inclusive, em uma demanda menor por exames de imagem.

03. Materiais e Métodos:

Cerca de 60 amostras de plasma de pacientes com câncer submetidos a testes de coagulação por suspeita clínica de TVP ou EP foram estocadas e relacionadas com os dados de data da coleta, nome e matrícula do paciente, e tipo de suspeita diagnóstica. Tais amostras foram coletadas em tubos de coagulograma (com citrato de sódio 3,2% como anticoagulante), centrifugadas a 2000 rpm por 10 min, e o plasma obtido transferido para tubo eppendorf e imediatamente congelado a -80°C . Os pacientes eram adultos (idade superior a 18 anos), de ambos os sexos, sem distinção de origem étnica. As amostras foram mantidas sob congelamento até o momento da dosagem.

Optou-se por realizar em primeiro lugar um levantamento dos prontuários médicos de cujos pacientes já tínhamos as amostras laboratoriais. Definimos como dados importantes: idade; sexo; etnia; tipo de câncer; tratamento utilizado; suspeita de TVP/TEP com dados clínicos que levaram a tal e data; confirmação de TVP/TEP e método diagnóstico utilizado; comorbidades; e medicações em uso, incluindo anticoagulantes. As pastas foram então solicitadas ao Serviço de Arquivo Médico (SAM) do HC – Unicamp e do CAISM, e checadas quanto à confirmação ou exclusão diagnóstica após três meses da data de atendimento dos pacientes, tendo como referência inicialmente os resultados de US Doppler ou de cintilografia pulmonar, passando a incluir posteriormente um caso em que foi realizada a embolectomia diagnóstica e terapêutica (evidência inegável da ocorrência de TVP) e dois casos nos quais os laudos oficiais dos resultados dos US Doppler não foram encontrados, mas eram citados repetidamente no prontuário como positivos para TVP.

Contando com a realização paralela de outro projeto de iniciação científica envolvendo as dosagens séricas de dímero D, e de uma tese de doutorado, foi possível obter

informações complementares, que referem-se ao grupo controle e aos pacientes sem câncer incluídos no estudo.

Realizou-se então a dosagem do dímero D nas amostras estocadas, após descongelação, em equipamento Mini-VIDAS (VITEK Systems – BioMerieux, França), utilizando o kit do mesmo fabricante (VIDAS D-Dimer New), que determina a concentração de dímero D pelo método ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*), baseado na técnica de ELISA, com detecção final por fluorescência. O kit contém todos os reagentes necessários: 2 anticorpos que atuam em 2 tempos, o primeiro de alta afinidade pelo dímero-D e outro marcado com fosfatase alcalina, sendo a fluorescência resultante proporcional à quantidade de dímero presente na amostra de plasma. O resultado quantitativo é obtido através de uma curva de calibração validada para o equipamento e para as condições utilizadas, e é expresso em ng/mL.

Com os dados obtidos, uma tabela foi montada no programa Access, e a análise estatística final foi conduzida sob a orientação da Assessoria de Estatística da Câmara de Pesquisa da FCM/UNICAMP, utilizando-se o programa computacional The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.01- SAS Institute Inc, 1999-2000, Cary, NC, USA.

04. Resultados:

Dos prontuários consultados na pesquisa atual, 65 obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão do estudo. A estes dados foram somados os obtidos nos demais estudos: 52 controles (voluntários saudáveis) e 162 pacientes com suspeita confirmada ou não de TVP/TEP, sem câncer diagnosticado. Todos esses indivíduos foram classificados em 5 grupos (tabela 1) de acordo com os dados obtidos em prontuário, para posterior

análise estatística. Para o presente estudo, apenas a comparação entre os grupos 4 e 5, 3 e 4, e 3 e 5, 2 e 4, e 2 e 5 será considerada.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas (grupos, dímero-D categorizado), com os valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatística descritiva das variáveis contínuas (idade, dímero-D), com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo, mediana e quartis.

Para comparar os valores do dímero-D categorizado entre os 5 grupos foi utilizado o teste Qui-Quadrado. Para comparar os valores numéricos do dímero-D entre os 5 grupos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste post-hoc de Dunn para comparações múltiplas, devido à ausência de distribuição Normal dos valores aqui obtidos. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p < 0.05$ [12,13,14].

Como a idade é um dos fatores que influencia os níveis de DD, também foi comparada entre os grupos. As medianas foram muito próximas, de forma que esse parâmetro não interferiu nas comparações efetuadas.

A seguinte tabela descritiva foi inicialmente elaborada:

Tabela 1: registro dos pacientes e dosagem de dímero D

registro dos pacientes			
HC	Idade	Grupo	Dosagem dímero D
23		1	196,92 ng/ml
48		1	116,57 ng/ml
49		1	221,4 ng/ml
5		1	192,76 ng/ml
20		1	372,83 ng/ml
50		1	201,1 ng/ml
51		1	172,66 ng/ml
21		1	229,6 ng/ml
52		1	317,02 ng/ml
29		1	67,23 ng/ml
22		1	158,85 ng/ml

registro dos pacientes			
HC	Idade	Grupo	Dosagem dímero D
34		1	140,1 ng/ml
6		1	205,98 ng/ml
47		1	209,41 ng/ml
32		1	168,12 ng/ml
9		1	140,64 ng/ml
31		1	77,54 ng/ml
24		1	83,92 ng/ml
7		1	588,83 ng/ml
30		1	386,07 ng/ml
25		1	76,95 ng/ml
26		1	68,72 ng/ml
27		1	176,55 ng/ml
3		1	266,62 ng/ml
28		1	130,61 ng/ml
1		1	203,13 ng/ml
46		1	126,62 ng/ml
8		1	58,22 ng/ml
33		1	182,06 ng/ml
17		1	397,81 ng/ml
40		1	159,65 ng/ml
41		1	152,72 ng/ml
12		1	343,07 ng/ml
10		1	412,22 ng/ml
35		1	92,23 ng/ml
14		1	285,94 ng/ml
15		1	505,71 ng/ml
16		1	252,23 ng/ml
11		1	138,75 ng/ml
42		1	161,93 ng/ml
13		1	438,28 ng/ml
43		1	279,22 ng/ml
44		1	231,08 ng/ml
39		1	196,66 ng/ml
18		1	177,34 ng/ml
45		1	301,66 ng/ml
38		1	87,66 ng/ml
36		1	210,11 ng/ml
2		1	305,41 ng/ml
37		1	95,64 ng/ml
4		1	175,5 ng/ml
19		1	195,88 ng/ml
771418-7		2	2312,29 ng/ml
731585-4	38	2	160,84 ng/ml
825819-2		2	2514,32 ng/ml
821518-2		2	1402,94 ng/ml
736929-9	81	2	3533,17 ng/ml

registro dos pacientes			
HC	Idade	Grupo	Dosagem dímero D
747831-1	41	2	3099,72 ng/ml
419962-9	82	2	2596,9 ng/ml
786804-3		2	1553,56 ng/ml
770166-9		2	432,77 ng/ml
808054-9	51	2	182,48 ng/ml
772442-5	43	2	297,17 ng/ml
450675-7	34	2	305,18 ng/ml
793595-1		2	2202,96 ng/ml
748063-3	62	2	426,35 ng/ml
948539-0	46	2	351,6
368145-7	56	2	208,27 ng/ml
006158-5	67	2	2211,4 ng/ml
823191-4	58	2	241
515736-9	35	2	309,07 ng/ml
349616-7	69	2	673,01 ng/ml
527947-2	49	2	4221,27 ng/ml
826827-6	38	2	4444,01 ng/ml
545728-6	57	2	4019,81 ng/ml
678770-3	67	2	621,57 ng/ml
594991-8	53	2	367,39 ng/ml
704995-0	70	2	5825,40 ng/ml
621148-5		2	817,98 ng/ml
640051-5		2	1395,12ng/ml
647351-2	52	2	866,81 ng/ml
658144-2	53	2	367,70 ng/ml
313715-3		2	2507,25 ng/ml
342679-0		2	4176,31 ng/ml
683889-3	58	2	218,52 ng/ml
695341-3	60	2	327,25 ng/ml
586947-3	74	2	808,98 ng/ml
909988-0		2	653,09 ng/ml
890610-5	63	2	2574,63 ng/ml
891034-2	62	2	567,10 ng/ml
891036-0	37	2	2136,04 ng/ml
827503-9		2	4446,86 ng/ml
895377-0		2	8747,30 ng/ml
837150-6	53	2	1084,27 ng/ml
895867-5	76	2	2890,28 ng/ml
898639-7	64	2	1920,35 ng/ml
214843-4	43	2	631,47 ng/ml
901578-5	31	2	2411,55 ng/ml
902146-5	67	2	7864,14 ng/ml
905550-1	71	2	6747,59 ng/ml
905758-5	63	2	2053,39 ng/ml
890467-6	59	2	3498,69 ng/ml
915950-3	64	2	1693,63 ng/ml

registro dos pacientes			
HC	Idade	Grupo	Dosagem dímero D
687154-4	81	2	7289,54
297838-4	62	2	999,24
153750-7	76	2	3788,82 ng/ml
918887-1	24	2	1509,25 ng/ml
916794-4	34	2	2087,03 ng/ml
909152-3		2	164,99 ng/ml
916002-9	49	2	432,17 ng/ml
909856-1		2	2492,29 ng/ml
915781-0	53	2	810,45 ng/ml
913158-3		2	3203,73 ng/ml
912755-0	71	2	5261,51 ng/ml
911655-7	74	2	178,58 ng/ml
910148-7	31	2	1377,76 ng/ml
891772-6	72	2	7005,64 ng/ml
916723-5	52	2	208,71 ng/ml
842992-5	63	2	1051,43 ng/ml
829258-0		2	6580,84 ng/ml
832810-3		2	2361,07 ng/ml
285709-5	86	2	1754,21 ng/ml
277717-8	83	2	4424,51 ng/ml
887626-5	46	2	20085,06 ng/ml
843390-8		2	376,12 ng/ml
275283-3		2	937,61 ng/ml
272202-1		2	350,28 ng/ml
851823-9	39	2	133,03 ng/ml
862431-7		2	962,66 ng/ml
862431-7	65	2	1092,08 ng/ml
865606-5	54	2	4375,31 ng/ml
873877-0	45	2	236,31 ng/ml
875963-5		2	2565,31 ng/ml
24944-4	71	2	3544,08 ng/ml
878196-9		2	2445,48 ng/ml
880265-8		2	1622,22 ng/ml
238812-9		2	2900,21 ng/ml
234348-0	88	2	3093,81 ng/ml
885170-2	37	2	4571,62 ng/ml
883134-4	40	2	2741,12 ng/ml
883144-9	55	2	485,75 ng/ml
871521-9	86	2	877,48 ng/ml
543529-4	54	3	5075,98
4113435-5	44	3	2507,68 ng/ml
946979-0	38	3	>10000
911851-3	31	3	2168,41
422149-8	32	3	2871,17 ng/ml
905698-9	20	3	2181,25
388291-8	89	3	4439,34 ng/ml

registro dos pacientes			
HC	Idade	Grupo	Dosagem dímero D
162618-4	23	3	7685,32
447275-4	95	3	4886,37
110383-7		3	2505,51 ng/ml
177091-3	94	3	2717,77
334789-7	53	3	4033,97
297838-4	61	3	1658,11 ng/ml
690474-1	74	3	365,75
552657-8		3	724,12
191175-9	76	3	2469,71 ng/ml
342679-0		3	7026,42 ng/ml
305275-9	76	3	2945,49 ng/ml
396117-0	24	3	8752,55 ng/ml
841652-0	63	3	5022,00 ng/ml
784647-9	52	3	3053,39 ng/ml
881895-6	36	3	6469,27 ng/ml
880534-7	69	3	2400,07 ng/ml
877503-9	72	3	2079,86 ng/ml
875963-9		3	3529,69 ng/ml
864229-6	40	3	4485,34 ng/ml
862926-2	43	3	4675,01 ng/ml
895867-5	76	3	3378,22 ng/ml
849313-2		3	3475,59 ng/ml
900252-6	78	3	5747,72 ng/ml
839980-3	59	3	9461,66 ng/ml
838013-9	38	3	2633,51 ng/ml
836709-6		3	2337,44 ng/ml
830000-6	31	3	7945,27 ng/ml
827535-2	52	3	2742,22 ng/ml
809734-8		3	4864,66 ng/ml
809571-4		3	3910,18 ng/ml
787953-7	40	3	2190,39 ng/ml
030600-4		3	736,00 ng/ml
923107-2	55	3	5097,81 ng/ml
618966-6	37	3	1967,36
944486-9	45	3	4641,10
540030-2	44	3	2569,97
942326-9		3	5521,14 ng/ml
942120-3	47	3	5138,97 ng/ml
936534-7		3	4559,35 ng/ml
929332-1	26	3	5497,79 ng/ml
889789-7	19	3	1703,28 ng/ml
924915-4	64	3	4644,13 ng/ml
849025-7	65	3	2177,58 ng/ml
920479-2	67	3	6726,51 ng/ml
919390-5	75	3	1380,62 ng/ml
916778-0	74	3	2655,07 ng/ml

registro dos pacientes			
HC	Idade	Grupo	Dosagem dímero D
915851-1	73	3	2064,12 ng/ml
915851-1		3	2092,18 ng/ml
915433-5		3	7610,03 ng/ml
909152-3		3	5154,02 ng/ml
905221-2	33	3	4810,33 ng/ml
928306-5	22	3	6981,44 ng/ml
516103-3	57	3	1432,88 ng/ml
778915-4	60	3	4515,33 ng/ml
855126-7	50	3	2284,47 ng/ml
053387-7	60	3	6387,50 ng/ml
534829-1		3	5595,27 ng/ml
562464-7	68	3	2541,11 ng/ml
588876-2	63	3	1895,00 ng/ml
615928-3	47	3	7862,00 ng/ml
618966-6		3	9476,56 ng/ml
661508-1	80	3	2058,07 ng/ml
680497-5	70	3	1545,69 ng/ml
730234- 0	32	3	953,46 ng/ml
704065-1	80	3	1399,89 ng/ml
931302-8	48	4	1309,60
947057-5	58	4	215,92
932117-8	66	4	828,37
903628-0	55	4	2548,79
352022-9	60	4	1083,22
799399-7	41	4	AS
938335-4	42	4	8538,38
914281-3	77	4	2117,99
944288-5	50	4	1209,77
945186-8	82	4	1030,57
772763-7	50	4	574,27
907881-2	72	4	988,57
620058-7	44	4	551,44
303076-7	75	4	854,35
901411-1	74	4	885,03
118061-7	72	4	4825,30
792596-3	61	4	2272,57
729973-3	72	4	7019,24
945991-1	79	4	5754,51
944065-1	83	4	2130,45
944217-6	63	4	806,14
943740-6	53	4	3705,08
877165-3	66	4	621,32
602660-4	59	4	616,59
805753-6	81	4	412,54
687562-5	72	4	68,61
941369-4	33	4	1009,14

registro dos pacientes			
HC	Idade	Grupo	Dosagem dímero D
944000-1	39	4	245,07
947381-4	36	4	116,25
932489-9	64	4	>10000
932043-1	51	4	1165,75
873709-7	60	4	3230,60
886889-2	60	4	746,13
940131-8	59	4	3291,99
948514-0	59	4	807,89
943724-2	54	4	3867,83
915632-3	78	4	2482,74
598246-9	54	4	4711,22
946010-0	82	4	3468,18
939518-5	76	4	1253,50
722181-3	47	4	2986,92
867817-0	46	4	8256,7
875549-9	42	4	817,56
849419-2	39	4	1072,92
943098-1	76	4	9863,22
555106-6	66	4	2043,43
942471-0	82	4	1478,61
946085-5	47	4	2199,11
784353-0	66	5	1258,03
940594-4	60	5	2398,04
927297-1	51	5	1806,79
737466-4	68	5	4891,7
962596-2	75	5	4744,51
481657-6	49	5	7678,67
927319-5	65	5	859,32
911591-5	73	5	1183,03
944316-8	44	5	1440,37
945675-9	52	5	1798,04
916497-8	65	5	8799,4
666315-7	55	5	629,71
903270-9	54	5	400,55
825089-9	41	5	577,71
716123-1	86	5	1508,78
934083-5	44	5	4917,48
449366-3	66	5	1393,08

Legenda – HC: identificação dos indivíduos por números (ora seu número de prontuário, ora números aleatórios para indivíduos sem registro); idade (quando encontrada); classificação em grupos de acordo com os dados obtidos em prontuário, para posterior análise estatística: 1 para indivíduos do grupo controle; 2 para pacientes sem câncer, sem fenômenos tromboembólicos (TVP ou EP) confirmados; 3 para pacientes sem câncer, com fenômenos tromboembólicos confirmados; 4 para pacientes com câncer e sem fenômenos tromboembólicos confirmados; 5 para pacientes com câncer e com fenômenos tromboembólicos confirmados; valor da dosagem sérica do dímero D.

A Tabela 2 apresenta as análises descritiva e comparativa dos valores do dímero D entre os 5 grupos analisados. As Figuras 1a e 1b constituem a representação gráfica desses dados.

Tabela 2: Análise descritiva e comparativa do dímero D entre os 5 grupos comparados.

DIMEROD		Grupo					Total
Frequency,	Col Pct	,1	,2	,3	,4	,5	
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----							
<=500		50	23	1	5	1	80
		96.15	25.56	1.39	10.64	5.88	
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----							
>500		2	67	71	42	16	198
		3.85	74.44	98.61	89.36	94.12	
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----							
Total		52	90	72	47	17	278
TESTE QUI-QUADRADO: X2=153.87; GL=4; P<0.001							

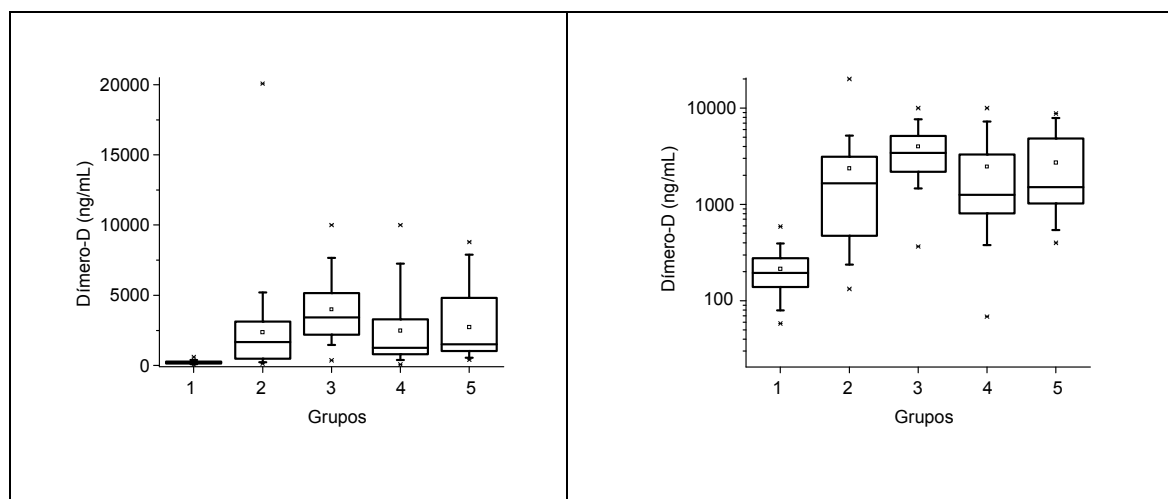
DÍMERO-D									
GRUPO	N	MÉDIA	D. P.	MÍN	Q1	MEDIANA	Q3	MÁX	P-VALOR*

1	52	214.11	116.42	58.22	139.43	194.32	272.92	588.83	P<0.001
2	90	2358.9	2745.2	133.03	485.75	1657.9	3099.7	20085	
3	72	3987.4	2317.4	365.75	2179.4	3426.9	5146.5	10001	
4	47	2469.9	2580.9	68.61	807.89	1253.5	3292.0	10001	
5	17	2722.7	2551.3	400.55	1183.0	1508.8	4744.5	8799.4	

IDADE									
GRUPO	N	MÉDIA	D. P.	MÍN	Q1	MEDIANA	Q3	MÁX	P-VALOR*

2	64	57.56	15.74	24.00	45.50	58.00	69.50	88.00	P=0.366
3	56	54.39	19.88	19.00	38.00	54.50	71.00	95.00	
4	48	60.52	14.28	33.00	49.00	60.00	73.00	83.00	
5	17	59.65	12.38	41.00	51.00	60.00	66.00	86.00	

- p-valor referente ao teste de Kruskal-Wallis para comparação entre 5 grupos. Diferenças significativas (teste post-hoc de Dunn; P<0.05): 'Gr1'≠'Gr2'; 'Gr1'≠'Gr3'; 'Gr1'≠'Gr4'; 'Gr1'≠'Gr5'; 'Gr2'≠'Gr3'; 'Gr3'≠'Gr4'; 'Gr3'≠'Gr5'.



Figuras 1a e 1b: Representação gráfica dos dados contidos na Tabela 2 (em diferentes escalas). Análise comparativa do dímero D entre os 5 grupos analisados, com os respectivos valores mínimos e máximos, medianas e quartis de cada grupo.

Para a obtenção de pontos de corte para os valores do dímero-D que discriminem os controles (padrão-ouro) dos 4 grupos de pacientes, foi utilizada a Análise da Curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) [15,16]. Também foram feitas curvas ROC para comparação dos grupos 2 e 3 e dos grupos 5 e 3, frente aos resultados demonstrados na Tabela 2 (comparações onde se detectou diferenças significativas). A análise entre os grupos 3 e 4 não foi realizada devido à falta de significado clínico à interpretação desta comparação. A Tabela 3 apresenta os resultados de cada comparação efetuada.

Tabela 3: Resultados das análises da curva ROC para valores de dímero-D.

Medidas	Grupo 1 vs Grupo 2*	Grupo 1 vs Grupo 3*	Grupo 1 vs Grupo 4*	Grupo 1 vs Grupo 5*	Grupo 2 vs Grupo 3*	Grupo 5 vs Grupo 3*
Área sob a Curva	0.929	0.998	0.946	0.994	0.738	0.709
(IC95%)	(0.889; 0.968)	(0.994; 1.002)	(0.892; 1.001)	(0.983; 1.006)	(0.663; 0.813)	(0.546; 0.873)
Valor-P	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P=0.008
Sensibilidade (%)	73.33	98.61	89.36	100.00	88.89	86.11
Especificidade (%)	100.00	100.00	98.08	92.31	50.00	64.71
Acurácia (%)	83.10	99.19	93.94	94.20	67.28	82.02
Valor Preditivo Positivo (%)	100.00	100.00	97.67	80.95	58.72	91.18
Valor Preditivo Negativo (%)	68.42	98.11	91.07	100.00	84.91	52.38
Ponto de Corte	D>605.20	D>656.48	D>528.58	D>399.18	D>1640.17	D>1850.90

* Grupo A vs Grupo B: primeiro grupo estabelecido como padrão-ouro (Grupo A) e segundo grupo fixado como grupo comparativo (Grupo B) para obtenção do ponto de corte

A seguir, são apresentadas as curvas ROC de cada comparação.

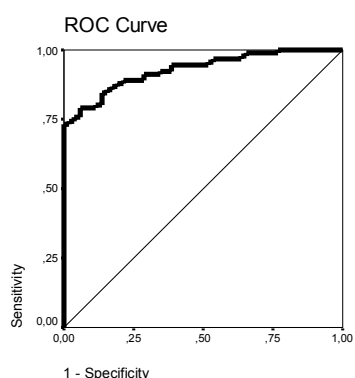


Figura 2: Curva ROC Grupo 1 vs 2

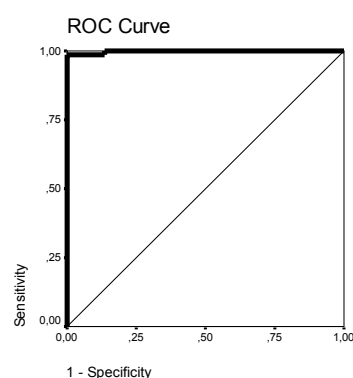


Figura 3: Curva ROC Grupo 1 vs 3

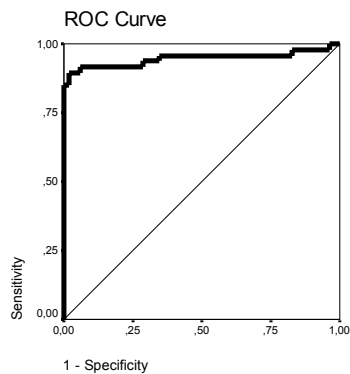


Figura 4: Curva ROC Grupo 1 vs 4

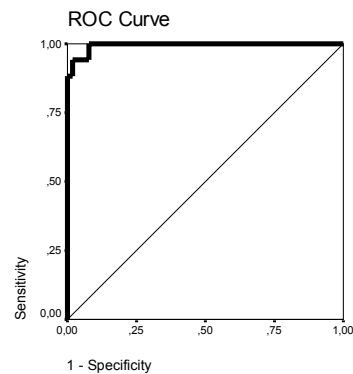


Figura 5: Curva ROC Grupo 1 vs 5

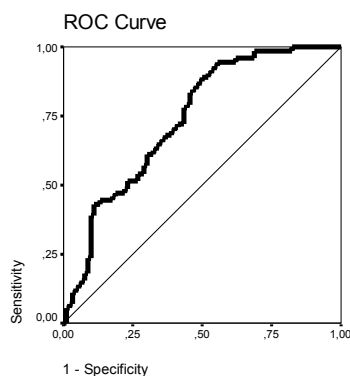


Figura 6: Curva ROC Grupo 2 vs 3

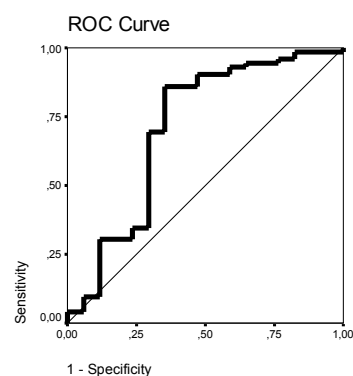


Figura 7: Curva ROC Grupo 5 vs 3

Figuras 2 a 7: Curvas ROC correspondentes a cada comparação dois a dois efetuada

05. Discussão/Conclusões:

O teste de Kruskal-Wallis mostrou que houve diferença significativa entre os 5 grupos comparados. Em seguida, foi realizado o teste de comparações múltiplas de Dunn, que seria equivalente ao teste de Tukey quando se usa a ANOVA, para indicar quais grupos são diferentes entre si. No rodapé da tabela 2 estão os resultados referentes às comparações dois a dois feitas entre os grupos ($P < 0.05$). Assim, é possível ver que não houve diferença significativa entre os grupos 2 e 4, 2 e 5, e também entre os grupos 4 e 5, mas há diferença significativa entre os grupos 3 e 4, e 3 e 5.

Em relação às curvas ROC traçadas, para o presente estudo é interessante a interpretação das curvas que envolvem os pacientes oncológicos (grupos 4 e 5).

Assim, inicialmente temos a curva de comparação entre o grupo controle e pacientes com câncer sem tromboembolismo. Essa curva define com ponto de corte valores de dímero D acima de 528,58 ng/ml, e tem sensibilidade de 89,36%, com 8,08% de especificidade, acurácia de 93,94%, VPP de 97,67% e VPN de 91,07%. Apesar do pouco valor prático de tais comparações, essa curva favorece a noção de que os valores de dímero D são elevados em pacientes oncológicos, mesmo sem TVP/EP. A curva seguinte compara o grupo controle com pacientes com câncer e tromboembolismo confirmado. Nesse caso, estabelece-se como ponto de corte valores de dímero D acima de 399,18 ng/ml, com sensibilidade de 100%, especificidade de 92,31%, acurácia de 94,20%, VPP de 80,95% e VPN de 100%, mostrando a importância do teste na exclusão do diagnóstico. Há ainda a curva ROC para o grupo de pacientes sem câncer com TVP/EP comparados ao grupo de pacientes oncológicos com TVP/EP, que apresenta, para um ponto de corte de 1850,90 ng/ml, sensibilidade de 86,11%, especificidade de 64,71%, acurácia de 82,02%, VPP de 91,18% e VPN de 52,38%, para um $P=0,008$ (todas as outras curvas apresentam $P<0,001$). Essa curva mostra apenas a diferença entre pacientes com e sem câncer quando apresentam fenômenos tromboembólicos, mostrando uma tendência ao aumento do dímero D nos pacientes oncológicos e uma possibilidade de acerto diagnóstico de 91,18% em pacientes oncológicos com TVP/EP mesmo quando em comparação com pacientes com o dímero D já elevado.

No presente estudo não se detectou valores significativamente diferentes de dímero D (DD) em pacientes com ou sem câncer com suspeita não confirmada de TVP/EP, e mesmo entre esses e os pacientes com câncer com TVP, todos com valores elevados de

dímero, mas com medianas inferiores ao da mediana do grupo de pacientes com TVP/EP confirmada, sem câncer. Este resultado provavelmente se deve ao pequeno tamanho amostral do grupo 5, com apenas 17 indivíduos, porque, se observados os valores mínimo e máximo da concentração de DD neste grupo e os respectivos quartis, vê-se que se encontram bastante elevados e demonstram uma tendência à aproximação com o grupo 3, de pacientes com TVP. Essa tendência segue padrões observados recentemente na literatura, em estudo prospectivo com metodologia semelhante de comparação dos valores do dímero D entre pacientes com ou sem câncer, durante eventos tromboembólicos agudos, apontando para um aumento desses valores nos pacientes com câncer como única alteração laboratorial encontrada (média: 4.27 DP: +/- 4.04 vs. média: 2.58 DP: +/- 1.83 mg/L para pacientes com TVP/EP, com e sem câncer respectivamente, $P = 0.055$) [11].

Um número maior de casos precisa ser investigado, mas, considerando os resultados ora obtidos, o uso do dímero D como teste diagnóstico em pacientes oncológicos ainda encontraria dificuldades para o estabelecimento de valores de corte

O pequeno número de pacientes com câncer e fenômenos tromboembólicos acessados no espaço de um ano pode ser atribuído em parte a um importante retardo havido por parte do HC na implantação das dosagens de dímero na rotina hospitalar. Assim, um bom número de casos foi primariamente encaminhado a outros serviços sem que as determinações pudessem ter sido efetuadas.

06. Referências Bibliográficas:

1. Cina G, Marra R, Di Stasi C, Macis G., *Epidemiology, pathophysiology and natural history of venous thromboembolism*. Rays, 1996. **21**(3): p. 315-27.
2. Perrier, A., *Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism*. Haematologica, 1997. **82**(3): p. 328-31.
3. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, Hull RD, Hyers TM, Leeper KV, Morris TA, Moser KM, Raskob GE, Shure D, Sostman HD, Taylor Thompson B., *The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(3): p. 1043-66.
4. Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, Novotny W, Snyder S, Dewhirst M, Greenberg C., *Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma*. Cancer, 2004. **101**(1): p. 77-82.
5. Tseng CS, Lo HW, Chen PH, Chuang WL, Juan CC, Ker CG., *Clinical significance of plasma D-dimer levels and serum VEGF levels in patients with hepatocellular carcinoma*. Hepatogastroenterology, 2004. **51**(59): p. 1454-8.
6. Crippa L, D'Angelo SV, Tomassini L, Rizzi B, D'Alessandro G, D'Angelo A., *The utility and cost-effectiveness of D-dimer measurements in the diagnosis of deep vein thrombosis*. Haematologica, 1997. **82**(4): p. 446-51.
7. Falanga, A., *The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis*. Haematologica, 2005. **90**(2): p. 149b.
8. Schutgens, R.E., et al., *The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis*. Haematologica, 2005. **90**(2): p. 214-9.
9. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR., *D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism*. J Thromb Haemost, 2005. **3**(6): p. 1239-42.
10. Mountain, D., *Diagnosing pulmonary embolism: a question of too much choice?* Emerg Med (Fremantle), 2003. **15**(3): p. 250-62.
11. Kolomansky A, Hoffman R, Sarig G, Brenner B, Haim N., *Prospective evaluation of patients hospitalized with venous thromboembolism: comparison between cancer and non-cancer patients*. Isr Med Assoc J. 2006 Dec;8(12):848-52.
12. Conover, W. J., *Practical Nonparametric Statistics*. New York: John Wiley & Sons, 1971.
13. Fleiss, J. L., *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York: John Wiley & Sons, 2nd ed, 1981.
14. Siegel, S., *Estatística Não-Paramétrica para as Ciências do Comportamento*. São Paulo: McGraw-Hill, 1975.
15. Fletcher, R.H. & Fletcher S. W., *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. Porto Alegre: Artmed, 4^a ed, 2006.
16. Fletcher, R.H.; Fletcher S. W. & Wagner, E. H., *Epidemiologia Clínica*. Porto Alegre: Artes Médicas, 2^a ed. Revisada, 1991.