



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

RAQUEL BENTO DANIEL LOPES FERNANDES

***ADEQUAÇÃO DO PEDIDO DE D-DÍMEROS NO
CONTEXTO DO SERVIÇO DE URGÊNCIA***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR ARMANDO CARVALHO
DOUTORA ADÉLIA SIMÃO**

[MARÇO/2015]

TÍTULO: ADEQUAÇÃO DO PEDIDO DOS D-DÍMEROS NO CONTEXTO DO
SERVIÇO DE URGÊNCIA

Artigo científico original

Autor: Raquel Bento Daniel Lopes Fernandes

Data de Nascimento: 03 de Outubro de 1991

Naturalidade: Coimbra

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Email: raquelfernandesp@gmail.com

RESUMO

O doseamento dos D-dímeros é um método complementar de diagnóstico validado para a exclusão de tromboembolismo venoso quando o índice de suspeita deste diagnóstico é baixo. Partindo de uma análise retrospectiva este estudo avaliou o impacto do doseamento dos D-dímeros na prática clínica do Serviço de Urgência. Foram recolhidos dados de 200 relatórios de episódio de urgência envolvendo doentes a quem foi solicitada a determinação dos D-dímeros. Constatou-se que 63% dos doentes apresentaram valores dos D-dímeros dentro do intervalo de referência ($\leq 0,6 \mu\text{g/mL}$ UEF) e foi diagnosticada embolia pulmonar a quatro doentes (2%). Observou-se que a pontuação da *Revised Geneva score* não foi registada nos relatórios de episódio de urgência e a pontuação da *Wells rule* surgiu em dois relatórios. A aplicação de sistemas de probabilidade pré-teste permitiu constatar que mais de metade dos doentes não apresentou qualquer das características clínicas pontuáveis por *Revised Geneva score* e em 29% dos doentes não foram identificados quaisquer fatores de risco para o desenvolvimento de embolia pulmonar. Foi requerida angiografia torácica por tomografia computadorizada a 20% dos doentes que apresentaram D-dímeros acima do intervalo de referência. Assim, concluiu-se que a atual abordagem diagnóstica é ineficiente, uma vez que a requisição do doseamento dos D-dímeros não teve em conta o grau de probabilidade de embolia pulmonar e o resultado do seu doseamento apresentou escassa utilidade no subsequente estudo. Reforça-se a necessidade de aumentar a atenção proporcionada à clínica e aos sistemas de probabilidade pré-teste na avaliação inicial dos doentes e na decisão acerca dos exames complementares, designadamente o doseamento dos D-dímeros.

Palavras-chave: D-dímeros, Embolia Pulmonar, Modelo de Predição Clínica, Diagnóstico, Serviço de Urgência

ABSTRACT

Negative D-dimer values are validated for ruling out pulmonary embolism when the index of suspicion of this diagnosis is low. The aim of this study was to clarify the impact of D-dimer testing in clinical practice in emergency services. We retrospectively analyzed 200 reports of patients' urgency episodes, who were admitted to the emergency service and who had D-dimers test ordered. Results showed that 63% of these patients exhibited values within the reference ($\leq 0,6 \mu\text{g/mL FEU}$). Pulmonary embolism was diagnosed in four patients (2%). *Revised Geneva score* was not reported in urgency episodes and *Wells rule* was recorded in only two cases. Inferring the score assigned to each patient through *Revised Geneva score*, we found that half of the patients showed a zero score. In 29% of the patients no risk factors for pulmonary embolism were identified. Computed tomography angiographies were requested for only 20% of the patients who had D-dimer above the reference range. We concluded that the current approach to diagnosing pulmonary embolism is inefficient, considering that the determination of D-dimer does not take into account the degree of probability of pulmonary embolism and the result of this determination has limited use in the subsequent study. As such, this work reinforces the need to increase the attention provided to the clinical manifestations and to pretest probability systems during patients' initial assessment as well as regarding complementary diagnostic tests, namely D-dimer testing.

Key-words: D-dimer, Pulmonary Embolism, Clinical Prediction Rule, Diagnosis, Hospital Emergency Service

INTRODUÇÃO

O doseamento dos D-dímeros é um método complementar de diagnóstico validado para a exclusão de tromboembolismo venoso (TEV)¹⁻⁵ e, em casos selecionados, para avaliação do risco de recorrência de TEV^{4,6}. Existindo inúmeros fatores que aumentam o valor dos D-dímeros^{4,7-11}, tem sido recentemente objeto de investigação a utilidade do seu doseamento na exclusão de coagulação vascular disseminada¹² e no prognóstico de diversas patologias como cancro¹³⁻¹⁶, pancreatite aguda^{17,18}, eventos cardiovasculares^{13,19-21}, pneumonia^{22,23}, infecção e sépsis²⁴.

O TEV manifesta-se através de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP). A incidência anual de TEV é de 117 por 100.000²⁵, duplicando a cada década de vida³, sendo a incidência de EP cerca de 69 por 100.000²⁵. O TEV é consequência da interação entre fatores de risco relacionados com o doente – geralmente permanentes – e fatores de risco relacionados com o contexto – geralmente temporários². Entre os fatores de risco com forte impacto destacam-se a ocorrência de trauma major, fraturas dos membros inferiores ou lesões da medula espinhal e a colocação de próteses articulares. Também o cancro é reconhecido como fator predisponente e, em mulheres em idade fértil, a administração de contraceção oral é o fator predisponente mais frequente². Contudo, em cerca de 25% dos doentes com TEV não é detetado qualquer fator de risco²⁶. Metade dos episódios de TEV estão associados a hospitalização, e cerca de metade destes ocorrem em doentes submetidos a cirurgia³. A EP é a maior causa de morte prevenível em doentes hospitalizados^{26,27}.

Os sintomas e sinais de EP não são específicos, variando tanto com a extensão da área afectada pela embolia como com as comorbilidades do doente^{2,3,5}. Em 90% dos casos, a suspeita de EP surge pela presença de sintomas como dispneia de início súbito, toracalgia e síncope²⁸. Embora a TVP esteja presente na maioria dos doentes com EP, menos de ¼ apresenta sinais ou sintomas de TVP³. Assim, embora a constatação da ocorrência dos sinais e

sintomas mais frequentes associada à realização dos testes laboratoriais de rotina não permita a exclusão ou confirmação de EP, esta avaliação inicial permite detetar os doentes com maior risco de apresentar EP. A avaliação clínica, que deve ser considerada como o primeiro passo na abordagem diagnóstica de uma suspeita de EP^{2,5,29}, pode estar implícita no julgamento clínico ou, preferencialmente, deve ser validada por uma escala de probabilidade pré-teste (PPT) e o seu resultado deve ser documentado^{2,5,29}. Existem várias escalas de PPT validadas destacando-se *Wells rule* e *Revised Geneva score*. Em doentes com probabilidade clínica baixa ou moderada, procede-se à determinação do valor dos D-dímeros, sendo que um resultado negativo obtido através de métodos com elevada sensibilidade, apresenta um elevado valor preditivo negativo, permitindo assim excluir, com segurança, EP^{2,5,29-31}. Nestes doentes não deve ser realizado estudo imagiológico adicional para estudo de EP^{2,5}. É necessário ter em conta que a especificidade dos D-dímeros diminui com a idade, aproximando-se dos 10% em doentes com mais de 80 anos³². O doseamento dos D-dímeros não deve ser realizado em doentes com elevada PPT, cedendo lugar à avaliação imagiológica, preferencialmente através de angiografia por Tomografia Computorizada (angio-TC)^{2,5}.

A requisição não criteriosa do doseamento dos D-dímeros poderá levar a uma solicitação excessiva deste com conseqüente enviesamento da abordagem diagnóstica procedente. Neste contexto, o objetivo deste trabalho é esclarecer a utilidade do doseamento dos D-dímeros e o seu impacto na prática clínica, através da análise do relatório completo de episódio de urgência de 200 doentes, atendidos no Serviço de Urgência do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

A presente pesquisa é suportada por um estudo retrospectivo que implicou recolha sequencial de dados do relatório completo de episódio de urgência dos doentes a quem foi solicitada a determinação dos D-dímeros no Serviço de Urgência do CHUC.

Análise Estatística

O programa informático utilizado para efetuar a análise estatística foi o *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS - versão 22.0 para Windows).

Na análise dos dados utilizámos a estatística descritiva e inferencial. Na descrição univariada das variáveis recorremos a medidas de tendência central e dispersão. Os coeficientes de assimetria e de curtose e o teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para verificar a distribuição das variáveis contínuas. Na análise bivariada recorremos ao coeficiente de correlação de Spearman (ρ) para identificar a força da relação entre duas variáveis contínuas. O teste de independência do qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para explorar a relação entre duas variáveis categóricas. Incluiu a correção de continuidade de Yates, porque estávamos em presença de uma tabela cruzada de 2x2. O teste binomial foi utilizado para testar a proporção da ocorrência de uma variável dicotómica. Definiu-se para o estudo um nível de significância de 5%.

Procedimentos

Após autorização para realizar o estudo efetuámos a recolha retrospectiva de 200 relatórios completos de episódio de urgência de doentes que recorreram ao Serviço de Urgência (SU) do CHUC, entre 29/01/2014 e 07/02/2014, e a quem foi solicitada a determinação dos D-dímeros. Estes corresponderam a 2,7% dos 7457 utentes observados no SU no referido período.

As categorias de análise selecionadas para o estudo foram os D-dímeros, as queixas e fatores de risco para EP apresentados pelos utentes, os exames complementares de diagnósticos (ECDs) realizados e o diagnóstico final, referidos no relatório completo de episódio de urgência. Os indicadores selecionados para fatores de risco para o desenvolvimento de EP foram os seguintes: idade > 65 anos, insuficiência cardíaca ou respiratória crónica, fibrilhação auricular, obesidade, tumor maligno com cura < 1 ano, varizes, TVP prévia, artroplastia total da anca ou do joelho, AVC com subsequente paralisia motora, imobilização, quimioterapia, fractura no último mês, contraceptivos orais, EP prévia, gravidez/pós-parto, cirurgia geral major recente, trauma major, lesão da medula espinhal, artroscopia do joelho, cateter venoso central, terapêutica hormonal de substituição e trombofilias. Relativamente aos ECDs solicitados, apenas foram considerados exames laboratoriais (doseamento D-dímeros, troponinas, BNP), gasometria, ECG, radiografia do tórax (Rx), angio-TC torácica, cintigrafia de ventilação-perfusão, ecocardiografia ecodoppler venoso, ressonância magnética e angiografia pulmonar.

Utilizaram-se *Wells rule* e *Revised Geneva score* para avaliar a probabilidade pré-teste dos doentes. A pontuação foi atribuída a cada doente através da observação dos dados documentados nos relatórios completos de episódio de urgência. Embora ambas as versões tenham sido simplificadas com o objetivo de aumentar a sua utilização na prática clínica, optou-se por aplicar as suas versões originais. A *Wells rule* permite a divisão dos doentes, segundo a sua probabilidade clínica de desenvolver EP, em probabilidade alta (mais de 6 pontos), média (entre 2 e 6 pontos), baixa (entre 0 e 1 pontos) ou em EP provável (mais de 4 pontos) e EP improvável (entre 0 e 4 pontos). Esta escala valoriza em 1 ponto os seguintes fatores – hemoptises e tumor ativo; em 1.5 pontos as seguintes características – EP ou TVP prévios, frequência cardíaca superior ou igual a 100 batimentos por minuto (b.p.m.) e cirurgia ou imobilização nas 4 semanas anteriores; em 3 pontos os seguintes fatores – sinais clínicos

de TVP e diagnóstico alternativo menos provável que EP². A *Revised Geneva score* subdivide os doentes, segundo a sua probabilidade clínica de desenvolver EP, em probabilidade clínica alta (mais de 10 pontos), média (entre 4 e 10 pontos) e baixa (entre 0 e 3 pontos) ou EP provável (mais de 5 pontos) e EP improvável (entre 0 e 5 pontos). Esta escala valoriza em 1 ponto idade superior a 65 anos; em 2 pontos as seguintes características – cirurgia ou fratura ocorridas no último mês, hemoptises e tumor ativo; em 3 pontos os seguintes fatores – EP ou TVP prévios, frequência cardíaca entre 75 e 94 b.p.m. e dor unilateral no membro inferior; em 4 pontos as seguintes características – dor à palpação profunda do membro inferior e edema unilateral; em 5 pontos as seguintes características – frequência cardíaca superior ou igual a 95 b.p.m.².

Os doentes foram divididos em dois grupos: Grupo 1 – doentes com valor dos D-dímeros dentro dos valores de referência utilizados no laboratório do CHUC, correspondendo a valores $\leq 0,6$ $\mu\text{g/mL}$ unidades equivalentes de fibrinogénio (UEF); Grupo 2 – doentes com valor dos D-dímeros superior aos valores de referência, correspondendo a valores $> 0,6$ $\mu\text{g/mL}$ UEF.

Os D-dímeros foram doseados pelo método imunoturbidimétrico, que apresenta alta sensibilidade (100%) e especificidade intermédia (46,8%)³³.

RESULTADOS

Verificou-se uma partição paritária nos doentes ao nível do sexo (100 doentes do sexo masculino vs. 100 do sexo feminino). Ao nível das idades a idade mínima situa-se no 18 anos enquanto a máxima nos 94 anos, sendo a média aritmética de 62,85 ($DP = 19,17$). A mediana é 68 e a moda mais baixa é 72 anos.

As queixas mais frequentes à admissão dos doentes no SU são toracalgia (25,5%) e dispneia (19,5%) (Tabela 1). Em seis doentes foi registada a suspeita de EP ou TVP (1,3%) ou de

edema agudo do pulmão (EAP) (1,3%) como diagnóstico mais provável. Este facto deve-se a um contacto prévio do doente com equipas médicas de emergência e reanimação ou equipas de outros centros hospitalares, deixando assim de ser documentada a principal queixa reportada pelo doente.

Os diagnósticos de alta mais comuns são infeções respiratórias (24%), insuficiência cardíaca ou arritmia (13,5%) e toracalgia (13,5%). Apenas a 4 doentes foi diagnosticada EP (Tabela 2).

Tabela 1 – Queixas

	<i>n</i>	%
Toracalgia	59	25,5
Dispneia	45	19,5
Tosse	13	5,6
Lipotimia ou síncope	13	5,6
Taquicardia	10	4,3
Febre	9	3,9
Cefaleia isolada	8	3,5
TCE	7	3,0
Vómitos	6	2,6
Dor abdominal	4	1,7
Mau estar	5	2,2
Hemoptises	3	1,3
Suspeita de EP ou TVP ^b	3	1,3
Ansiedade	2	0,9
Suspeita de EAP ^b	3	1,3
Outras ^a	41	17,7
Total	230	100

Nota – TCE = Traumatismo crânio-encefálico

^a Nesta categoria englobam-se todas as queixas com frequência igual a 1.

^b Nestes grupos incluem-se os doentes cuja observação médica teve lugar antes da entrada no SU

Tabela 2 – Diagnóstico

	<i>n</i>	%
Infeções respiratórias	48	24,0
Insuficiência cardíaca ou arritmia	27	13,5
Toracalgia	27	13,5
Alterações neurológicas ou do SNC	15	7,5
Lipotimia ou síncope	12	6,0
Enfarte	10	5,0
Cefaleia	5	2,5
Alterações respiratórias ^a	4	2,0
Sépsis	4	2,0
Ansiedade	4	2,0
Dor abdominal	4	2,0
EP	4	2,0
Carcinoma	3	1,5
Febre	2	1,0
Vómitos	2	1,0
HTA	2	1,0
EAP	2	1,0
Outros ^b	25	12,5
Total	200	100

Nota – SNC = Sistema nervoso central; HTA = Hipertensão Arterial;

^a Nesta categoria incluem-se: tosse, dispneia e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC); ^b Nesta categoria englobam-se todas as queixas com frequência igual a

Em cerca de metade dos doentes com toracalgia o diagnóstico de saída foi toracalgia (44,1%) ou enfarte (15,3%). Em metade (48,9%) dos doentes que apresentaram dispneia como sintoma principal foi diagnosticada infeção respiratória, e em 22,2% o diagnóstico final foi insuficiência cardíaca ou arritmia. Relativamente aos doentes que manifestaram tosse, a 46,2% dos doentes foi diagnosticada infeção respiratória e a 23,1% outras alterações respiratórias.

Tabela 3 – Diagnóstico para as queixas mais comuns – dispneia, toracalgia e tosse

	<i>n</i>	Dispneia	%	Toracalgia	%	Tosse	%
Infeções respiratórias	48	22	48,9	10	16,9	6	46,2
Insuficiência cardíaca ou arritmia	27	10	22,2	5	8,5	2	15,4
Toracalgia	27	1	2,2	26	44,1	0	0,0
Enfarte	10	1	2,2	9	15,3	0	0,0
Alterações respiratórias	4	2	4,4	1	1,7	3	23,1
Ansiedade	4	2	4,4	2	3,4	0	0,0
EP	4	1	2,2	0	0,0	0	0,0
Outros	76	6	13,3	6	10,2	2	15,4
Total	200	45	100	59	100,0	13	100,0

Relativamente aos fatores de risco, 54,5% dos doentes apresentam idade superior a 65 anos, 40,5% exibem insuficiência cardíaca ou respiratória, 12% revelam fibrilhação auricular (FA), 9,5% são obesos e 8% apresentam tumor maligno ativo ou com cura inferior a 1 ano (Tabela 4).

Tabela 4 – Fatores de risco para ocorrência de EP

	<i>n</i>	%
Idade > 65 anos	109	54,5
Insuficiência cardíaca ou respiratória crónica	81	40,5
Fibrilhação auricular	24	12
Obesidade	19	9,5
Tumor maligno com cura < 1 ano	16	8
Varizes	9	4,5
TVP prévia	5	2,5
Atroplastia total da anca ou do joelho	5	2,5
AVC com subsequente paralisia motora	5	2,5
Imobilização	5	2,5
Quimioterapia	4	2
Fractura no último mês	3	1,5
Contraceptivos orais	3	1,5
EP prévia	2	1
Gravidez/pós-parto	1	0,5
Total	311	100

Nota – AVC = Acidente vascular cerebral ()

Em 29% dos doentes não foram identificados quaisquer fatores de risco para a ocorrência de EP e em 27,5% estavam descritos apenas 1 fator de risco (Figura 1).

Excluindo a idade como fator de risco, a percentagem de doentes sem qualquer fator de risco sobe para 44,5% e a percentagem de doentes com apenas 1 fator de risco sobe para 38,5% (Figura 2).

Figura 1 – Número de fatores de risco para ocorrência de EP por doente

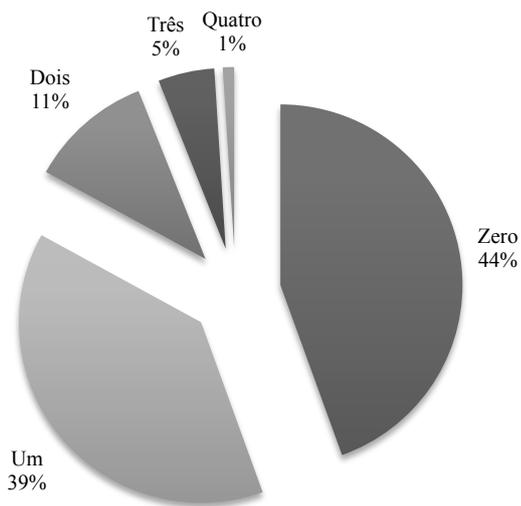
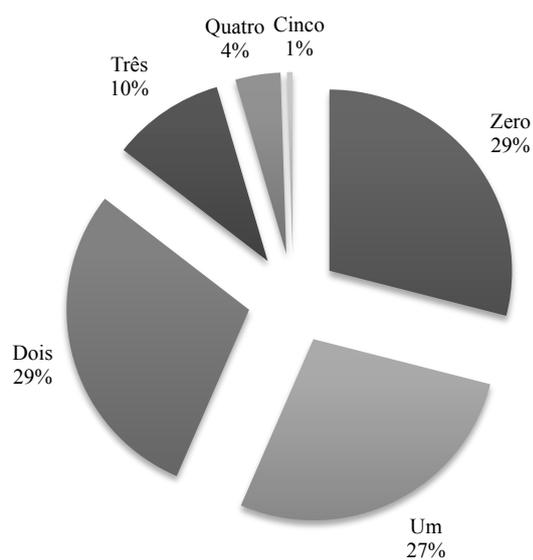


Figura 2 – Número de fatores de risco para ocorrência de EP por doente excluindo a idade



O doseamento dos D-dímeros foi solicitado a 2,7% dos 7457 doentes que se dirigiram ao SU neste período. Destes, 63% dos doentes apresentavam valores dentro dos de referência (Tabela 5).

Tabela 5 – Valor dos D-dímeros

	<i>n</i>	%	
≤ 0,6 µg/mL UEF	126	63,0	<i>Min</i> = 0,01; <i>Max</i> = 58,30
> 0,6 µg/mL UEF	74	37,0	<i>M</i> = 1,63; <i>Md</i> = 0,41; <i>Mo</i> = 0,29
Total	200	100,0	<i>DP</i> = 5,07

Nota – *Min* = Mínimo; *Max* = Máximo; *M* = Média; *Md* = Mediana; *Mo* = Moda; *DP* = Desvio-padrão.

Os ECDs mais solicitados foram o eletrocardiograma (ECG), em 77% dos doentes, e a Rx, em 76% dos doentes. Em 8,5% dos doentes foram realizadas angio-TC torácica. Apenas 13

doentes não foram submetidos à realização de ECDs, excluindo os exames laboratoriais (Tabela 6).

Tabela 6 – Exames complementares de diagnóstico, excluindo os exames laboratoriais

	<i>n</i>	%
ECG	154	77,0
Radiografia do tórax	152	76,0
Angio-TC torácica	17	8,5
Cintigrafia de ventilação-perfusão	1	0,5
Ecocardiografia	1	0,5
Sem ECDs	13	6,5
Total	200	100

Nota – Não foram solicitados ecodoppler venoso, ressonância magnética e angiografia pulmonar.

Ao analisar os ECDs requeridos segundo o valor dos D-dímeros verifica-se que a percentagem de doentes que realizou ECG e Rx é semelhante em ambos os grupos. Pelo contrário, 20,3% dos doentes do Grupo 2 foram submetidos à realização de angio-TC torácica, contra 1,6% do Grupo 1 (Tabela 7).

Tabela 7 – Exames complementares de diagnóstico solicitados segundo o valor dos D-dímeros

	Grupo 1 ($\leq 0,6 \mu\text{g/mL}$ UEF)		Grupo 2 ($> 0,6 \mu\text{g/mL}$ UEF)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ECG	98	77,8	56	75,7
Radiografia do tórax	91	72,2	61	82,4
Angio-TC torácica	2	1,6	15	20,3
Cintigrafia de ventilação-perfusão	0	0,0	1	1,4
Ecocardiografia	0	0,0	1	1,4
Sem ECDs	10	7,9	3	4,1
Total	126	63	74	37

Ao analisar os diagnósticos consoante o valor dos D-dímeros verifica-se que o diagnóstico de lipotímia ou síncope está exclusivamente associado a valores dos D-dímeros dentro dos valores de referência. Também a toracalgia está maioritariamente (92,6%) associada a valores dos D-dímeros dentro dos valores de referência, sendo esta relação estatisticamente

significativa. Por outro lado, EP, sépsis, febre, vômitos e edema agudo do pulmão estão associados unicamente a valores dos D-dímeros superiores aos valores de referência (Tabela 8).

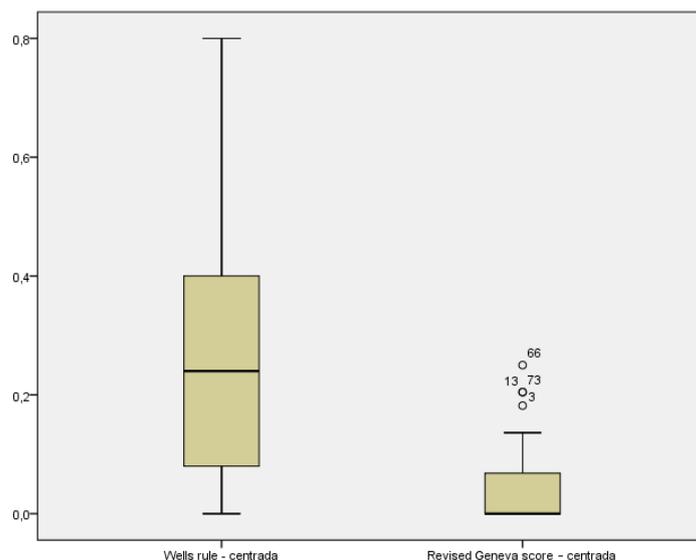
Tabela 8 – Diagnóstico segundo o valor dos D-dímeros

	<i>n</i>	Grupo 1 ($\leq 0,6 \mu\text{g/mL}$ UEF)		Grupo 2 ($> 0,6 \mu\text{g/mL}$ UEF)		<i>p</i>
			%		%	
Infeções respiratórias	48	26	54,2	22	45,8	0,665
Insuficiência cardíaca ou arritmia	27	20	74,1	7	25,9	0,019
Toracalgia	27	25	92,6	2	7,4	<0,001
Alterações neurológicas ou do SNC	15	7	46,7	8	53,3	1,000
Lipotímia ou síncope	12	12	100	0	0	<0,001
Enfarte	10	6	60	4	40	0,754
Sépsis	4	0	0	4	100	0,125
EP	4	0	0	4	100	0,125
Outros	53	30	56,6	23	43,4	
Total	200	126	63	74	37	

A aplicação de *Revised Geneva score* resultou numa menor dispersão de pontuações quando comparada com *Wells rule* ($DP_{RGSS} = 0,04$ vs. $DP_{NWSS} = 0,19$) (Figura 3). A par da concentração dos dados, mais de 50% das pontuações de *Revised Geneva score* correspondem ao valor zero. Assim, a mediana da *Wells rule* situa-se no valor $3 \Leftrightarrow 0,24$ enquanto a mediana da *Wells rule* é $0 \Leftrightarrow 0$ (Tabela 9).

Apenas em dois relatórios de episódio de urgência foi registada a pontuação atribuída ao doente segundo *Wells rule*. Verifica-se que existe uma relação baixa, positiva e significativa entre os valores dos D-dímeros e *Revised Geneva score* ($\rho = 0,28$; $n = 200$; $p < 0,001$) e os valores dos D-dímeros e *Wells rule* ($\rho = 0,26$; $n = 200$; $p < 0,001$) (Tabela 10).

Figura 3 – Distribuição dos valores relativos a *Wells rule* e a *Revised Geneva score*



Nota – As extremidades de cada *box-plot* correspondem ao primeiro e terceiro quartis e a linha dentro da caixa representa a mediana na *Wells rule* enquanto na *Revised Geneva score* a mediana é coincidente com o valor mínimo.

Tabela 9 – Estatística descritiva das variáveis

	<i>Wells rule</i>	<i>Revised Geneva score</i>	<i>Wells rule</i> – centrada	<i>Revised Geneva score</i> – centrada
Média	3,29	0,57	0,26	0,03
Mediana	3,00	0,00	0,24	0,00
Desvio-padrão	2,42	0,98	0,19	0,04
Mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00
Máximo	10,00	5,50	0,80	0,25

Tabela 10 – Correlação de *Spearman* entre os valores dos D-dímero, *Wells rule* e *Revised Geneva score*

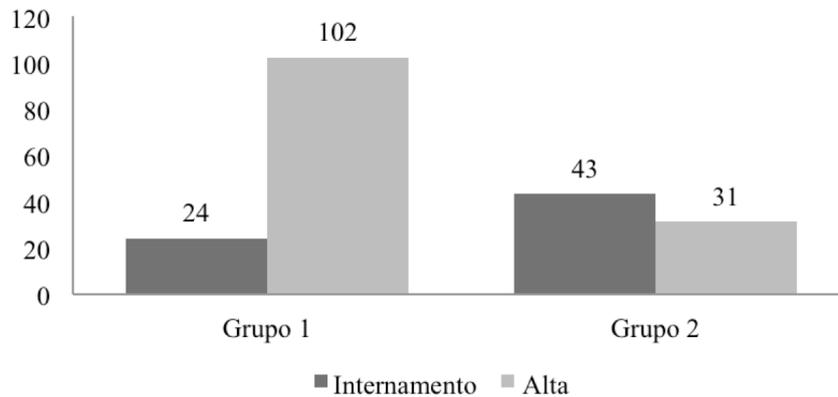
	D-dímeros	<i>Revised Geneva score</i>	<i>Wells rule</i>
D-dímeros	-	0,280**	0,258**
<i>Revised Geneva score</i>		-	0,685**
<i>Wells rule</i>			-

Nota – ** $p < 0,001$ (bilateral) (2 extremidades).

O teste de independência de qui-quadrado indica uma associação significativa entre os pontos de corte dos valores dos D-dímeros e o destino dos doentes (alta vs. internamento), χ^2 (1, $n =$

200) = 30,89, $p < 0,001$, uma vez que 63,6% dos doentes internados apresenta valores dos D-dímeros superiores aos valores de referência (Figura 4).

Figura 4 – Destino dos doentes segundo o valor dos D-dímeros



Ao avaliar os diagnósticos que motivaram o internamento observa-se que apenas os doentes com valor dos D-dímeros e alterações neurológicas ou do SNC e carcinoma foram internados. Patologias como EP, sépsis, febre, vômitos e EAP, que estão associados unicamente a valores dos D-dímeros superiores aos valores de referência, motivaram o internamento de todos os doentes afetados.

DISCUSSÃO

O doseamento dos D-dímeros foi solicitado a 200 dos 7457 doentes que se dirigiram ao SU, tendo sido diagnosticada EP a 4 doentes. Embora, *a priori* o número de doentes a quem foi solicitado doseamento dos D-dímeros pareça reduzido (2%), o estudo mais aprofundado permite-nos perceber que este pedido nem sempre teve em consideração o grau de probabilidade de EP. A ausência de protocolo de abordagem de EP dificultou a percepção do motivo da requisição dos D-dímeros. Esta limitação poderia ser superada através da realização de um estudo longitudinal prospectivo com registo detalhado dos fatores de risco.

Consideramos no entanto que um estudo deste tipo não representaria a real abordagem clínica aos doentes com suspeita de EP.

Os sintomas mais frequentemente reportados pelos doentes a quem foi solicitado o doseamento dos D-dímeros à admissão no SU foram toracalgia, dispneia e tosse. Contudo, estes sintomas são também característicos de outras patologias como se constata pela avaliação dos diagnósticos de saída: em mais de metade dos doentes com toracalgia o diagnóstico foi toracalgia ou enfarte; em cerca de metade dos que apresentaram dispneia como queixa principal foi diagnosticada infeção respiratória e em apenas um foi diagnosticada EP; em cerca de metade dos doentes com tosse como queixa principal foi diagnosticada infeção respiratória. Como tal, mesmo na presença dos sintomas mais frequentes de EP, sendo estes inespecíficos²⁸, a requisição do doseamento dos D-dímeros deve ser cuidadosamente avaliada em cada caso, após estudada a possibilidade de outros diagnósticos mais comuns. Se por um lado o não reconhecimento de EP e outras patologias potencialmente fatais pode resultar em complicações graves, por outro, a aplicação de métodos complementares de diagnóstico em doentes de baixo risco pode resultar em excesso de morbilidade e custos acrescidos³⁴. Constatou-se que o diagnóstico mais comum entre os doentes a quem foi requerido o doseamento dos D-dímeros foi infeção respiratória e cerca de metade dos doentes com este diagnóstico apresentou valores dos D-dímeros superiores aos valores referência. Assim, tendo em consideração que as infeções respiratórias estão frequentemente associadas a valores elevados dos D-dímeros^{22,35}, deveria ser cuidadosamente estudada a solicitação do doseamento dos D-dímeros para exclusão de EP em doentes com suspeita de infeção pulmonar concomitante. Acrescenta-se a possibilidade da idade avançada ser um dos fatores de aumento dos valores dos D-dímeros uma vez que a média de idade dos doentes da amostra é de 63 anos. Como tal, e de acordo com diversos estudos^{2,32,36-40}, sugere-se a validação de diferentes *cut-off* com base na idade dos doentes.

A determinação e documentação da PPT deve ser o primeiro passo na abordagem diagnóstica de um caso suspeito de EP^{2,5,29}. No entanto, em apenas dois relatórios do episódio de urgência foi registrada a pontuação atribuída ao doente, utilizando a *Wells rule*. Através dos dados registrados nos relatórios foi possível inferir que mais de metade dos doentes apresentariam pontuação zero na *Revised Geneva score*. Em 29% dos doentes não foi identificado qualquer fator de risco para o desenvolvimento de EP, e, se a idade superior a 65 anos for excluída como fator de risco, a percentagem sobe para 44%. Partilha-se a conclusão reportada em vários estudos de que a atual abordagem diagnóstica é ineficiente, não estando a requisição do doseamento dos D-dímeros de acordo com os algoritmos de diagnóstico validados^{10,41}. Embora exista uma relação positiva e significativa entre os valores dos D-dímeros e ambas as escalas (*Revised Geneva score* e *Wells rule*) esta é fraca, pelo que se reforça a importância da ponderação conjunta dos valores dos D-dímeros e de, pelo menos de uma das escalas validadas, como sugerem diversas *guidelines*^{2,5,29}.

No que concerne ao doseamento dos D-dímeros, as infeções respiratórias (29,7%) e a insuficiência cardíaca ou arritmia (9,5%) foram os diagnósticos mais comuns em doentes que apresentaram valores elevados. Como constatado neste estudo, além de existirem vários fatores responsáveis pela alteração do valor dos D-dímeros, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre os pontos de corte desses valores e o destino dos doentes (alta vs. internamento). Confirma-se a importância da realização de estudos com o propósito de avaliar e validar a utilização do doseamento dos D-dímeros como marcador de prognóstico em diversas patologias¹³⁻²⁴.

De acordo com diversas *guidelines*^{2,5,29}, perante uma baixa suspeita de EP associada a um valor dos D-dímeros superior ao normal deve proceder-se à realização de exames de imagem, preferencialmente a angio-TC torácica. No entanto, em apenas 20% dos doentes que apresentaram D-dímeros alterados foi requerido este exame. O pedido de ECG e Rx foi

independente do valor dos D-dímeros. Estes dados sugerem que os valores resultantes do doseamento dos D-dímeros raramente foram considerados no subsequente estudo do doente.

CONCLUSÃO

A requisição do doseamento dos D-dímeros não teve em conta o grau de probabilidade de EP e o resultado do seu doseamento apresentou escassa utilidade no estudo subsequente. Neste contexto, reforça-se a necessidade de aumentar a atenção proporcionada à clínica e aos sistemas de probabilidade pré-teste na avaliação inicial dos doentes e na decisão acerca dos exames complementares, designadamente o doseamento dos D-dímeros.

BIBLIOGRAFIA

1. Thachil J, Fitzmaurice DA, Toh CH. Appropriate Use of D-dimer in Hospital Patients. *Am J Med.* 2010;123(1):17-19.
2. Konstantinides S V, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(18):3033-69, 3069a-3069k.
3. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. 2013;757(February):1-9.
4. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 2009;113(13):2878-87.
5. Guidelines BTS. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax.* 2003;58(6):470-83.
6. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. Use of D-dimer testing to determine duration of anticoagulation, risk of cardiovascular events and occult cancer after a first episode of idiopathic venous thromboembolism: the extended follow-up of the PROLONG study. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28(4):381-8.
7. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo C a, et al. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. *Acad Emerg Med.* 2010;17(6):589-97.

8. Smith NL, Huffman JE, Strachan DP, et al. Genetic predictors of fibrin D-dimer levels in healthy adults. *Circulation*. 2011;123(17):1864-72.
9. Koracevic GP. Pragmatic classification of the causes of high D-dimer. *Am J Emerg Med*. 2009;27(8):1016.e5-7.
10. Chopra N, Doddamreddy P, Grewal H, Kumar PC. An elevated D-dimer value: a burden on our patients and hospitals. *Int J Gen Med*. 2012;5:87-92.
11. Olson JD, Cunningham MT, Higgins R a, Eby CS, Brandt JT. D-dimer: simple test, tough problems. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(8):1030-8.
12. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(7):673-82.
13. Orak M, Ustundag M, Guloglu C, Alyan O, Sayhan M. The Role of Serum D-Dimer Level in the Diagnosis of Patients Admitted to the Emergency Department Complaining of Chest Pain. *J Int Med Res*. 2010;38(5):1772-1779.
14. Diao D, Zhu K, Wang Z, et al. Prognostic value of the D-dimer test in oesophageal cancer during the perioperative period. *J Surg Oncol*. 2013;108(1):34-41.
15. Ay C, Dunkler D, Pirker R, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica*. 2012;97(8):1158-64.
16. Suega K, Bakta IM. Correlation between clinical stage of solid tumor and D dimer as a marker of coagulation activation. *Acta Med Indones*. 2011;43(3):162-7.
17. Ke L, Ni H-B, Tong Z-H, Li W-Q, Li N, Li J-S. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(3):259-65.
18. Badhal SS, Sharma S, Saraya A, Mukhopadhyay K. Original Article. 2012;33(3):193-199.
19. Mahé I, Bergmann J-F, Chassany O, dit-Sollier CB, Simoneau G, Drouet L. A multicentric prospective study in usual care: D-dimer and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2012;129(6):693-9.
20. Zorlu A, Yilmaz MB, Yucel H, Bektasoglu G, Refiker Ege M, Tandogan I. Increased d-dimer levels predict cardiovascular mortality in patients with systolic heart failure. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(4):322-8.
21. Szymanski FM, Karpinski G, Filipiak KJ, et al. Usefulness of the D-dimer concentration as a predictor of mortality in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2013;112(4):467-71.
22. Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, Hill AT. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2009;53(5):633-8.

23. Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, van der Werf TS, Boersma WG. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med.* 2012;23(5):436-41.
24. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):1991-9.
25. Fallon WMO, Iii LJM. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. 1998;158:585-593.
26. Ja H, Dn M, Tm P, Cm L, Wm OF, Lj M. The epidemiology of venous thromboembolism in the community . PubMed Commons. 2001:11487036.
27. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism.*; 2008.
28. Ps W, Js G, Kearon C, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism . PubMed Commons. 1998:13-14.
29. Qaseem A, Snow V, Barry P, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):454-8.
30. Geersing G, Erkens PMG, Wim AM. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care : 2012;6564(October):1-10.
31. Pasha SM, Klok F a, Snoep JD, et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125(4):e123-7.
32. Douma RA, le Gal G, Söhne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ.* 2010;340:c1475.
33. Douma RA, Tan M, Schutgens REG, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica.* 2012;97(10):1507-13.
34. Macdonald G. Harrison's Internal Medicine, 17th edition. - by A. S. Fauci, D. L. Kasper, D. L. Longo, E. Braunwald, S. L. Hauser, J. L. Jameson and J. Loscalzo. *Intern Med J.* 2008;38(12):932.
35. Arslan S, Ugurlu S, Bulut G, Akkurt I. The association between plasma D-dimer levels and community-acquired pneumonia. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(6):593-7.
36. Hamblin AD, Cairns K, Keeling DM. The use of age-dependent D-dimer cut-off values to exclude deep vein thrombosis. Reply to "Using an age-dependent D-dimer cut-off

- value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded". *Haematologica* 2012;97(10): *Haematologica*. 2012;97(11):e43-4.
37. Schouten HJ, Koek HL, Oudega R, et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ*. 2012;344(June):e2985-e2985.
 38. Jaffrelot M, Le Ven F, Le Roux P-Y, et al. External validation of a D-dimer age-adjusted cut-off for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2012;107(5):1005-7.
 39. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1291-1296.
 40. Van Es J, Mos I, Douma R, et al. The combination of four different clinical decision rules and an age-adjusted D-dimer cut-off increases the number of patients in whom acute pulmonary embolism can safely be excluded. *Thromb Haemost*. 2012;107(1):167-71.
 41. Corwin MT, Donohoo JH, Partridge R, Egglin TK, Mayo-Smith WW. Do emergency physicians use serum D-dimer effectively to determine the need for CT when evaluating patients for pulmonary embolism? Review of 5,344 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(5):1319-23.