

LUCIANA PEREIRA ALMEIDA DE PIANO

**Valor do teste de dosagem do Dímero - D plasmático
no diagnóstico do tromboembolismo venoso agudo**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Silvia
Helena Gelás Lage Pasqualucci
Co-orientador: Dr. Roberto Abi
Rached

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

De Piano, Luciana Pereira Almeida

Valor do teste de dosagem do Dímero – D plasmático no diagnóstico do tromboembolismo venoso agudo / Luciana Pereira Almeida De Piano. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientadora: Silvia Helena Gelás Lage Pasqualucci.

Co-orientador: Roberto Abi Rached.

Descritores: 1.Testes de coagulação sanguínea 2.ELISA 3.Valor preditivo dos testes 4.Tromboembolismo/diagnóstico 5.Embolia pulmonar/diagnóstico 6.Trombose venosa/diagnóstico

USP/FM/SBD-333/07

"Aprender em grupo significa uma leitura crítica da realidade, uma apropriação ativa dessa realidade. É uma atitude investigadora, na qual cada resposta obtida se transforma, imediatamente, numa nova pergunta".

Enrique Pichon - Riviére

*"Não sabendo que era impossível, ele foi lá
e fez".*

Provérbio oriental

Dedicatória

Ao meu amado Pai ***Vital*** e minha amada Mãe ***Maria Dulcina*** que com o seu incondicional amor, em todos os momentos da nossa existência, muitas vezes abdicaram das suas próprias vidas em meu favor e de meus dois irmãos.

Aos meus queridos irmãos, ***Adriana*** e ***Fábio***, que por tantas vezes foram cúmplices e tolerantes em momentos importantes de minha vida.

Ao meu amado esposo **Marcelo**, companheiro de todos os momentos, agradeço por toda sua compreensão nos meu momentos de ausência e ansiedade, mas principalmente pelo seu amor e dedicação, fundamentais para a conclusão dessa etapa de nossas vidas.

Ao meu amado filho **Giovanni**, razão do meu viver, que tão pequenino contribuiu desde seu nascimento, na conclusão desse trabalho, o qual iniciei e terminei pensando no seu futuro e no de seus irmãos... que ainda estão por vir.

Aos meus afilhados **Gustavo** e **Samantha**, que me dão alegria e incentivo, mesmo sem ainda saberem o seu significado!!!

Aos meus amados sobrinhos **Bruno, Gustavo, Marcelinho, Samantha e Vitória**, motivo de muito orgulho e muitas alegrias na minha vida e de minha família.

Agradecimentos especiais

À **Deus**, pela vida repleta de saúde, alegrias e dons.

Aos **pacientes**, que em seus momentos de dor e sofrimento confiam sua vida aos profissionais da saúde, sendo o grande motivo da realização desse trabalho.

Profa. Dra. Silvia Gelas Lage Pasqualucci:

Minha orientadora, agradeço por todo incentivo e apoio na realização desse trabalho. Agradeço pela oportunidade de aprender mais e mais a cada dia. Agradeço pela fundamental orientação para conclusão dessa tese.

Dr. Roberto Abi Rached:

Meu co-orientador, amigo, mentor, confidente, enfim, exemplo de profissional íntegro e dedicado. Minha imensa gratidão por todas as oportunidades oferecidas ao longo desses anos, desde a graduação, ocasião que me aceitou como estagiária e aonde meu amor pela pesquisa se iniciou...

Agradeço por todos os ensinamentos de vida e profissionais, essências para meu amadurecimento e formação pessoal e profissional.

Prof. Dr. Whady Armindo Hueb:

Exemplo singular de ética e profissionalismo. Agradeço por todo tempo dedicado em analisar minha tese, tendo sido de uma imensa contribuição para a elaboração e conclusão desse trabalho.

Dr. Cyrillo Cavalheiro Filho:

Por todo apoio e solidariedade nos mais diversos momentos, pela amizade e pelas oportunidades oferecidas.

Dra. Célia Maria Cassaro Strunz:

Pelo tempo dedicado em analisar e contribuir na minha tese.

Ao meu sogro ***Sr. Giuseppe*** e minha sogra ***Sra. Ivone*** que, gentilmente, me incentivaram a estudar e traçar objetivos.

A toda ***minha família***, exemplo de honestidade e bondade, agradeço por toda a ajuda em todas as etapas da minha vida.

Agradecimientos

Prof. Dr. Dario Birollini e Dr. Francisco Cardoso, por permitirem a realização desse estudo em suas áreas.

Ao **Dr. Fábio Fernandes**, por todo apoio e dedicação ao analisar essa tese.

A **equipe MASS** por toda atenção e auxílio nas aulas para apresentação da tese.

A equipe do **laboratório clínico do InCor** pela essencial importância na realização dos exames para o andamento do projeto.

Ao setor de **exames por imagem do InCor e Instituto Central HC**, pela realização dos exames confirmatórios nos pacientes.

A **Neusa, Juliana e Eva**, equipe de pós – graduação da área de Cardiologia, por todo trabalho e atenção aos doutorandos.

A bibliotecária **Maria do Carmo**, por me auxiliar tão prontamente nas referências bibliográficas.

A minha irmã e revisora oficial, **Adriana Pereira de Almeida**, pela revisão de ortografia dessa tese.

A minha querida prima, amiga e nutricionista, **Aline de Piano**, que em minhas consultas, que se tornaram verdadeiras terapias, sempre ouviu pacientemente os meus anseios e as minhas perspectivas.

A minha amiga ***Maria Cristina Vasconcellos Affonso***, pela tolerância nos momentos mais críticos e pelo apoio, incentivo e amizade... e por minhas ausências também.

As estagiárias ***Helena Scavone, Camila Ciccone Paccola*** e ***Juliana Moura***, do serviço de hemoterapia do InCor que me auxiliaram na coleta de dados dessa tese.

As estagiárias ***Joyce Constâncio, Camilla Nunes*** e ***Karen Hirakawa***, pela amizade e pela compreensão nos meus momentos mais ansiosos.

Ao ***Durval Nascimento***, funcionário do serviço de hematologia, pela amizade e prestatividade nesse trabalho.

A todos colegas e funcionários do ***InCor – HC FMUSP*** e da ***Fundação Pró – Sangue do Hemocentro de São Paulo***, que literalmente doaram amostras de sangue para o início desse trabalho.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Comittee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO..... 1

2 OBJETIVO..... 9

3 METODOLOGIA..... 11

3.1 Aprovação do protocolo..... 12

3.2 Delineamento do estudo..... 12

3.3 Critérios de inclusão..... 13

3.4 Critérios para não inclusão e para exclusão..... 14

3.5 Condução do estudo..... 15

3.6 Coleta de amostra de sangue para realização da dosagem de dímero - D pelo método ELFA/ equipamento VIDAS®..... 16

3.7 Realização da dosagem do dímero – D plasmático..... 17

3.7.1 Princípio do método..... 18

3.7.2 Comportamento funcional..... 20

3.7.3 Valores esperados..... 21

3.8 Exames por imagem..... 21

3.9 Contato pós – alta hospitalar.....	22
3.10 Tratamento estatístico.....	23
4 RESULTADOS.....	27
4.1 Caracterização dos pacientes.....	28
4.2 Confirmação/ exclusão de evento tromboembólico agudo.....	33
4.3 Comparação entre o dímero – D plasmático e trombose.....	38
4.4 Estudo qualitativo do dímero – D plasmático.....	41
4.5 Curva “Receiver Operating Characteristic” – Curva ROC.....	45
4.6 Análise das variáveis.....	50
4.6.1 Faixa etária.....	50
4.6.1.1 Curva ROC.....	62
4.6.2 Índice de Massa Corporal (IMC).....	66
4.6.2.1 Curva ROC.....	73
4.6.3 Gênero.....	76
4.6.3.1 Curva ROC.....	84
4.7 Exames por imagem.....	86
4.8 Avaliações pós – alta hospitalar.....	86
5 DISCUSSÃO.....	87
6 CONCLUSÕES.....	96
7 ANEXOS.....	98
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	122

Apêndices

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ASC	Área Sob a Curva
cm	centímetros
Curva ROC	<i>Receive Operator Characteristic Curve</i>
ELFA	<i>Enzyme Linked Fluorescent Assay</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IMC	Índice da Massa Corporal
kg	quilogramas
m	metros
m ²	metros elevado ao quadrado

MI	Membro Inferior
ml	Mililitros
ng	Nanogramas
PPP	Plasma Pobre em Plaquetas
rpm	Rotações por Minuto
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TEP+TVP	Tromboembolismo pulmonar <i>associado</i> à Trombose Venosa Profunda
TEV	Tromboembolismo Venoso
TVP	Trombose Venosa Profunda
USG	Ultrassonografia
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VIDAS®	<i>Vitro Immunofluorescent Diagnosis Assay System</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de formação dos dímeros – D.....	5
Figura 2 - Equipamento Mini VIDAS – BioMérieux.....	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Parâmetros antropométricos dos pacientes.....	29
Tabela 2 -	Parâmetros antropométricos dos pacientes com suspeita de TEP.....	29
Tabela 3 -	Parâmetros antropométricos dos pacientes com suspeita de TVP.....	30
Tabela 4 -	Parâmetros antropométricos dos pacientes com suspeita de TEP+TVP.....	30
Tabela 5 -	Comparação das variáveis idade, estatura, peso e IMC entre os pacientes estudados, segregados pelo tipo de suspeita clínica.....	31
Tabela 6 -	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de característica dos pacientes sem e com evento tromboembólico agudo.....	34
Tabela 7 -	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de característica dos pacientes com suspeita de TEP sem e com evento tromboembólico agudo.....	35
Tabela 8 -	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de característica dos pacientes com suspeita de TVP sem e com evento tromboembólico agudo.....	36

Tabela 9 -	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de característica dos pacientes com suspeita de TEP+TVP sem e com evento tromboembólico agudo.....	37
Tabela 10 -	Valores de dímero – D como variável quantitativa segregado pelo tipo de suspeita clínica	40
Tabela 11 -	Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos.....	41
Tabela 12 -	Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes com suspeita de TEP	42
Tabela 13 -	Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes com suspeita de TVP	43
Tabela 14 -	Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes com suspeita de TEP+TVP	43
Tabela 15 –	Análise qualitativa do dímero - D segregados por tipo de evento tromboembólico agudo.....	44
Tabela 16 -	Frequência da ocorrência de tromboembolismo venoso agudo, grupado pela faixa etária e tipo de evento agudo.....	51
Tabela 17 -	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com ausência de evento agudo estratificados pela faixa etária.....	53
Tabela 18 -	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com presença de evento agudo estratificados pela faixa etária.....	54

Tabela 19 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com até 40 anos.....	55
Tabela 20 - Freqüência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos nos pacientes com até 40 anos	56
Tabela 21 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes maiores de 40 anos e até 60 anos.....	57
Tabela 22 - Freqüência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos nos pacientes maiores de 40 anos e até 60 anos	58
Tabela 23 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes maiores de 60 anos.....	59
Tabela 24 - Freqüência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos nos pacientes maiores de 60 anos	60
Tabela 25 - Análise da variável qualitativa do teste dímero - D (VIDAS®) em pacientes segregados pela faixa etária.....	61
Tabela 26 - Freqüência da ocorrência de tromboembolismo venoso agudo, grupado pelo IMC e tipo de evento agudo.....	66
Tabela 27 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com ausência de evento agudo, estratificados pelo IMC.....	67
Tabela 28 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com presença de evento agudo, estratificados pelo IMC.....	67

Tabela 29 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) < 30 kg/m ²	68
Tabela 30 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) < 30 kg/m ²	69
Tabela 31 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 30 kg/m ²	70
Tabela 32 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 30 kg/m ²	71
Tabela 33 - Análise da variável qualitativa do teste dímero - D (VIDAS) nos pacientes segregados pelo Índice de Massa Corporal (IMC).....	72
Tabela 34 - Frequência da ocorrência de tromboembolismo venoso agudo, grupado pelo gênero e tipo de evento agudo.....	77
Tabela 35 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com ausência de evento agudo segregado pelo gênero.....	78
Tabela 36 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com presença de evento agudo segregado pelo gênero.....	78

Tabela 37 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes do gênero feminino.....	79
Tabela 38 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes do gênero feminino	80
Tabela 39 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes do gênero masculino.....	81
Tabela 40 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes do gênero masculino.....	82
Tabela 41 - Análise da variável qualitativa do teste dímero - D (VIDAS) em pacientes segregados pelo gênero.....	83
Tabela 42 - Frequência dos exames por imagem realizados nos pacientes.....	86

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC.....	45
Gráfico 2 -	Probabilidade estimada de TEV com base nos valores de dímero – D plasmático.....	46
Gráfico 3 -	Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com suspeita de TEP.....	47
Gráfico 4 -	Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com suspeita de TVP.....	48
Gráfico 5 -	Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com suspeita de TVP+TEP.....	49
Gráfico 6 -	Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com menos de 40 anos.....	62
Gráfico 7 -	Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes na faixa etária entre 40 e 60 anos.....	63
Gráfico 8 -	Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com mais de 60 anos.....	64
Gráfico 9 -	Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com IMC menor do que 30 kg/m ²	73
Gráfico 10 -	Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com IMC ≥ 30 kg/m ²	74
Gráfico 11 -	Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para as pacientes do gênero feminino.....	84

Gráfico 12 - Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os
pacientes do gênero masculino..... 85

Resumo

De Piano LPA. *Valor do teste de dosagem do dímero - D plasmático no diagnóstico do tromboembolismo venoso agudo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 130 p.

Introdução: A doença tromboembólica é um distúrbio complexo multicausal com sinais e sintomas inespecíficos, confundindo-se com outras enfermidades. Devido à sua gravidade buscam-se estratégias objetivando obter um diagnóstico precoce. O teste de dosagem do dímero – D plasmático parece ser uma alternativa para exclusão do diagnóstico de tromboembolismo venoso agudo. **Objetivo:** Avaliar o valor do teste de dosagem de dímero – D plasmático, utilizando o método Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA), na rotina diagnóstica de tromboembolismo venoso agudo. **Métodos:** Em 89 pacientes com sinais e sintomas sugestivos de tromboembolismo pulmonar e/ou trombose venosa profunda foram realizadas dosagens do dímero - D pela técnica ELFA no equipamento VIDAS[®] - BioMérieux. Foram calculados os valores da sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e acurácia do teste, bem como a curva ROC da amostra estudada. Todos os pacientes foram submetidos a exame por imagem para confirmação do evento tromboembólico agudo. Foi calculado o índice kappa para analisar o resultado do teste dímero – D *versus* resultados de exames por imagem. **Resultados:** Entre os 89 pacientes estudados (média de idade 54,3 anos; 51 mulheres), 36 (40,4%) apresentaram TEV e 53 não apresentaram trombose aguda (59,6%). Entre os pacientes sem trombose aguda 15 (28,3%) apresentaram resultado de dímero – D negativo. Todos os pacientes com trombose apresentaram resultado de dímero – D positivo. O teste apresentou sensibilidade de 100%; especificidade de 28,3%; valor preditivo positivo de 48,6%; valor preditivo negativo de 100% e exatidão de 57,3%. A ASC para a amostra total estudada foi igual a 0,734, indicando que o teste é um bom preditor de trombose aguda. O valor do índice kappa para a amostra total foi igual a 0,24 ($p < 0,001$), indicando uma concordância fraca entre dímero – D e diagnóstico confirmatório de trombose. **Conclusão:** A dosagem do dímero – D pelo método ELFA foi capaz de excluir o diagnóstico de tromboembolismo venoso agudo nessa amostra estudada. Os resultados obtidos nessa amostra estudada permitiram concluir que o uso do teste dímero - D em pacientes com suspeita de tromboembolismo venoso revelou alta sensibilidade no diagnóstico dessa enfermidade.

Descritores: 1. Testes de coagulação sangüínea 2. ELISA 3. Valor preditivo dos testes 4. Tromboembolismo/ diagnóstico 5. Embolia pulmonar/ diagnóstico 6. Trombose venosa/ diagnóstico.

Abstract

De Piano LPA. *Value of measure plasmatic D Dimer test to diagnosis of the acute thrombolism venous* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 130 p.

Introduction: The thromboembolic disease is a multicausal complex disturb with signals and symptoms that confusing itself with other diseases. Because its gravity strategies search objecting to get a faster diagnosis. The measure plasmatic D dimer test seems to be an alternative for exclusion of the diagnostic of acute venous thromboembolism. **Objectives:** To evaluate the value of the measure plasmatic D dimer test, using the method Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA), in the diagnostic of acute venous thromboembolism. **Methods:** In 89 patients with signals and symptoms suggestive of pulmonary thromboembolism and/or deep vein thrombosis had been carried through measure D dimer by technique ELFA equipment VIDAS[®] - BioMérieux. The values of sensibility, accuracy specificity, predictive values positive and negative and of the test had been calculated, as well as curve ROC of the sample studied. All the patients had been submitted the image exams for the confirmation of the acute thromboembolism event. It was calculated kappa ratio to compare D dimer test results with image exams results. **Results:** Between 89 studied patients (mean of age 54.3 years; 51 women), 36 (40.4%) they had presented and 53 had not presented acute thrombosis (59.6%). It enters the patients without acute thromboembolism 15 (28.3%) had presented resulted negative of D dimer. All patients with thrombosis had presented resulted positive of D dimer. The test presented 100% sensibility; 28.3% of specificity; positive predictive value was 48.6%; 100% of negative predictive value and accuracy value was 57.3%. The area under the curve (AUC) to total sample studied was 0.734, it was showed that the test have a good prediction to acute thrombosis. The kappa ratio value was 0.24 ($p < 0.001$) showing a bad concordat n to thrombosis diagnostic. **Conclusion:** The measure of D dimer by method ELFA was able to exclude the diagnostic of acute venous thromboembolism in this sample studied. The results obtained in this sample studied let to conclude that the D dimer test in patients with suspected of acute thromboembolism presented high sensibility to diagnostic of this disease.

Key words: 1. Blood coagulation tests 2. Enzyme – linked immunosorbent assay 3. Predictive value of tests 4. Thromboembolism/ diagnostic 5. Pulmonary embolism/ diagnostic 6. Venous Thrombosis/ diagnostic.

1 Introdução

O tromboembolismo pulmonar (TEP) foi descrito pela primeira vez em 1819 por Laennec, que utilizou o termo "apoplexia pulmonar" descrevendo as alterações da doença. Entre 1830 e 1842 Cruveilhier descreveu a trombose periférica e a trombose central, mas não descreveu a ligação entre Trombose Venosa Profunda (TVP) e Tromboembolismo Pulmonar (TEP). Por volta de 1858 Virchow descreveu a TVP e sua relação com o TEP e também teorizou três importantes componentes dessa etiologia: estase sangüínea, lesão vascular e hipercoagulabilidade (1). O termo tromboembolismo foi utilizado por autores subseqüentes (2-6).

A TVP pode ocorrer de forma isolada com sintomas inespecíficos, ou associada de uma temível e potencialmente grave complicação: o TEP (7-11). A TVP é considerada a principal fonte de êmbolos para os pulmões e, ocorre principalmente por complicações das grandes veias dos membros inferiores acima dos joelhos (veias ilíacas, femoral e poplítea), com risco de TEP próximo a 45% (3).

Dependendo das dimensões do êmbolo, um maior ou menor território do pulmão poderá ficar comprometido (12-14). Desta forma, um êmbolo grande tende a causar uma maior hipertensão pulmonar, ocasionando sobrecarga do ventrículo direito aliado a diferentes graus de insuficiência respiratória e, nos casos mais graves, determinar a morte do paciente (3, 13-18).

Os principais fatores de risco associados aos fenômenos tromboembólicos são as grandes cirurgias, o período pós-parto (estado de hipercoagulabilidade da gestante associado ao fator mecânico da descompressão da veia cava inferior pelo útero), insuficiência cardíaca congestiva, tabagismo, hipertensão, fraturas ósseas em membros inferiores, insuficiência venosa crônica dos membros inferiores, trauma, uso de anticoncepcional oral, terapêutica de reposição hormonal na mulher, câncer, quadros infecciosos disseminados e repouso ou imobilizações por tempo prolongado (11, 19-28). Destacam – se também deficiência de antirombina III, deficiência da proteína C, deficiência da proteína S, presença de fator V de Leiden, presença de protrombina mutante, anticorpo antifosfolípico e hipofibrinólise (11, 19, 20).

Vários estudos relataram uma incidência de Tromboembolismo Venoso (TEV) próximo a 1/ 1.000 habitantes/ ano, ocorrendo um aumento na incidência de TEV nos pacientes mais idosos (14, 19, 27). No Brasil, Rollo e cols. (7) estimaram uma prevalência de TEV de 0,6 casos/ 1.000 habitantes/ ano.

Todavia cifras menores que 35% dos pacientes que apresentam suspeita clínica, recebem o diagnóstico de TEV confirmado (7, 27). Assim, expressiva parte dos pacientes que foram submetidos a uma extensa investigação laboratorial e que, muitas vezes, receberam tratamento antitrombótico, não apresentava trombose aguda (29-31). Por outro lado, cerca de 50% dos pacientes, com trombose venosa profunda, em membros

inferiores são assintomáticos e não demonstram alterações ao exame físico (32, 33).

O quadro clínico de trombose venosa aguda apresenta baixo valor preditivo positivo. Assim, na prática diária, os pacientes que comparecem a uma unidade de emergência com sinais e sintomas sugestivos de TEV, freqüentemente são submetidos a uma ampla investigação diagnóstica (33-35). Esse quadro impõe um diagnóstico precoce e correto face à gravidade da condição.

Porém, situações imprevisíveis podem ocorrer, tais como: demora no diagnóstico e conseqüentemente no tratamento específico, permanência prolongada na unidade de emergência, tratamento antitrombótico e investigação diagnóstica desnecessários com conseqüente elevação dos custos hospitalares.

Em função disso, tem - se buscado estratégias diagnósticas de certeza visando corrigir essa falha, principalmente naqueles pacientes com quadro clínico sugestivo de TEV e que não apresentavam evento agudo.

Atualmente, vários estudos têm demonstrado que a dosagem do dímero – D plasmático (quantitativo e qualitativo), na rotina diagnóstica, pode contribuir com um diagnóstico de exclusão do TEV (36-41).

O dímero - D se comporta como marcador de ativação da coagulação e da fibrinólise secundária, ou seja, ele está invariável e precocemente aumentado sempre que houver formação de coágulo de fibrina intravascular (8, 39, 42). Dessa forma, em conseqüência da lise do coágulo de fibrina, o

dímero - D será uma das substâncias inicialmente presente nos eventos agudos de tromboembolismo. **Figura 1.**

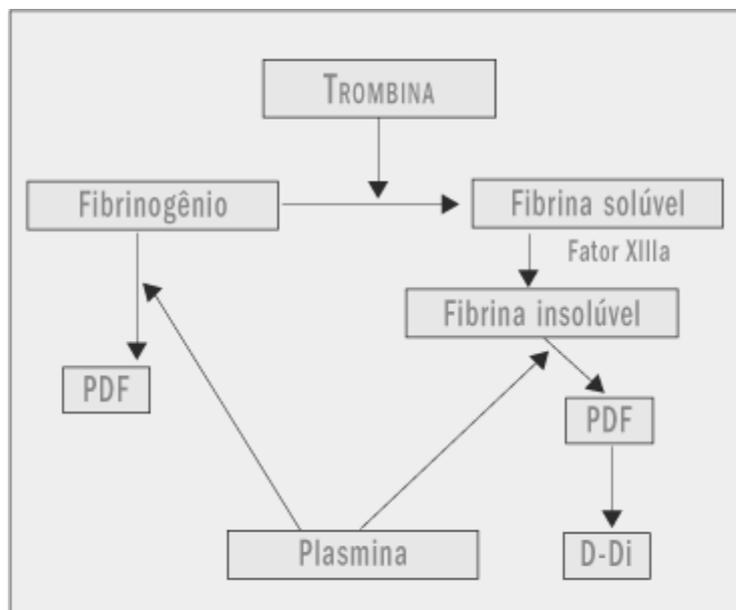


Figura 1 – Mecanismo de formação de dímeros D

A partir do conceito do mecanismo de aumento do dímero - D, entendemos que muitas outras situações, além da trombose aguda, podem elevar o seu nível sanguíneo, como por exemplo: indivíduos idosos, infecções graves, neoplasia e trauma (43-45). Sabe-se que o valor preditivo negativo do dímero - D é alto, ou seja, a elevação do nível plasmático do dímero - D não permite afirmar que houve TEV agudo, porém, o não aumento do seu nível permite afirmar que não houve formação de coágulo intravascular (5, 26, 34).

Assim, objetivando utilizar um exame de realização rápida, com custo acessível e que permita excluir trombose aguda, foi proposto implantar o teste de dímero - D na primeira etapa da investigação laboratorial diagnóstica do tromboembolismo venoso.

Para a implantação da dosagem do dímero - D na estratégia diagnóstica de TEV agudo, diferentes métodos laboratoriais foram estudados e assim, aqueles que se mostraram seguros para excluir o tromboembolismo venoso agudo puderam ser utilizados na prática clínica (26, 40, 46-48).

Para cada tipo de método de dosagem de dímero - D avaliado estão disponíveis vários kits comerciais diferentes em diversos aspectos, incluindo: captura de anticorpos, amostras que requerem diluições, limitações nas detecções de anticorpos, tempo de incubação, custos, entre outros (49). Entre os métodos laboratoriais, destacamos o qualitativo látex, o quantitativo *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) e os métodos derivados do ELISA: *enzyme linked fluorescent assay* (ELFA) como os mais completos (40, 50-52).

O método látex é pouco utilizado nos grandes centros devido a sua baixa sensibilidade (78 - 87%) e baixo valor preditivo negativo (VPN) (84 - 91%) quando comparado às técnicas enzimáticas (52). Por outro lado, o método ELISA é considerado o padrão - ouro para dosagem de dímero - D plasmático, bem como suas derivações: o método ELFA.

Diversos estudos demonstraram a similaridade entre o teste realizado pelo método ELFA (equipamento VIDAS[®] - *Vitro Immunofluorescent Diagnosis Assay System*) o ELISA clássico ($r = 0,73$). Esses trabalhos comprovaram também a superioridade do teste pelo equipamento VIDAS[®] (sensibilidade e VPN) em relação aos demais testes (26, 40, 49, 51).

Em estudos recentes Perrier et al. (52), compararam, o método ELISA clássico (1337 pacientes) com o método ELFA pelo equipamento VIDAS[®] (785 pacientes) e observou valores de sensibilidade (95 a 99% *versus* 96 a 100%, respectivamente), especificidade (32 a 38% *versus* 36 a 49%, respectivamente) e VPN (93 a 99% *versus* 95 a 100%, respectivamente) muito próximos entre eles. As demais metodologias comparadas nesse estudo, obtiveram valores abaixo daqueles encontrados para o ELISA clássico e para o ELFA (VIDAS[®]).

Em outro estudo comparativo entre 13 tipos de dosagens de dímero – D com diferentes técnicas e fabricantes, somente com o teste pelo equipamento VIDAS[®] foram observados sensibilidade e VPN de 100% para os pacientes com TVP proximal, além de um coeficiente kappa > 0,5, tendo uma boa reprodutibilidade (27, 28, 53).

Além disso, Freyburger et al. (40) compararam 8 métodos (padrão – ouro) e observaram que apenas o dímero – D pelo equipamento VIDAS[®] apresentou sensibilidade de 100%, relatando a importância do teste nas circunstâncias emergenciais.

Devido à similaridade entre os métodos ELFA e ELISA, alguns estudos comparativos entre os diversos equipamentos destinados à dosagem plasmática do dímero – D, vêm utilizando o equipamento VIDAS[®] como referência, considerando – o como padrão – ouro para essa dosagem (29, 40, 52).

Assim, pelos valores de sensibilidade e VPN e por possuir acurácia próxima de 60% e também pela redução de custos, quando comparado com o método ELISA clássico, o método ELFA pelo equipamento VIDAS® poderia ser utilizado como exame auxiliar numa primeira abordagem da investigação diagnóstica nos pacientes com sinais e sintomas sugestivos de TEV (40, 54, 55).

2 Objetivo

Avaliar a eficácia do teste de dosagem de dímero – D plasmático, utilizando o método Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA), na rotina diagnóstica de tromboembolismo venoso agudo.

3 Metodologia

3.1. Aprovação do Protocolo

Este protocolo de estudo foi avaliado e aprovado pelas Comissões Científica e de Ética das Instituições envolvidas - Instituto do Coração (InCor – HC FMUSP) e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP), conforme documento de aprovação emitido pelas Instituições (**ANEXO A** e **B**, páginas 99 e 100, respectivamente).

3.2. Delineamento do estudo

No período de 01 de dezembro de 2001 a 30 de setembro de 2002 foram selecionados prospectivamente e de forma seqüencial, pacientes que compareceram aos setores de emergência do Instituto do Coração (InCor) e do Instituto Central (IC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP) com sinais e sintomas sugestivos de tromboembolismo venoso agudo, TEP e/ou TVP.

Para maior adesão ao estudo, foram realizadas reuniões de iniciação com as unidades de emergência envolvidas no estudo: InCor e IC HC. Cartazes foram afixados com intenção de alertar e lembrar os profissionais das referidas unidades assistenciais, sobre o protocolo de estudo, fornecendo diretrizes sobre o contato com a equipe do protocolo.

As unidades de emergência InCor e IC HC foram orientadas a contatar os profissionais ligados a este protocolo (médico ou biomédico pertencentes ao serviço de hematologia do InCor) imediatamente após a identificação de pacientes com os sinais e sintomas descritos nos critérios de inclusão. Além disto, os investigadores deste protocolo realizaram, diariamente, no mínimo três visitas, nos períodos da manhã e tarde, nos respectivos setores.

3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento pós - informação (**ANEXO C**, página 101)

Para admissão nesse estudo, os pacientes deveriam apresentar sinais e sintomas sugestivos de TEP ou TVP, segundo estabelecidos neste protocolo:

- Para TEP: dor torácica não relacionada a esforços e/ou dispnéia ou piora do padrão respiratório, na ausência de antecedentes pessoais de asma brônquica.

- Para TVP: dor constante na perna com piora à deambulação e/ou edema unilateral no membro inferior e/ou hiperemia unilateral no membro inferior.

3.4. Critérios para não inclusão e para exclusão

Não foram incluídos no estudo os pacientes que se encontravam nas seguintes condições: uso de heparina antes da coleta da amostra de sangue para a realização da dosagem plasmática do dímero – D e/ou antecedentes de asma brônquica e/ou impossibilidade de retorno para avaliação de 30 e 60 dias após a alta hospitalar.

Além disso, foram excluídos da análise, os pacientes não submetidos a exames por imagem confirmatórios para TEP e TVP mesmo que submetidos a exames de sangue iniciais.

3.5. Condução do estudo

Os pacientes foram submetidos a um questionário (**ANEXO D**, página 106) aplicado por um profissional ligado ao estudo, que continha as seguintes informações: dados demográficos, dados clínicos relacionados a TEP e/ ou TVP, fatores de risco e antecedentes pessoais e/ou familiares para TEV.

Foram também registradas data e hora da admissão no setor de emergência, peso (kg) e estatura (m) para obtenção do índice de massa corporal (IMC em kg/m^2), data e horário da alta hospitalar.

Nesse mesmo anexo foram também obtidas informações referentes à internação do paciente: medicamentos utilizados durante a internação, número de exames e procedimentos realizados, pesquisador responsável pela coleta de dados e diagnóstico conclusivo da unidade que assistiu o paciente referente à presença ou ausência de evento tromboembólico, informado pelo médico assistente.

Esses pacientes foram acompanhados durante toda a permanência intra-hospitalar por um profissional pertencente ao protocolo. Além disso, as informações adicionais contidas no questionário foram também obtidas pelo

paciente e/ou acompanhante, e se necessário, complementadas com o médico assistente da unidade e/ou prontuário do paciente.

3.6. Coleta de amostra de sangue para realização da dosagem do dímero - D pelo método ELFA/ equipamento VIDAS®.

Independentemente dos exames coletados na rotina do atendimento, os pacientes foram submetidos a uma coleta adicional de sangue para a realização da dosagem plasmática do dímero - D.

Os tubos foram identificados previamente à coleta com etiqueta contendo nome do paciente, hora e data da coleta. Foram colhidos 9 ml de sangue obtidos através de punção venosa ou por catéter segundo as normas estabelecidas pela Seção de Coleta do InCor (**APÊNDICE A**, página 132).

As coletas foram realizadas pela equipe de enfermagem da unidade ou por profissional ligado ao protocolo. O sangue coletado foi, imediatamente, transferido para dois tubos contendo anticoagulante citrato de sódio 3,8 g%, a uma proporção de 9 partes de sangue para 1 de anticoagulante (proporção 1:10) em cada tubo. Os tubos foram invertidos, suavemente, para homogeneização.

Em seguida, as amostras foram centrifugadas em centrífuga da marca Excelsa modelo Baby por 15 minutos a uma velocidade de 3.000 rotações

por minuto (rpm) para se obter plasma pobre em plaquetas (PPP). Uma amostra desse material foi utilizada para a dosagem do dímero – D plasmático. Quando a dosagem foi realizada, após 24 horas da coleta do sangue, o plasma foi conservado em geladeira a uma temperatura de 2° a 8° C, conforme orientação do fabricante (56). Amostras adicionais (segunda amostra) foram aliquotadas e mantidas à temperatura de –35°C pelo período de 12 meses para eventual repetição.

A presença de hemólise, lipemia, bilirrubinemia e fator reumatóide não influenciam o doseamento do dímero – D de forma significativa no doseamento do dímero - D pelo método ELFA.

3.7. Realização da dosagem do dímero – D plasmático

As dosagens do dímero - D, para este protocolo, foram efetuadas no laboratório de Análises Clínicas do InCor HC FMUSP pelo equipamento da marca BioMérieux, modelo VIDAS[®] D - Dimer New (**figura 2**). O teste consiste em um ensaio por *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ELFA) totalmente automatizado com detecção por fluorescência, realizado no imunoanalisador.

A fluorescência emitida é resultado de uma série de reações e é proporcional à quantidade de antígenos presentes na amostra.

A empresa BioMérieux forneceu, sem ônus para a Instituição, o equipamento VIDAS[®] e todos os kits reagentes utilizados neste protocolo de estudo.



Figura 2 - Equipamento Mini VIDAS[®] – BioMérieux

3.7.1. Princípio do método

O princípio do doseamento associa o método imunoenzimático tipo sanduíche em 2 etapas com uma detecção final em fluorescência.

Um cone apropriado para a fase sólida apresenta o anticorpo anti – dímero - D adsorvido na sua superfície e é utilizado também como de suporte de pipetagem. Os outros reagentes encontram - se prontos para o uso e pré – repartidos na barrete/ tira. Todas as etapas de reações foram realizadas automaticamente no aparelho, pois o método é constituído por uma sucessão de ciclos de aspiração e dispensação do meio reacional.

Em uma primeira etapa, a amostra é colhida e transferida para o poço que contém o anticorpo anti – dímero - D marcado com fosfatase alcalina. A mistura amostra/ conjugado é aspirada e dispensada várias vezes no cone para aumentar a velocidade de reação. Esta operação permite ao antígeno ligar – se por um lado, às imunoglobulinas fixadas no cone, e por outro, ao conjugado, formando assim um sanduíche.

Na segunda etapa, dá – se a saturação dos locais do antígeno que ficaram livres efetuadas por meio da aspiração e dispensação do conjugado. As etapas de lavagem eliminam os componentes não fixados.

Em seguida são efetuadas duas etapas de revelação sucessivas. Em cada etapa, o substrato (4 – Metil – umbeliferil fosfato) é aspirado e dispensado no cone. A enzima do conjugado catalisa a reação de hidrólise deste substrato num produto (4 – Metil – umbeliferona) cuja fluorescência emitida é medida a 450 nm. Esta é proporcional à concentração de antígeno presente na amostra.

Terminado o teste, os resultados são calculados automaticamente pelo equipamento VIDAS[®] em relação a duas curvas de calibração memorizadas correspondentes às duas etapas de revelação. Um sinal limiar gera a escolha da curva de calibração utilizada para cada amostra. Em seguida, os resultados são impressos.

Os procedimentos de calibração e controles de qualidade, inclusos nas embalagens dos kits, são realizados de acordo com a recomendação do fabricante (56).

Os dados são calculados automaticamente pelo sistema informático em relação às curvas de calibração memorizadas e impressas. As concentrações de dímero – D serão expressas em ng/ ml.

As amostras superiores a 10.000 ng/ ml devem ser novamente dosadas a 1/5 no diluente da embalagem e, os resultados, multiplicados pelo fator de diluição para obter a concentração da amostra.

Os profissionais que assistem os pacientes não terão acesso aos dados do nível plasmático do dímero – D. Esse acesso ficará restrito aos profissionais ligados ao protocolo. Desta forma, os resultados, ainda em estudo, não influenciarão a equipe que assiste o paciente, mantendo assim, a rotina das Instituições.

3.7.2. Comportamento funcional

O limite de detecção do teste, definido como sendo a menor concentração em dímero – D significativamente diferente da concentração zero com um risco α de 5% é de ≤ 45 ng/ml (56).

O coeficiente de variação observado para uma faixa de concentração de 264 a 7283 foi de 57% a 71% (56).

3.7.3. Valores esperados

O fabricante recomenda que cada laboratório estabeleça os seus próprios valores de referência sobre uma população rigorosamente selecionada. Por outro lado, amostras de 200 unidades de plasma originário de doadores voluntários foram testadas pelo fabricante, onde encontrou 96% dos valores com índices inferiores a 500 ng/ml e que foram considerados normais (56). Esses dados serão considerados em nosso estudo.

3.8. Exames por imagem

Somente foram incluídos para análise dos dados, os pacientes submetidos à pelo menos um exame por imagem, considerado adequado para confirmação de presença ou ausência do diagnóstico de tromboembolismo venoso agudo.

Os exames por imagem considerados adequados para a confirmação de presença ou ausência de TEP aguda foram: tomografia computadorizada de

tórax e/ ou tomografia computadorizada de alta resolução de tórax e/ ou tomografia computadorizada de abdômen superior e/ ou cintilografia pulmonar inalação perfusão e/ ou arteriografia pulmonar.

Os exames por imagem considerados adequados para a confirmação de presença ou ausência de TVP aguda foram: ultra-sonografia vascular venosa com Doppler e/ ou flebografia.

3.9. Contato pós – alta hospitalar

Os pacientes foram contatados 30 e 60 dias após alta hospitalar. O contato pós – alta hospitalar objetivou pesquisar se o paciente com resultado de dímero – D negativo teve um fenômeno tromboembólico agudo após sua alta. Todos os pacientes que não apresentaram tromboembolismo venoso agudo foram contatados, mesmo aqueles que apresentaram o valor do dímero – D positivo.

Durante esse contato, o profissional ligado ao estudo solicitou informações sobre a evolução clínica. (**ANEXO E**, página 108):

3.10. Tratamento Estatístico

Foi criado um banco de dados no programa Excel (Microsoft). Os dados foram analisados de uma maneira geral e também estratificando os pacientes segundo a presença e ausência de evento agudo e segundo as variáveis: dímero – D, faixa etária, IMC e gênero.

A estratificação da faixa etária foi definida conforme a intensidade do risco trombótico, sendo considerado: até 40 anos – baixo risco; mais de 40 e até 60 anos – médio risco; mais de 60 anos – alto risco (57).

A estratificação do IMC foi definida conforme recomendação da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO).

O IMC foi estratificado, nesse estudo, em não obesos ($IMC < 30 \text{ kg/ m}^2$) e obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/ m}^2$).

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de médias, desvios - padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

Além disso, foi calculada a sensibilidade definida como a proporção de pessoas com a doença de interesse que tem o resultado do teste positivo. A sensibilidade indica quão bom é o teste para identificar os indivíduos doentes, da seguinte maneira:

$$\text{Verdadeiro Positivo (VP)}$$

$$\text{Verdadeiro Positivo (VP) + Falso Negativo (FN)}$$

A especificidade é a proporção de pessoas sem a doença que tem o teste negativo. Ela indica quão bom é o teste para identificar os indivíduos não doentes, segundo a equação:

$$\text{Verdadeiro Negativo (VN)}$$

$$\text{Verdadeiro Negativo (VN) + Falso Positivo (FP)}$$

Além disso, valor preditivo negativo, que é a proporção de pessoas com resultado do teste negativo que não tem a doença, indica a segurança do teste de se excluir o diagnóstico da doença, segundo a equação:

$$\frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FN}}$$

Enquanto que o valor preditivo positivo é a proporção de pessoas com resultado do teste positivo que tem a doença. Indica a segurança do teste em se diagnosticar a presença da doença, visto na equação:

$$\frac{VP}{VP + FP}$$

Por fim, a acurácia é a frequência de exames com resultado concordante com o diagnóstico confirmado por um exames padrão - ouro:

$$\frac{VP + VN}{\text{Total de pacientes estudados}}$$

Para testar a homogeneidade entre proporções de grupos foi utilizado o teste qui - quadrado ou o teste exato de Fisher.

O qui - quadrado é um teste que tem como princípio básico comparar proporções, isto é, as possíveis divergências entre as frequências observadas e esperadas para certo evento. Pode-se dizer que dois grupos se comportam de forma semelhante se as diferenças entre as frequências observadas e as esperadas, em cada categoria, forem muito pequenas, próximas a zero (58).

O teste exato de Fisher permite calcular a probabilidade de associação das características que estão em análise, ou seja, a probabilidade de tais características serem independentes, quando o número total de dados é

pequeno. Assim, em amostras pequenas deve-se executar esse teste, pois produz erro menor que o teste de qui – quadrado (58).

Para a obtenção de um ponto de corte para o dímero - D relacionado à presença ou não de trombose, foi utilizada a "*Receive Operator Characteristic Curve*" (curva ROC) (59, 60).

A curva ROC é a melhor maneira de estabelecer o ponto de corte, otimizando a sensibilidade e especificidade do teste diagnóstico. Para construção das curvas ROC's foram calculados os valores de sensibilidade e especificidade (regressão logística) em cada ponto de dosagem do dímero – D plasmático da população estudada, observando assim o nível de corte ideal, ou seja, aonde se obtém uma melhor sensibilidade e especificidade.

Para se avaliar a concordância entre duas abordagens diagnósticas (exames por imagem vs dímero – D), foi utilizado o índice de concordância Kappa (59). Também, o índice Kappa é um teste que mede a diferença interobservador e que varia de 0 a 1 sendo que:

$Kappa \leq 0,45$ = reprodutibilidade marginal, $0,45 < Kappa < 0,75$ = boa reprodutibilidade e, $Kappa \geq 0,75$ = ótima reprodutibilidade

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

4 Resultados

Primeiramente, todos os pacientes foram submetidos à análise dos dados, independente da suspeita clínica. Posteriormente, esses pacientes foram segregados de acordo com a hipótese diagnóstica: TEP, TVP e TEP +TVP.

Em uma terceira análise, os pacientes foram segregados pela faixa etária, IMC e gênero.

4.1. Caracterização dos Pacientes

De 131 pacientes selecionados com suspeita diagnóstica de TEV, oitenta e nove deles (68%) preenchem os critérios de inclusão, enquanto que 42 (32%) pacientes apresentavam critérios de exclusão, não sendo, portanto acompanhados no estudo.

Os 89 pacientes incluídos nessa amostra, com sinais e sintomas sugestivos de TEV, 51 (57,3%) eram do gênero feminino e 38 (42,7%) do gênero masculino. Nessa amostra, trinta e seis pacientes (40,4%) apresentaram trombose aguda.

Os pacientes estudados estão relacionados no **APÊNDICE B** (página 135).

As características dos pacientes estudados quanto aos valores antropométricos estão descritas na **tabela 1**

Tabela 1 - Parâmetros antropométricos dos pacientes.

Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	54,3	19,2	55	13	95
Estatura (cm)	164,3	8,6	162	148	187
Peso (kg)	68,5	17,9	64	33	130
IMC (kg/m ²)	25,4	6,3	23,7	15,1	45,5

Legenda: IMC= índice de massa corporal

Os três grupos formados de acordo com a suspeita clínica eram constituídos por: 43 pacientes com TEP (48,3%), 31 com TVP (34,8%) e 15 com TEP + TVP (16,9%).

As características antropométricas dos pacientes de cada grupo encontram-se descritas nas **tabelas 2, 3 e 4**, respectivamente.

Tabela 2 - Parâmetros antropométricos dos pacientes com suspeita de **TEP**.

Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	54,9	19,5	55	13	95
Estatura (cm)	164,5	10	162	148	187
Peso (kg)	66,4	19,4	63	33	118
IMC (kg/m ²)	24,4	6,6	22,2	15,1	45,5

Legenda: IMC= índice de massa corporal

Tabela 3 - Parâmetros antropométricos dos pacientes com suspeita de **TVP**.

Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	50	18,6	51	20	81
Estatura (cm)	164,5	7	162	151	177
Peso (kg)	70,3	16	67	52	130
IMC (kg/m ²)	26	5	25,4	18,2	45

Legenda: IMC= índice de massa corporal

Tabela 4 - Parâmetros antropométricos dos pacientes com suspeita de **TEP + TVP**.

Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	61,6	17	69	20	80
Estatura (cm)	163,1	7	160	150	180
Peso (kg)	71,1	17,4	74	44	100
IMC (kg/m ²)	26,7	6,8	24,1	17,2	39,3

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 5** apresenta a comparação dos dados antropométricos entre os pacientes selecionados de acordo com a suspeita clínica.

Os pacientes com suspeita de TVP apresentaram idades significativamente menores do que os pacientes com suspeita de TEP+TVP ($p=0,047$).

Tabela 5 - Comparação das variáveis idade, estatura, peso e IMC entre os pacientes estudados, segregados pelo tipo de suspeita clínica.

Variável	p TEP x TVP	Suspeita clínica	
		p TEP x TEP+TVP	p TVP x TEP+TVP
Idade (anos)	0,285	0,240	0,047
Estatura (cm)	0,989	0,608	0,532
Peso (kg)	0,360	0,412	0,881
IMC (kg/m ²)	0,291	0,256	0,705

Nos **APÊNDICES C, D, E e F** (páginas 138, 139, 140 e 141, respectivamente) estão apresentadas as freqüências de presença de sinais e sintomas nos pacientes estudados e estratificados por TEP, TVP e TEP+TVP respectivamente.

Com relação aos fatores de risco, segundo o teste exato de Fisher, há associação entre o dímero - D e antecedentes pessoais de trombose ($p=0,007$), anticoagulação oral ($p=0,014$) e quadro de tromboembolismo venoso agudo ($p=0,007$).

No **APÊNDICE G** (página 142) estão apresentadas as freqüências dos antecedentes de trombose pessoal e familiar.

A utilização de medicamentos rotineiramente antes da internação, freqüência de hipertensão arterial sistêmica HAS, de tabagismo, de sedentarismo e de presença de trombofilia, segregado pelo tipo de suspeita clínica e ausência e presença de trombose aguda estão apresentados nos **APÊNDICES H, I, J, K e L**, (página 143), respectivamente.

As freqüências dos fatores de risco não relacionados com o quadro atual, doenças crônicas, utilização de medicamentos durante a internação e quantidade de dias de internação estão relacionados nos **APÊNDICES M** (página 144), **N** (página 145), **O** (página 146) e **Q** (página 148), respectivamente.

A análise estatística dos medicamentos utilizados durante a internação e dos dias de internação estão apresentados nos **APÊNDICES P** (página 147) e **R** (página 149), respectivamente.

4.2. Confirmação/ Exclusão de Evento Tromboembólico Agudo

Quarenta e três (48,3%) pacientes apresentaram suspeita de TEP, sendo 17 (39,5%) confirmados. Trinta e um (34,8%) pacientes apresentaram suspeita de TVP, sendo 12 (38,7%) confirmados. Quinze (16,9%) pacientes apresentaram suspeita de TEP + TVP, sendo 7 (46,7%) confirmados.

A **tabela 6** descreve os valores de média, desvio - padrão, mediana, mínimo e máximo (medidas de tendência central e dispersão) das características dos pacientes, estratificados pela presença e ausência de evento tromboembólico agudo.

Tabela 6 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de característica dos pacientes sem e com evento tromboembólico agudo.

	Evento Agudo		p
	Ausência	Presença	
N (%)	53 (59,6%)	36 (40,4%)	--
Estatura (cm)	164 ± 8; 161 (150 – 186)	164,7 ± 9; 163,5 (148 – 187)	0,714
Peso (kg)	67 ± 16,6; 62 (44 – 118)	70,8 ± 19,6; 66 (33 – 130)	0,319
IMC (kg/m ²)	24,8 ± 6; 22,1 (15,6 – 42,2)	26,1 ± 7; 25 (15,1 – 45,5)	0,347
Idade (anos)	56,1 ± 19,8; 55 (20 – 95)	51,6 ± 17,8; 51 (13 – 80)	0,279

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 7** descreve os valores de média, desvio - padrão, mediana, mínimo e máximo (medidas de tendência central e dispersão) das características dos pacientes com suspeita de TEP, estratificados pela presença e ausência de evento tromboembólico agudo.

Os pacientes sem TEP apresentaram idade significativamente maior do que os pacientes com TEP ($p= 0,021$).

Tabela 7 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de característica dos pacientes com suspeita de **TEP** sem e com evento tromboembólico agudo.

	Tromboembolismo Pulmonar		p
	Ausência	Presença	
N (%)	26 (60,5%)	17 (39,5%)	--
Estatura (cm)	164 ± 11; 161 (150 – 186)	166,6 ± 10; 167 (148 – 187)	0,455
Peso (kg)	67,9 ± 21 60,5 (45 – 118)	67,8 ± 19,7; 64 (33 – 115)	0,989
IMC (kg/m ²)	25,4 ± 7; 22,8 (15,6 – 42,2)	24,4 ± 7; 22,8 (15,1 – 45,5)	0,674
Idade (anos)	60,4 ± 19,5; 61 (29 – 95)	46,5 ± 16,9; 47 (13 – 78)	0,021

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 8** descreve os valores de média, desvio - padrão, mediana, mínimo e máximo (medidas de tendência central e dispersão) das características dos pacientes com suspeita de TVP, estratificados pela presença e ausência de evento tromboembólico agudo.

Tabela 8 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de característica dos pacientes com suspeita de **TVP** sem e com evento tromboembólico agudo.

	Trombose Venosa Profunda		p
	Ausência	Presença	
N (%)	19 (61,3%)	12 (38,7%)	--
Estatura (cm)	165,2 ± 7; 162 (154 – 177)	163,2 ± 7; 161,5 (151 – 176)	0,521
Peso (kg)	67,3 ± 12,6; 62 (52 – 96)	75 ± 20; 70,5 (55 – 130)	0,198
IMC (kg/m ²)	24,7 ± 5; 23,9 (18,2 – 35,7)	28,1 ± 7; 27,5 (19,4 – 45)	0,112
Idade (anos)	49,1 ± 19,2; 50 (20 – 81)	51,4 ± 18,2; 55,5 (25 - 79)	0,742

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 9** descreve os valores de média, desvio - padrão, mediana, mínimo e máximo (medidas de tendência central e dispersão) das características dos pacientes com suspeita de TEP + TVP, estratificados pela presença e ausência de evento tromboembólico agudo.

Não houve diferença significativa em nenhum dos parâmetros analisados nesse grupo.

Tabela 9 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de característica dos pacientes com suspeita de **TEP + TVP** sem e com evento tromboembólico agudo.

	Tromboembolismo Pulmonar <i>associado à</i> Trombose Venosa Profunda		p
	Ausência	Presença	
N (%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	--
Estatura (cm)	163 ± 5; 162,5 (158 – 172)	163 ± 9; 160 (150 – 180)	0,974
Peso (kg)	69,5 ± 15; 73,5 (44 – 84)	72,8 ± 21; 74 (45 – 100)	0,724
IMC (kg/m ²)	26,1 ± 5; 26 (17,2 – 33,6)	27,5 ± 8; 24,1 (20 – 39,3)	0,700
Idade (anos)	59 ± 20; 64 (20 - 77)	64,6 ± 13,8; 69 (43 - 80)	0,546

Legenda: IMC= índice de massa corporal

4.3. Comparação do Dímero - D Plasmático e Trombose

Entre os 53 pacientes sem trombose aguda, apenas 15 (28,3%) apresentaram níveis plasmáticos de dímero - D abaixo de 500 ng/ml (negativo) e 38 (71,7%) apresentaram concentrações de dímero - D acima de 500 ng/ml.

Por outro lado, todos os 36 (100%) pacientes com trombose aguda confirmada, apresentaram níveis plasmáticos de dímero - D acima de 500 ng/ml (positivo).

Analisando-se esta concordância pelo índice kappa observamos um valor igual a 0,24 ($p < 0,001$) a partir do qual concluímos que há uma concordância fraca entre dímero - D e trombose.

A mesma análise foi realizada levando – se em conta os 3 grupos de pacientes divididos de acordo com a suspeita clínica:

- Suspeitas de TEP: 17 casos apresentaram confirmação do diagnóstico de trombose, apresentando 17 (100,0%) pacientes com dímero – D positivos.

Vinte e seis pacientes não tiveram confirmação de trombose, apresentando 8 (30,8%) pacientes com dímero - D negativo e 18 (69,2%) pacientes com dímero - D positivos.

Analisando-se esta concordância, pelo do índice kappa, observamos um valor igual a 0,26 ($p < 0,001$) a partir do qual concluímos que há uma concordância fraca entre dímero - D e trombose.

- Suspeita de TVP: 12 casos tiveram confirmação do evento agudo, apresentando 12 (100,0%) pacientes com dímero – D positivos.

Dezenove pacientes não tiveram o evento agudo confirmado, apresentando 6 (31,6%) pacientes com dímero – D negativos e 13 (68,4%) com resultado de dímero – D plasmático positivos.

Analisando-se esta concordância, pelo do índice kappa, observamos um valor igual a 0,26 ($p = 0,015$) a partir do qual concluímos que há uma concordância fraca entre dímero - D e trombose.

- Suspeita de TEP *associada à* TVP, 7 pacientes tiveram confirmação de trombose aguda, apresentando 7 (100,0%) com dímero – D positivos.

Oito pacientes não tiveram confirmação do evento agudo, apresentando, 1 (12,5%) paciente com dímero – D negativo e 7 (87,5%) pacientes com resultado de dímero – D plasmático positivos.

Analisando-se esta concordância, pelo índice kappa, observamos um valor igual a 0,12 ($p = 0,166$) a partir do qual concluímos que há uma concordância fraca entre dímero - D e trombose.

A **tabela 10** demonstra os valores de dímero – D, como variável quantitativa, segregando os pacientes pela hipótese diagnóstica.

Houve uma diferença significativa no total de pacientes. Onde os pacientes com trombose aguda apresentaram valores de dímero – D significativamente maiores quando comparados com os pacientes sem trombose aguda ($p=0,004$).

Os pacientes com TVP apresentaram a média da concentração de dímero – D plasmático significativamente maior do que os pacientes sem TVP ($p=0,008$).

Tabela 10 - Valores de dímero – D (ng/ml) como variável quantitativa segregado pelo tipo de suspeita clínica.

Suspeita Clínica – n	Evento Agudo		p
	Ausência	Presença	
Total – 89	1867,6 ± 2139,5; 1082 (93 – 8091)	3334,2 ± 585,4; 2362 (707 – 10.000)	0,004
TEP* - 43	1883,2 ± 2127,1; 1077 (103 – 8091)	2798,4 ± 2396; 1844 (707 – 8002)	0,197
TVP* - 31	1249,3 ± 1653,3; 788 (93 – 7282)	3432,2 ± 2598,3; 2428 (1100 – 10.000)	0,008
TEP + TVP* - 15	3285,2 ± 2735,2; 2562,5 (212 – 7765)	4467,3 ± 2996; 3985 (1222 – 10.000)	0,439

*Legenda: TEP= Tromboembolismo Pulmonar; TVP= Trombose Venosa Profunda; TEP+TVP= Tromboembolismo Pulmonar *associado* à Trombose Venosa Profunda.

4.4. Estudo qualitativo do Dímero - D Plasmático.

O dímero - D como variável qualitativa, do total de pacientes com sinais e sintomas sugestivos de trombose aguda, está apresentado na **tabela 11**. A frequência de trombose nessa população estudada foi de 40,4%.

Tabela 11 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos.

Resultado dímero – D (VIDAS®)	Diagnóstico de evento tromboembólico agudo		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	36 (100%)	38 (71,7%)	74
Negativo	0	15 (28,3%)	15
Total	36 (100%)	53 (100%)	89

O dímero - D como variável qualitativa nos pacientes com suspeita de TEP está apresentado na **tabela 12**. A frequência de trombose nessa população estudada foi de 39,5%.

Tabela 12 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes com suspeita de **TEP**.

Resultado dímero – D (VIDAS®)	Diagnóstico de TEP		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	17 (100%)	18 (69,2%)	35
Negativo	0	8 (30,8%)	8
Total	17 (100%)	26 (100%)	43

O dímero - D como variável qualitativa nos pacientes com suspeita de TVP está apresentado na **tabela 13**. A frequência de trombose nessa população estudada foi de 38,7%.

Tabela 13 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes com suspeita de **TVP**.

Resultado dímero – D (VIDAS®)	Diagnóstico de TVP		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	12 (100%)	13 (68,4%)	25
Negativo	0	6 (31,6%)	6
Total	12 (100%)	19 (100%)	31

O dímero - D como variável qualitativa nos pacientes com suspeita de TEP + TVP está apresentado na **tabela 14**. A frequência de trombose nessa população estudada foi de 46,7%.

Tabela 14 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes com suspeita de **TEP + TVP**.

Resultado dímero – D (VIDAS®)	Diagnóstico de TEP + TVP		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	7 (100%)	7 (87,5%)	14
Negativo	0	1 (12,5%)	1
Total	7 (100%)	8 (100%)	15

Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), exatidão e frequência de trombose aguda, segregados pelo tipo de suspeita clínica, estão descritos na **tabela 15**.

A análise qualitativa entre os grupos apresentou valores semelhantes entre si, com exceção do item especificidade no grupo TVP, que apresentou uma tendência a diminuição do valor em relação aos outros grupos.

Tabela 15 – Análise qualitativa do dímero - D segregados por tipo de evento tromboembólico agudo.

	TEP	TVP	TEP+TVP	Total
Sensibilidade	100%	100%	100%	100%
VPP	32%	50%	48%	48,6%
Especificidade	48,6%	12,5%	31,6%	28,3%
VPN	100%	100%	100%	100%
Acurácia	58,1%	53,3%	58%	57,3%
Frequência TEV	39,5%	38,7%	46,7%	40,4%

Legenda: TEP= tromboembolismo pulmonar; TVP= trombose venosa profunda; VPP= valor preditivo positivo; VPN= valor preditivo negativo; TEV= tromboembolismo venoso.

4.5. Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC

O **gráfico 1** representa a curva "Receiver Operating Characteristic" (ROC). Para construção da curva ROC foram utilizados os valores de corte do dímero – D apresentados no **ANEXO F** (página 109).

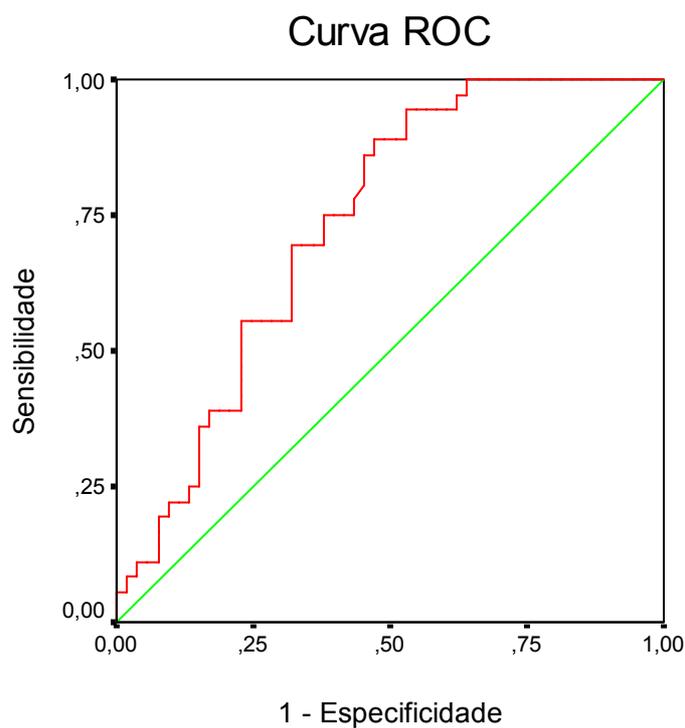


Gráfico 1. Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC

A área abaixo da curva é igual a 0,734.

O ponto de corte é dado por ≥ 500 , pois é onde obtemos 100% de sensibilidade e 28,3% de especificidade.

O **gráfico 2** apresenta a probabilidade estimada de trombose com base nos valores de dímero – D plasmático.

Podemos observar que a probabilidade de tromboembolismo venoso agudo é diretamente proporcional aos valores de dímero – D plasmático.

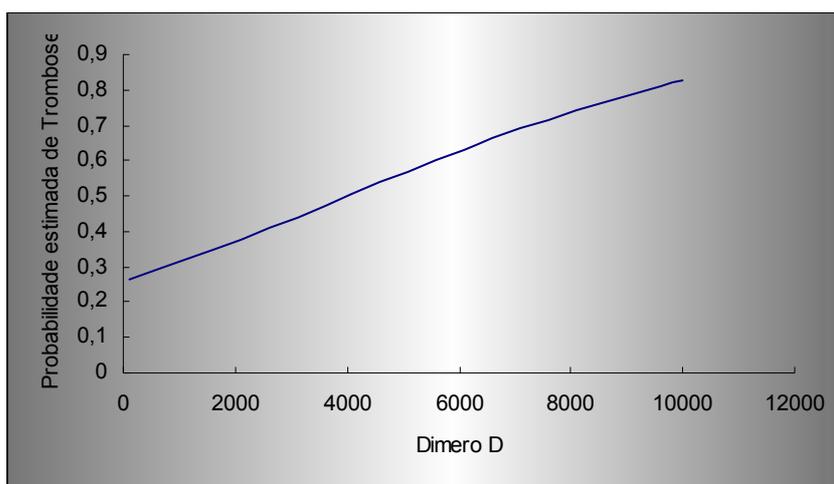


Gráfico 2 - Probabilidade estimada de TEV com base nos valores de dímero – D plasmático

Os **gráficos 3, 4 e 5** apresentam as curva ROC segregando os pacientes pelo tipo de suspeita clínica.

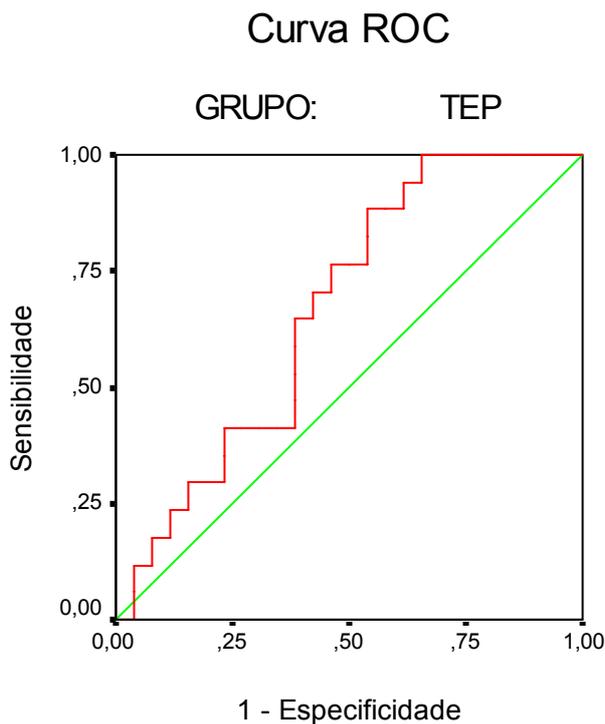


Gráfico 3 . Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com suspeita de TEP.

A área abaixo da curva = 0,667.

Para construção da curva ROC pra pacientes com suspeita de TEP foram utilizados os valores de corte do dímero – D apresentados no **ANEXO G** (página 110). O ponto de corte para o grupo TEP é dado por ≥ 1330 , pois é onde obtemos 64,7% de sensibilidade e 61,5% de especificidade.

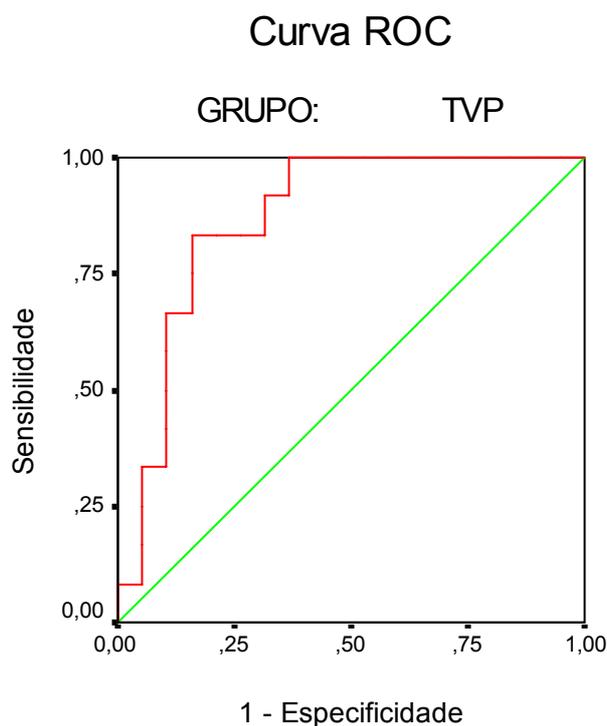


Gráfico 4 . Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com suspeita de TVP.

A área abaixo da curva = 0,868.

Para construção da curva ROC pra pacientes com suspeita de TVP foram utilizados os valores de corte do dímero – D apresentados no **ANEXO H** (página 111). O ponto de corte para o grupo TVP é dado por ≥ 1564 , pois é onde obtemos 83,3% de sensibilidade e 84,2% de especificidade.

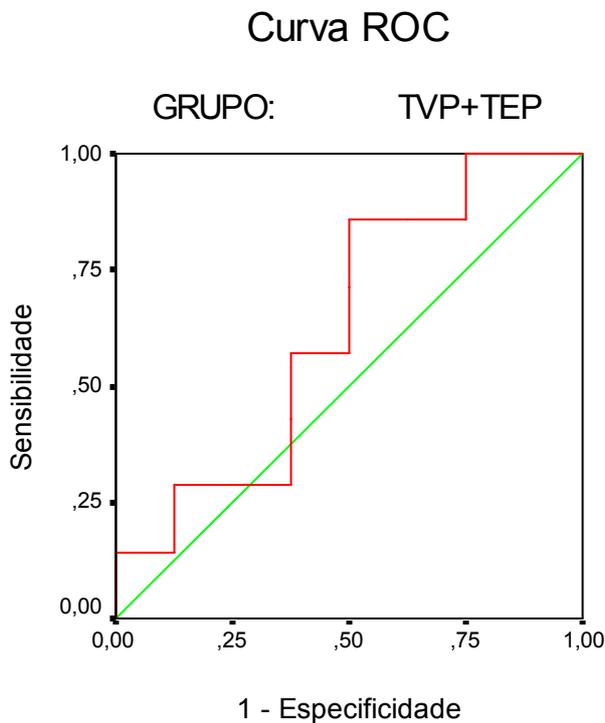


Gráfico 5 . Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com suspeita de TEP + TVP.

A área abaixo da curva = 0,625.

Para construção da curva ROC para pacientes com suspeita de TEP + TVP foram utilizados os valores de corte do dímero – D apresentados no **ANEXO I** (página 112). O ponto de corte para o grupo TEP + TVP é dado por $\geq 3659,5$, pois é onde obtemos 57,1% de sensibilidade e 50% de especificidade.

4.6. Análise das variáveis

Nessa análise, em relação a presença ou ausência de evento tromboembólico agudo, os pacientes foram estratificados pela faixa etária, índice de massa corporal (IMC) e gênero.

4.6.1. Faixa etária:

Os pacientes foram estratificados pela faixa etária, segundo o risco trombótico: até 40 anos (baixo risco trombótico), maiores de 40 anos e até 60 anos (médio risco trombótico) e maiores de 60 anos (alto risco trombótico).

Os pacientes com presença e ausência de trombose aguda, grupados pela faixa etária, estão descritos na **tabela 16**.

Os pacientes mais jovens (menos de 40 anos) apresentaram uma tendência maior para ocorrência de TVP.

Tabela 16 - Frequência da ocorrência de tromboembolismo venoso agudo, agrupado pela faixa etária e tipo de evento agudo.

	TEP = 43		TVP = 31		TEP + TVP = 15		TOTAL = 89	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Total								
(n)	26	17	19	12	8	7	53	36
(%)	60,5	39,5	61,3	38,7	53,3	46,7	59,6	40,5
< 40 anos								
(n)	4	7	9	4	1	0	14	11
(%)	36,4	63,6	69,2	30,8	100	---	56	44
40 – 60 anos								
(n)	9	6	5	4	3	3	17	13
(%)	60	40	55,6	44,4	50	50	56,7	43,3
> 60 anos								
(n)	13	4	5	4	4	4	22	12
(%)	76,5	23,5	55,6	44,4	50	50	64,7	35,3

Legenda: (-) = ausência de evento agudo; (+) = presença de evento agudo; TEP = tromboembolismo pulmonar; TVP = trombose venosa profunda.

As **tabelas 17 e 18** descrevem os valores de características dos pacientes com presença e ausência de evento agudo respectivamente, estratificados pela faixa etária (menos de 40 anos, maiores de 40 anos e até 60 anos e maiores de 60 anos).

Os pacientes com até 40 anos e sem evento agudo apresentaram valores de dímero – D significativamente menores do que àqueles com mais de 60 anos ($p= 0,005$).

Tabela 17 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com **ausência** de evento agudo estratificados pela faixa etária.

	Ausência de Evento Agudo			p (AXB)	p (AXC)	p (BXC)
	Até 40 anos (A)	> de 40 e até 60 anos (B)	Maiores de 60 anos (C)			
N (%)	14 (26,4%)	17 (32,1%)	22 (41,5%)	---	---	---
Estatura (cm)	166,3 ± 7; 164 (157 – 177)	163,4 ± 8; 160 (151 – 178)	162,9 ± 9; 160,5 (150 – 186)	0,305	0,274	0,872
Peso (kg)	65,4 ± 13,4; 69,5 (53 – 96)	69,2 ± 16,6; 71 (49 – 106)	66,2 ± 18,8; 59,5 (44 – 118)	0,487	0,882	0,606
IMC (kg/m ²)	23,6 ± 4; 22,3 (18,2 – 35,7)	25,8 ± 5; 24 (18,7 – 34,8)	24,9 ± 7; 22,3 (15,6 – 42,2)	0,226	0,519	0,674
Dímero – D	739,9 ± 899,1; 193 (93 – 3234)	1624,6 ± 2077,8; 657 (212 – 7282)	2773 ± 2406,3; 1680 (453 – 8091)	0,150	0,005	0,126

Legenda: IMC= índice de massa corporal

Tabela 18 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com **presença** de evento agudo estratificados pela faixa etária.

	Presença de Evento Agudo			p (AXB)	p (AXC)	P (BXC)
	Até 40 anos (A)	> de 40 e até 60 anos (B)	Maiores de 60 anos (C)			
N (%)	11 (30,6)	13 (36,1)	12 (33,3)	---	---	---
Estatura (cm)	164,3 ± 11; 165 (148 – 167)	167,6 ± 8; 170 (151 – 180)	161,8 ± 7; 160 (150 – 176)	0,402	0,525	0,082
Peso (kg)	66 ± 14,5; 73 (33 – 81)	77,1 ± 22,4; 65 (49 – 130)	68,5 ± 20; 63,5 (45 – 115)	0,177	0,740	0,325
IMC (kg/m ²)	24,4 ± 5; 25,3 (15,1 – 30,1)	27,6 ± 8; 25 (17,4 – 45)	26,2 ± 8; 23,6 (19,4 – 45,5)	0,274	0,516	0,686
Dímero - D	2594,1 ± 1991,8; 2305 (707 – 7661)	3140,4 ± 2617,3; 2314 (768 – 10.000)	4222,5 ± 2955,8; 3414,5 (1222 – 10.000)	0,577	0,140	0,342

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 19** mostra os valores de característica dos pacientes com até 40 anos.

Os pacientes sem trombose aguda apresentaram valores de dímero – D significativamente menores do que os pacientes com trombose aguda (p=0,005)

Tabela 19 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com **até 40 anos**.

	Evento Agudo Total		p
	Ausência	Presença	
N	14 (56%)	11 (44%)	---
Estatura (cm)	166,3 ± 7; 164 (157 – 177)	164,3 ± 10,7; 165 (148 – 167)	0,584
Peso (kg)	65,4 ± 13,4; 69,5 (53 – 96)	66 ± 14,5; 73 (33 – 81)	0,911
IMC (kg/m ²)	23,6 ± 4; 22,3 (18,2 – 35,7)	24,4 ± 5; 25,3 (15,1 – 30,1)	0,694
Idade	30,9 ± 6; 31 (20 – 40)	30,6 ± 8; 31 (13 – 40)	0,918
Dímero – D (ng/ml)	739,9 ± 899,1; 193 (93 – 3234)	2594,1 ± 1991,8; 2305 (707 – 7661)	0,005

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 20** revela a frequência dos resultados de dímero - D como variável qualitativa nos pacientes com até 40 anos.

Tabela 20 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos nos pacientes com **até 40 anos**.

Resultado dímero – D (VIDAS®)	Diagnóstico de evento tromboembólico agudo		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	11 (100%)	6 (42,9%)	17
Negativo	0	8 (57,1%)	8
Total	11 (100%)	14 (100%)	25

A **tabela 21** revela os valores de característica dos pacientes maiores de 40 anos e até 60 anos.

Tabela 21 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes **maiores de 40 anos e até 60 anos**.

	Evento Agudo Total		p
	Ausência	Presença	
N	17 (56,7%)	13 (43,3%)	---
Estatura (cm)	163,4 ± 8; 160 (151 – 178)	167,6 ± 8; 170 (151 – 180)	0,169
Peso (kg)	69,2 ± 16,6; 71 (49 – 106)	77,1 ± 22,4; 65 (49 – 130)	0,279
IMC (kg/m ²)	25,8 ± 5; 24 (18,7 – 34,8)	27,6 ± 8; 25 (17,4 – 45)	0,465
Idade	50,9 ± 6; 52 (41 – 59)	51,1 ± 5; 51 (43 – 60)	0,929
Dímero – D (ng/ml)	1624,6 ± 2077,8; 657 (212 – 7282)	3140,4 ± 2617,3; 2314 (768 – 10.000)	0,088

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 22** identifica a frequência dos resultados de dímero - D como variável qualitativa nos pacientes maiores de 40 anos e até 60 anos.

Tabela 22 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos nos pacientes **maiores de 40 anos e até 60 anos**.

Resultado dímero – D (VIDAS [®])	Diagnóstico de evento tromboembólico agudo		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	13 (100%)	11 (64,7%)	24
Negativo	0	6 (35,3%)	6
Total	13 (100%)	17 (100%)	30

A **tabela 23** descreve os valores de característica dos pacientes maiores de 60 anos.

Tabela 23 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes **maiores de 60 anos**.

	Evento Agudo Total		p
	Ausência	Presença	
N	22 (64,7%)	12 (35,3%)	---
Estatura (cm)	162,9 ± 9; 160,5 (150 – 186)	161,8 ± 7; 160 (150 – 176)	0,724
Peso (kg)	66,2 ± 18,8; 59,5 (44 – 118)	68,5 ± 20; 63,5 (45 – 115)	0,744
IMC (kg/m ²)	24,9 ± 8; 22,3 (15,6 – 42,2)	26,2 ± 8; 23,6 (19,4 – 45,5)	0,617
Idade	76,2 ± 7; 76 (63 – 95)	71,5 ± 7; 71 (61 – 80)	0,067
Dímero – D (ng/ml)	2773 ± 2406,3; 1680 (453 – 8091)	4222,5 ± 2955,8; 3414,5 (1222 – 10.000)	0,131

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 24** revela a frequência dos resultados de dímero - D como variável qualitativa nos pacientes maiores de 60 anos.

Tabela 24 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos nos pacientes **maiores 60 anos**.

Resultado dímero – D (VIDAS®)	Diagnóstico de evento tromboembólico agudo		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	12 (100%)	21 (95,5%)	33
Negativo	0	1 (0,5%)	1
Total	12 (100%)	22 (100%)	34

A **tabela 25** apresenta a análise da variável qualitativa do dímero-D nos pacientes estratificados pela faixa etária.

A especificidade, valor preditivo positivo e acurácia do teste foram maiores nos pacientes até de 40 anos em relação aos outros grupos. Observamos também que a tendência a TEV aguda foi maior nos pacientes mais jovens (menos de 40 anos).

Tabela 25 - Análise da variável qualitativa do teste dímero - D (VIDAS[®]) em pacientes segregados pela faixa etária.

	Até 40 anos	> 40 e até 60 anos	> 60 anos
Sensibilidade	100%	100%	100%
Especificidade	57,1%	35,3%	4%
Valor Preditivo Positivo	64,7%	54,2%	36,4%
Valor Preditivo Negativo	100%	100%	100%
Acurácia	76%	63,3%	38,2%
Freqüência de TEV	44%	43,3%	35,3%

4.6.1.1 Curva ROC

Os **gráficos 6, 7 e 8** representam as curvas "*Receiver Operating Characteristic*" (ROC) dos pacientes segregados pela faixa etária.

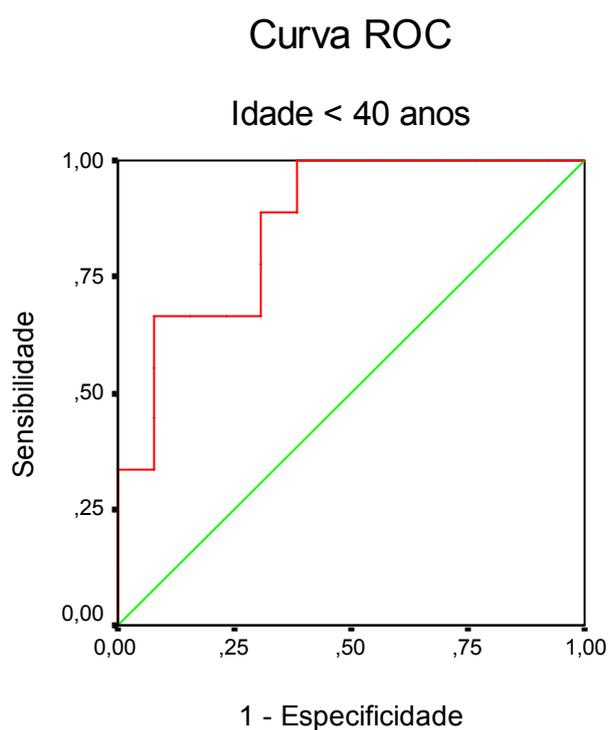


Gráfico 6 . Curva "*Receiver Operating Characteristic*" – Curva ROC para os pacientes com menos de 40 anos.

A área abaixo da curva = 0,863.

Para construção da curva ROC, para pacientes com menos de 40 anos, foram utilizados os valores de corte do dímero – D apresentados no **ANEXO J** (página 113). O ponto de corte para o grupo com menos de 40 anos é dado por ≥ 1.101 , pois é onde obtemos 89% de sensibilidade e 31% de especificidade.

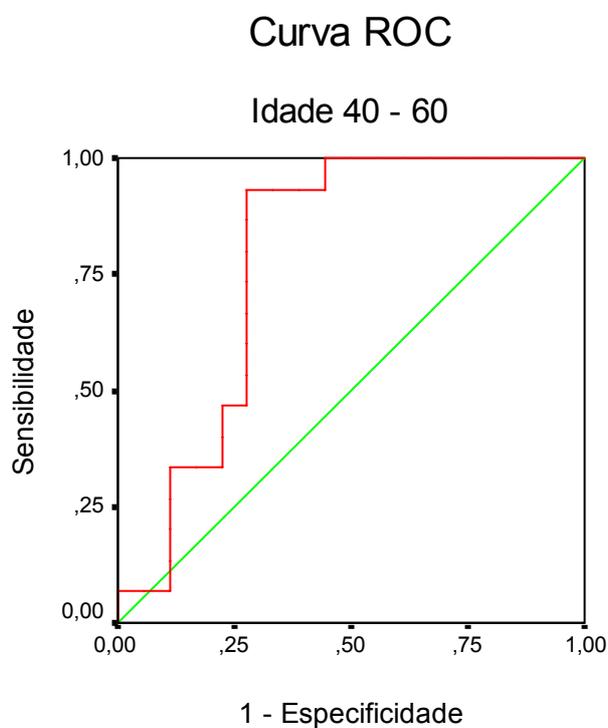


Gráfico 7 . Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes na faixa etária de 40 a 60 anos.

A área abaixo da curva = 0, 781.

Para construção da curva ROC, para pacientes com faixa etária de 40 a 60 anos, foram utilizados os valores de corte do dímero – D apresentados no **ANEXO K** (página 114). O ponto de corte para esse grupo é dado por ≥ 965 , pois é onde obtemos 93% de sensibilidade e 28% de especificidade.

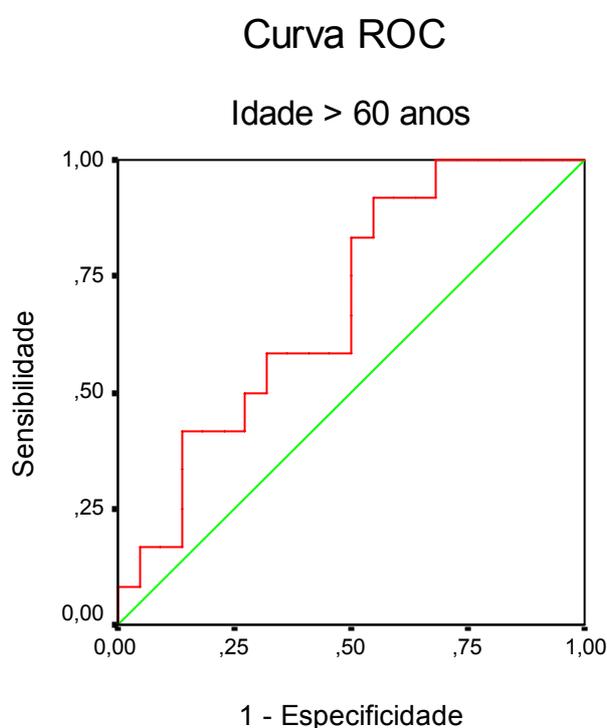


Gráfico 8 . Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com mais de 60 anos.

A área abaixo da curva = 0,686.

Para construção da curva ROC, para pacientes com mais de 60 anos, foram utilizados os valores de corte do dímero – D apresentados no **ANEXO**

L (página 115). O ponto de corte para esse grupo é dado por ≥ 1541 , pois é onde obtemos 83,3% de sensibilidade e 50% de especificidade.

4.6.2. Índice de Massa Corporal (IMC)

Os pacientes com presença e ausência de trombose aguda, grupados pelo IMC, estão descritos na **tabela 26**

Observamos uma tendência maior para ocorrência de TVP nos grupo com $IMC \geq 30 \text{ kg/ m}^2$.

Tabela 26 - Frequência da ocorrência de tromboembolismo venoso agudo, grupado pelo IMC e tipo de evento agudo.

	TEP = 43		TVP =31		TEP + TVP = 15		TOTAL = 89	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Total								
(n)	26	17	19	12	8	7	53	36
(%)	60,5	39,5	61,3	38,7	53,3	46,7	59,6	40,5
< 30 kg/m ²								
(n)	21	14	17	10	5	5	43	29
(%)	60	40	63	37	50	50	59,7	40,3
$\geq 30\text{kg/m}^2$								
(n)	5	3	2	2	3	2	10	7
(%)	62,5	37,5	50	50	60	40	58,8	41,2

Legenda: (-) = ausência de evento agudo; (+) = presença de evento agudo; TEP = tromboembolismo pulmonar; TVP = trombose venosa profunda.

As **tabelas 27** e **28** descrevem os valores de características dos pacientes com ausência e com presença de evento agudo respectivamente, estratificados pelo IMC (IMC < 30 kg/m² e IMC ≥ 30 kg/m²).

Tabela 27 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com **ausência** de evento agudo, estratificados pelo IMC.

	Ausência de Evento Agudo		p
	IMC < 30 kg/m ²	IMC ≥ 30 kg/m ²	
N (%)	43 (81,1%)	10 (18,9%)	
Estatura (cm)	164,2 ± 8; 160 (150-186)	163,2 ± 9; 164,5 (150-178)	0,748
Peso (kg)	61,3 ± 11,3; 57 (44-92)	91,1 ± 14; 89,5 (70-118)	< 0,001
Idade (anos)	55,4 ± 20,8; 55 (20-95)	59,2 ± 15,3; 61 (37-77)	0,589
Dímero-D (ng/ml)	1973,1 ± 2267,3; 1061 (93-8091)	1413,9 ± 1267,5; 1050,5 (212-5148)	0,462

Legenda: IMC= índice de massa corporal

Tabela 28 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com **presença** de evento agudo, estratificados pelo IMC.

	Presença de Evento Agudo		p
	IMC < 30 kg/m ²	IMC ≥ 30 kg/m ²	
N (%)	29 (80,5%)	7 (19,5%)	
Estatura (cm)	165 ± 9; 165 (148-187)	163,1 ± 7; 160 (158-175)	0,662
Peso (kg)	63,5 ± 11,6; 63 (33-85)	101,1 ± 17,1; 98 (77-130)	< 0,001
Idade (anos)	51,2 ± 19; 51 (13-80)	53,4 ± 12,3; 56 (37-71)	0,771
Dímero-D (ng/ml)	2988,1 ± 2605,4; 1844 (707-10.000)	4767,7 ± 2082,8; 4920 (1850-7661)	0,103

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 29** mostra a frequência e os valores de característica dos pacientes com IMC < 30 kg/m².

Tabela 29 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com **Índice de Massa Corporal (IMC) < 30 kg/m²**.

	Evento Agudo		p
	Ausência	Presença	
N (%)	43 (59,7%)	29 (40,3%)	--
Estatura (cm)	164,2 ± 8; 160 (150-186)	165 ± 9; 165 (148-187)	0,684
Peso (kg)	61,3 ± 11,3; 57 (44-92)	63,5 ± 11,6; 63 (33-85)	0,433
IMC (kg/m ²)	22,7 ± 3; 22,3 (15,6-29,7)	23,3 ± 4; 22,2 (15,1-29,7)	0,482
Idade (anos)	55,4 ± 20,8; 55 (20-95)	51,2 ± 19; 51 (13-80)	0,388
Dímero - D (ng/ml)	1973,1 ± 2267,3; 1061 (93-8091)	2988,1 ± 2605,4; 1844 (707-10.000)	0,084

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 30** revela a frequência do teste dímero – D e diagnósticos dos pacientes com IMC < 30 kg/m².

Tabela 30 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes com **Índice de Massa Corporal (IMC) < 30 kg/m²**.

Resultado dímero – D (VIDAS [®])	Diagnóstico de evento tromboembólico agudo		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	29 (100%)	32 (74,4%)	61
Negativo	0	11 (25,6%)	11
Total	29 (100%)	43 (100%)	72

A **tabela 31** mostra os valores de características dos pacientes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Os pacientes com massa corporal igual ou maior a 30 kg/m^2 e na ausência de trombose aguda, apresentaram valores de dímero – D significativamente menores quando comparados com os pacientes com presença de trombose aguda ($p=0,001$).

Tabela 31 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com **Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$** .

	Evento Agudo		p
	Ausência	Presença	
N (%)	10 (58,8%)	7 (41,2%)	--
Estatura (cm)	163,2 \pm 9; 164,5 (150-178)	163,1 \pm 7; 160 (158-175)	0,988
Peso (kg)	91,1 \pm 14; 89,5 (70-118)	101,1 \pm 17,1; 98 (77-130)	0,203
IMC (kg/m^2)	34,1 \pm 4; 33,5 (30,5-42,2)	38 \pm 6; 39,1 (30,1-45,5)	0,132
Idade (anos)	59,2 \pm 15,3; 61 (37-77)	53,4 \pm 12,3; 56 (37-71)	0,423
Dímero – D (ng/ml)	1413,9 \pm 1267,5; 1050,5 (212-5148)	4767,7 \pm 2082,8; 4920 (1850-7661)	0,001

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 32** revela a frequência dos valores de dímero - D como variável qualitativa em pacientes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Tabela 32 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes com **Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$** .

Resultado dímero – D (VIDAS [®])	Diagnóstico de evento tromboembólico agudo		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	7 (100%)	6 (60%)	13
Negativo	0	4 (40%)	4
Total	7 (100%)	10 (100%)	17

A **tabela 33** apresenta a análise da variável qualitativa do teste dímero - D nos pacientes estratificados pelo IMC.

Os pacientes com $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ apresentaram valores de especificidade, valor preditivo positivo e acurácia do teste menores do que os pacientes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Tabela 33 - Análise da variável qualitativa do teste dímero - D (VIDAS®) nos pacientes segregados pelo Índice de Massa Corporal (IMC)

	IMC < 30 kg/m ²	IMC ≥ 30 kg/m ²
Sensibilidade	100%	100%
Especificidade	25,6%	40%
Valor Preditivo Positivo	47,5%	53,8%
Valor Preditivo Negativo	100%	100%
Acurácia	55,5%	64,7%
Frequência de TEV*	40,3%	41,2%

*TEV: tromboembolismo venoso

4.6.2.1 Curva ROC

Os **gráficos 9 e 10** representam as curvas "Receiver Operating Characteristic" (ROC) dos pacientes segregados pelo IMC.

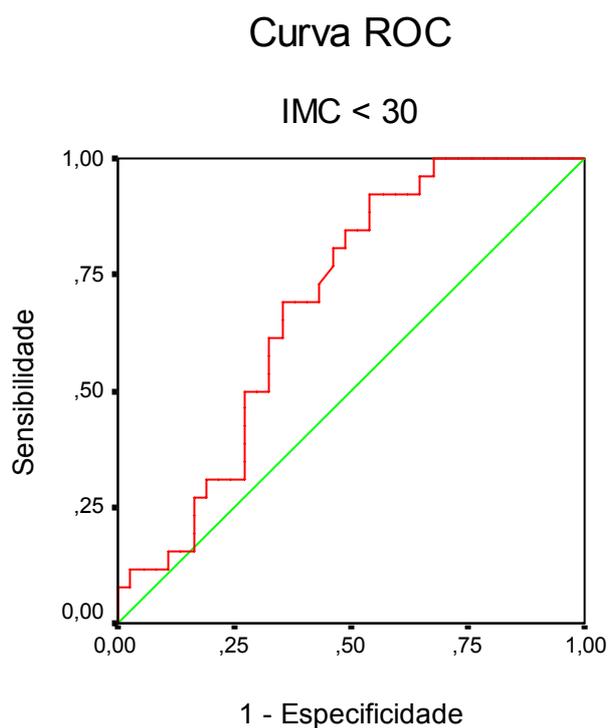


Gráfico 9 . Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com IMC < 30 kg/m².

A área abaixo da curva = 0,690.

Para construção da curva ROC, para pacientes com $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$, foram utilizados os valores de corte do dímero – D apresentados no **ANEXO M** (página 116). O ponto de corte para esse grupo é dado por ≥ 1378 , pois é onde obtemos 65,4% de sensibilidade e 35,1% de especificidade.

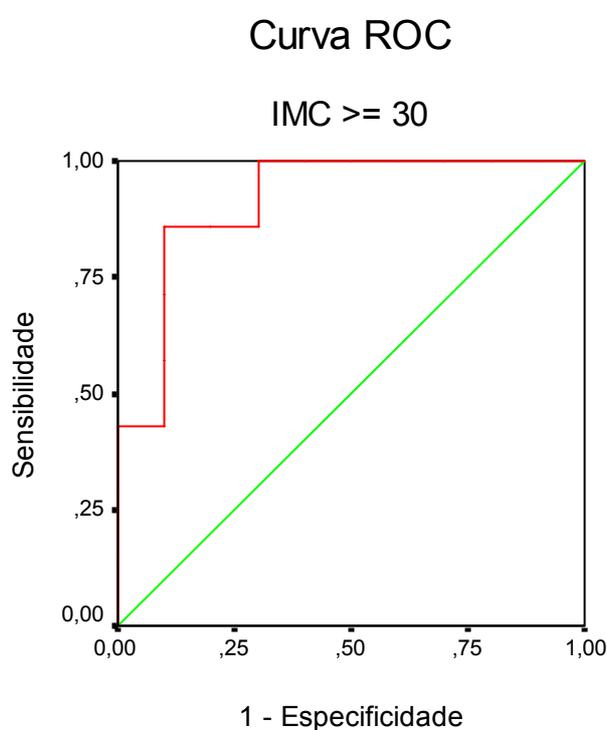


Gráfico 10. Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

A área abaixo da curva = 0,914.

Para construção da curva ROC, para pacientes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, foram utilizados os valores de corte do dímero – D apresentados no **ANEXO**

N (página 118). O ponto de corte para esse grupo é dado por ≥ 2181 , pois é onde obtemos 85,7% de sensibilidade e 100% de especificidade.

4.6.3. Gênero

Os pacientes com presença e ausência de trombose aguda, grupados por gênero, estão descritos na **tabela 34**.

Com exceção do grupo com TEP, que apresentou números próximos de pacientes de ambos os sexos (20 (46,5%) pacientes do sexo feminino *vs* 23 (53,5%) do sexo masculino), para os demais houve prevalência de pacientes do sexo feminino: 19 (61,3%) para o grupo com TVP e 12 (80%) para o grupo com TEP + TVP.

Os pacientes do gênero masculino apresentaram maior tendência para ocorrência de TEV agudo nos três grupos.

Tabela 34 - Frequência da ocorrência de tromboembolismo venoso agudo, grupado pelo gênero e tipo de evento agudo.

	TEP = 43		TVP = 31		TEP + TVP = 15		TOTAL = 89	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Total								
(n)	26	17	19	12	8	7	53	36
(%)	60,5	39,5	61,3	38,7	53,3	46,7	59,6	40,5
Feminino								
(n)	13	7	14	5	7	5	34	17
(%)	65,0	35,0	73,7	26,3	58,2	41,7	66,7	33,3
Masculino								
(n)	13	10	5	7	1	2	19	19
(%)	56,5	43,5	41,7	58,3	33,3	66,7	50	50

Legenda: (-) = ausência de evento agudo; (+) = presença de evento agudo; TEP = tromboembolismo pulmonar; TVP = trombose venosa profunda.

As **tabelas 35 e 36** mostram os valores de características dos pacientes com ausência e com presença de evento agudo, respectivamente, estratificados pelo gênero.

Tabela 35 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com **ausência** de evento agudo segregado pelo gênero.

	Ausência de Evento Agudo		p
	Feminino	Masculino	
N (%)	34 (64,2)	19 (35,8)	
Estatura (cm)	160,9 ± 7; 160 (150-177)	169,5 ± 8; 173 (156-186)	<0,001
Peso (kg)	65,5 ± 15; 61,5 (44-96)	69,6 ± 19,2; 65 (49-118)	0,396
IMC (kg/m ²)	25,3 ± 6; 23,2 (15,6-42,2)	24 ± 5; 22,2 (18,2-39,4)	0,418
Idade (anos)	53,7 ± 21,3; 52 (20-95)	60,4 ± 16,4; 59 (29-82)	0,246
Dímero-D (ng/ml)	1699,3 ± 2036,1; 956 (93-7765)	2168,7 ± 2339,7; 1237 (103-8091)	0,449

Legenda: IMC= índice de massa corporal

Tabela 36 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes com **presença** de evento agudo estratificados pelo gênero.

	Presença de Evento Agudo		p
	Feminino	Masculino	
N (%)	17 (47,2)	19 (52,8)	--
Estatura (cm)	160,1 ± 6; 160 (150-173)	168,7 ± 9; 170 (148-187)	0,025
Peso (kg)	74,5 ± 24,5; 64 (45-130)	67,5 ± 13,9; 67 (33-98)	0,292
IMC (kg/m ²)	28,9 ± 9; 27,2 (17,4 – 45,5)	23,6 ± 4; 23,4 (15,1-32)	0,027
Idade (anos)	57 ± 17,8; 57 (25-80)	46,8 ± 16,7; 49 (13-76)	0,086
Dímero-D (ng/ml)	3537,6 ± 2724; 2410 (768-10.000)	3152,2 ± 2515,6; 2314 (707-10.000)	0,662

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 37** mostra os valores de características nas pacientes do gênero feminino, segregadas pela presença ou não do evento agudo. Foi observada uma diferença significativamente maior nos valores de dímero-D entre as pacientes do gênero feminino com presença de evento agudo quando comparadas com as pacientes sem evento agudo.

As pacientes com ausência de trombose aguda apresentaram valores de dímero – D significativamente menores do que as pacientes com trombose aguda ($p= 0,009$).

Tabela 37 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes do **gênero feminino**.

	Evento Agudo		p
	Ausência	Presença	
N (%)	34 (66,7%)	17 (33,3%)	--
Estatura (cm)	160,9 ± 7; 160 (150-177)	160,1 ± 6; 160 (150-173)	0,691
Peso (kg)	65,5 ± 15; 61,5 (44-96)	74,5 ± 24,5; 64 (45-130)	0,110
IMC (kg/m ²)	25,3 ± 6; 23,2 (15,6-42,2)	28,9 ± 9; 27,2 (17,4 – 45,5)	0,086
Idade (anos)	53,7 ± 21,3; 52 (20-95)	57 ± 17,8; 57 (25-80)	0,590
Dímero – D (ng/ml)	1699,3 ± 2036,1; 956 (93-7765)	3537,6 ± 2724; 2410 (768-10.000)	0,009

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 38** revela a frequência dos valores de dímero - D como variável qualitativa em pacientes do gênero feminino.

Tabela 38 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes do **gênero feminino**.

Resultado dímero – D (VIDAS [®])	Diagnóstico de evento tromboembólico agudo		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	17 (100%)	23 (67,6%)	40
Negativo	0	11 (32,4%)	11
Total	17 (100%)	34 (100%)	51

A **tabela 39** mostra os valores de característica dos pacientes do gênero masculino, divididos pela presença ou ausência de evento agudo. Os pacientes do gênero masculino e com evento agudo apresentaram idade significativamente menor do que os pacientes sem evento agudo ($p=0,016$).

Tabela 39 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de características dos pacientes do **gênero masculino**.

	Evento Agudo		p
	Ausência	Presença	
N (%)	19 (50%)	19 (50%)	--
Estatura (cm)	169,5 ± 8; 173 (156-186)	168,7 ± 9; 170 (148-187)	0,795
Peso (kg)	69,6 ± 19,2; 65 (49-118)	67,5 ± 13,9; 67 (33-98)	0,708
IMC (kg/m ²)	24 ± 5; 22,2 (18,2-39,4)	23,6 ± 4; 23,4 (15,1-32)	0,825
Idade (anos)	60,4 ± 16,4; 59 (29-82)	46,8 ± 16,7; 49 (13-76)	0,016
Dímero - D (ng/ml)	2168,7 ± 2339,7; 1237 (103-8091)	3152,2 ± 2515,6; 2314 (707-10.000)	0,220

Legenda: IMC= índice de massa corporal

A **tabela 40** descreve a frequência dos valores de dímero - D como variável qualitativa em pacientes do gênero masculino.

Tabela 40 - Frequência dos resultados do teste dímero - D e diagnósticos dos pacientes do **gênero masculino**.

Resultado dímero – D (VIDAS [®])	Diagnóstico de evento tromboembólico agudo		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	19 (100%)	15 (79%)	34
Negativo	0	4 (21%)	4
Total	19 (100%)	19 (100%)	38

A **tabela 41** mostra a análise da variável qualitativa do teste dímero – D nos pacientes estratificados pelo gênero.

As pacientes do gênero feminino apresentaram especificidade do teste maior do que os pacientes do gênero masculino. Podemos observar também que as mesmas apresentaram uma tendência do valor preditivo positivo, acurácia do teste e frequência de TEV serem menores em relação aos pacientes do gênero masculino.

Tabela 41 - Análise da variável qualitativa do teste dímero - D (VIDAS®) em pacientes segregados pelo gênero.

	Gênero Feminino	Gênero Masculino
Sensibilidade	100%	100%
Especificidade	33,4%	21,1%
Valor Preditivo Positivo	42,5%	55,9%
Valor Preditivo Negativo	100%	100%
Acurácia	54,9%	60,5%
Frequência de TEV*	33,3%	50%

*TEV: tromboembolismo venoso

4.6.3.1 Curva ROC

Os **gráficos 11** e **12** representam as curvas "Receiver Operating Characteristic" (ROC) dos pacientes segregados pelo gênero.

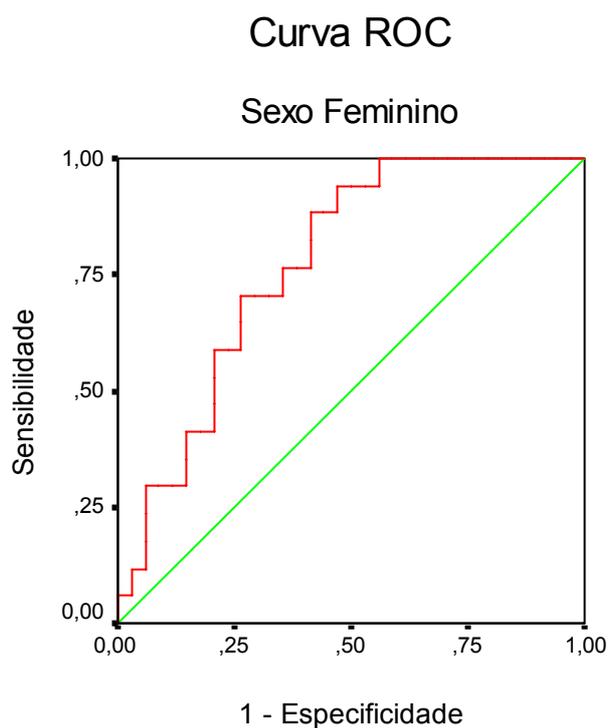


Gráfico 11. Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para as pacientes do gênero feminino.

A área abaixo da curva = 0,773.

Para construção da curva, ROC para as pacientes do gênero feminino, foram utilizados os valores de corte do dímero – D apresentados no **ANEXO O** (página 119). O ponto de corte para esse grupo é dado por ≥ 1560 , pois é onde obtemos 70,6% de sensibilidade e 26,5% de especificidade.

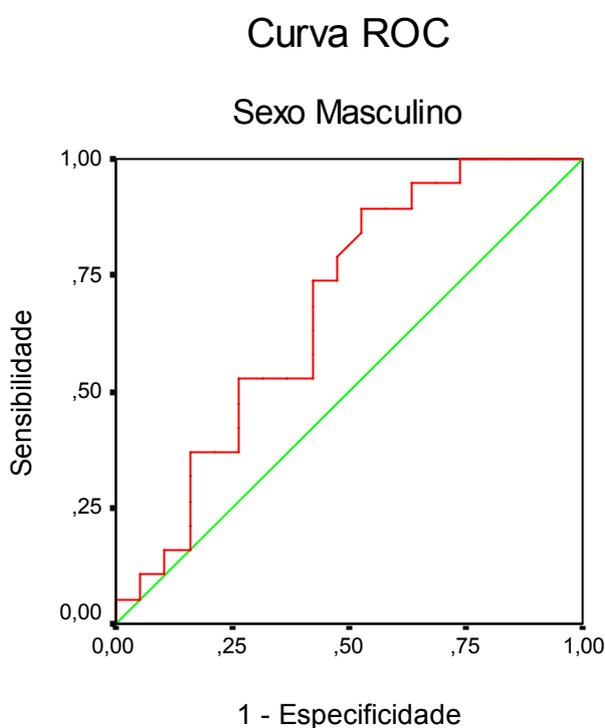


Gráfico 12. Curva "Receiver Operating Characteristic" – Curva ROC para os pacientes do gênero masculino.

A área abaixo da curva = 0,677.

Para construção da curva ROC, para os pacientes do gênero masculino, foram utilizados os valores de corte do dímero – D apresentados no **ANEXO**

P (página 121). O ponto de corte para esse grupo é dado por ≥ 1696 , pois é onde obtemos 63,2% de sensibilidade e 42,1% de especificidade.

4.7 Exames por imagem

As frequências dos exames por imagem, realizados no total de pacientes estudados, estão descritas na **tabela 42**.

Tabela 42 - Frequência dos exames por imagem realizados nos pacientes.

Exame	N	%
USG MI	38	43
Cintilografia	18	20
Tomografia	28	32
Cintilografia + USG MI	2	2
Cintilografia + angioplastia	1	1
Tomografia + USG MI	2	2

Legenda: USG MI= ultrassonografia de membro inferior

4.8 Avaliações pós – alta hospitalar

Dos 89 pacientes estudados, nenhum paciente apresentou evento tromboembólico agudo nas avaliações 30 e 60 dias após a alta hospitalar.

5 Discussão

Os dados apresentados em nosso estudo indicam que o correto diagnóstico do tromboembolismo venoso permanece desafiando os recursos laboratoriais e clínicos nas salas de emergência dos hospitais. Sabe-se que a investigação diagnóstica de pacientes que apresentam sinais e sintomas de tromboembolismo venoso agudo é uma tarefa complexa resultando frequentemente em erros (23, 25, 32, 33, 61).

Essa condição é resultado dos baixos valores preditivos positivo ou negativo do quadro clínico, bem como da escassez dos sinais e sintomas característicos do processo, confundindo – se com outros tipos de enfermidades. Essas dificuldades podem muitas vezes interferir em um diagnóstico eficaz, retardar o tratamento para trombose e, elevar os custos de internação (21, 30, 31, 62-69).

Vários estudos realizados recentemente, utilizando a dosagem do dímero – D plasmático pelo método ELFA/ ELISA em pacientes com suspeita de TEV, tem contribuído com o aprimoramento do diagnóstico precoce da condição, bem como o tempo de internação, os custos da investigação diagnóstica e o aperfeiçoamento do tratamento do evento agudo, evitando as comorbidades conseqüentes e inclusive a morte do paciente (7, 15, 30, 33, 62, 64-66, 70).

Em nosso estudo verificamos que o teste para dosagem de dímero – D plasmático pelo método quantitativo ELFA (equipamento VIDAS[®]) permitiu

excluir o tromboembolismo venoso agudo (TEP/TVP). Esse fato relevante pode ser confirmado, pela excelente sensibilidade (100%) e valor preditivo negativo (VPN=100%) do teste na amostra estudada. Além disso, o diagnóstico (ausência ou presença) de TEV agudo foi confirmado através de exames por imagem indicado para cada caso.

Essa informação coincide com os dados da literatura recente, onde diversos estudos compararam o teste dímero – D pelo método ELFA e observaram sua similaridade com o método ELISA clássico (padrão – ouro), ressaltando a segurança dos dois testes no diagnóstico de exclusão do TEV agudo (29, 40, 52).

Considerando que o valor ideal para a “Área Sob a Curva” (ASC), da curva ROC, é de aproximadamente 0,740, a análise da curva ROC da amostra inteira, em nosso estudo, indicou que o teste dímero – D ELFA foi um bom preditor de trombose, uma vez que a ASC apresenta um bom valor (0,734). Todos os pacientes com confirmação de TEV apresentaram valores de dímero – D positivos (acima de 500 ng/ml), indicando uma excelente sensibilidade (100%) do teste pelo método ELFA.

Quando selecionamos esses pacientes pela hipótese diagnóstica, observamos que a ASC do grupo TVP apresentou um excelente valor (0,868). Após a elevação do valor de corte (≥ 1564 ng/ml) bem como a elevação conseqüente da sua especificidade (84,2%), e diminuição da sua sensibilidade (83,3%), alcançamos resultados indicando que o dímero – D foi um bom preditor de trombose nesse grupo.

Por outro lado o grupo TVP apresentou uma especificidade menor (12,5%, para o valor de corte 500 ng/ml) ao estratificarmos os pacientes segundo a hipótese diagnóstica. Porém, verificamos que a característica do teste é muito semelhante entre as suspeitas clínicas, com exceção do grupo TVP pelo fato de apresentar uma tendência menor a especificidade do que os outros grupos.

Dados diferentes do grupo TVP, em relação a curva ROC, foram observados nos grupos TEP e TEP+TVP, pois a ASC apresentou valores baixos (0,667 e 0,625, respectivamente). Esses dados indicam que os valores aumentados de corte do teste podem comprometer a sensibilidade e/ou especificidade, tidas como muito inferiores do ideal. Esses dados não foram observados em outros relatos, uma vez que em nosso estudo ao segregarmos os pacientes pela suspeita clínica, reduzimos o número de pacientes em cada grupo.

Embora o nosso estudo tenha permitido um tratamento estatístico, outros autores realizaram estudos individualizados por tipo de suspeita clínica aumentando o tamanho da amostra e, conseqüentemente, otimizando a análise estatística (7, 8, 29, 35).

Através da análise de probabilidade de trombose, verificamos que o dímero – D é um bom preditor de trombose também, pois a chance do diagnóstico de TEV aguda aumenta proporcionalmente com o aumento dos níveis de dímero – D. Todavia, ainda que a análise da probabilidade de risco indicar que quanto maior o valor do dímero – D plasmático, maior é a

predisposição ao evento tromboembólico, encontramos valores máximos de concentração de dímero – D muito semelhantes em pacientes com e sem tromboembolismo venoso agudo.

Ainda que a metodologia utilizada em nosso estudo não tenha um delineamento específico para avaliar a freqüência de trombose através da faixa etária, não observamos, em nosso estudo, diferenças na média de idade entre os pacientes com e sem TEV agudo, enfatizando que a freqüência de TEV foi maior nos pacientes mais jovens (até 40 anos). Isso pode ser justificado, pois a média da idade dos nossos pacientes foi inferior aos observados nos em diversos relatos (8, 13, 19, 27). Além disso, não encontramos diferença nos índices antropométricos ao selecionarmos os pacientes pelo tipo de suspeita clínica.

Por outro lado, em nosso estudo, a média da concentração do dímero – D plasmático foi significativamente maior nos indivíduos maiores que 60 anos. Esses dados estão de acordo com a literatura, os quais indicam que os níveis de dímero – D aumentam proporcionalmente com a idade (43-45).

A análise da regressão logística e das características do teste nos pacientes com mais de 60 anos, indicou haver um comprometimento na qualidade do teste, pois, encontrou uma grande quantidade de resultados falsos positivos e, conseqüentemente, com valores de especificidade e acurácia indicando uma diminuição importante (4,5% e 38,2%, respectivamente). Assim, a informação de que nos pacientes mais idosos, o dímero – D parece elevar sua concentração plasmática, é justificável

considerar uma alternativa de corrigir o valor de corte do dímero – D, aumentando - o nos pacientes mais idosos. Dessa forma, podemos alcançar valores compatíveis, elevando assim, a especificidade do exame, aproximando - o da fisiologia dos idosos (71).

Uma vez, ao elevarmos o valor de corte do teste na população mais idosa e conseqüentemente a especificidade, haverá um comprometimento da sensibilidade do teste que nesse caso atingiria níveis próximos de 83% para um valor de corte do dímero - D \geq 1541 (vide **ANEXO L**, página 115).

Por outro lado, ao analisarmos as curvas ROC's dos grupos segregados pela faixa etária, observamos que o dímero – D é um excelente preditor de trombose na faixa etária com menos de 40 anos, apresentando uma ASC igual a 0, 863. No grupo de 40 a 60 anos observamos uma ASC igual 0, 781, esse dado nos mostra que o dímero – D ainda é um bom preditor de trombose, porém com menor qualidade em relação ao grupo mais jovem. Já no grupo com mais de 60 anos, verificamos que o dímero – D não é um bom preditor de trombose, já que o valor da ASC foi igual a 0, 686, demonstrando mais uma vez o comprometimento da qualidade do teste nos indivíduos mais idosos.

Com relação ao índice de massa corporal, (IMC), observamos que entre os pacientes obesos (IMC \geq 30 kg/m²), com evento agudo, apresentaram valores de dímero – D significativamente maiores do que os pacientes sem evento agudo (p=0,001).

Observamos também uma tendência ao aumento da frequência de resultados falsos – positivos nos pacientes não obesos. Desses pacientes, 74,4% dos não obesos e que não apresentaram TEV agudo, possuíam valores de dímero – D acima de 500 ng/ml, apresentando uma queda no índice da especificidade (25,6%), quando comparados com os pacientes obesos (40%).

Ao analisar a curva ROC da amostra segregada pelo IMC, verificamos que a ASC apresenta um valor distante do ideal ($ASC=0,690$), talvez tal fato explique a quantidade de falsos positivos encontrados, pois se elevarmos o nível de corte desses pacientes teremos um comprometimento nos níveis de sensibilidade e especificidade e conseqüentemente da qualidade do teste.

Por outro lado, a ASC dos pacientes obesos, apresentou um excelente valor (0,914), porém não se pode afirmar a segurança em aumentar o nível de corte do dímero – D, uma vez que o número de pacientes limitou o poder estatístico.

A análise dos pacientes do gênero masculino apresentou maior ocorrência do evento tromboembólico agudo quando comparados com o gênero feminino (50% *vs* 33,3%, respectivamente). Essa informação coincidiu com dados da literatura, onde Kyrle et al. (11) relataram um risco relativo de 1,4 mais vezes do gênero masculino apresentar o evento agudo, em particular nos pacientes com mais de 60 anos. Em nosso estudo encontramos esse índice aumentado nos pacientes do gênero masculino.

Assim, alcançamos maior frequência de TVP no gênero masculino que nos pacientes do gênero feminino (58,3% vs 26,3%, respectivamente) (10, 11).

Observamos também que entre os pacientes do gênero masculino, a presença de evento agudo ocorreu em idade significativamente menor do que os pacientes sem evento agudo ($46,8 \pm 16,7$ vs $60,4 \pm 16,4$ anos, respectivamente $p=0,016$). Além disso, a média de idade dos pacientes com evento agudo foi concordante com a da literatura (entre 40 e 59 anos) (11).

A análise da curva ROC, segregando os pacientes pelo gênero, apresentaram comportamentos semelhantes, sendo que podemos observar que a ASC do gênero feminino apresenta uma tendência melhor do que a ASC do gênero masculino ($0,773$ vs $0,677$, respectivamente).

Não há correlatos na literatura sobre a análise de curva ROC, segregando os pacientes por faixa etária, IMC e gênero.

Um seguimento de 30 e 60 dias após a alta hospitalar dos pacientes indicou que todos os pacientes que revelaram resultados do teste do dímero – D negativo não tiveram TEV posterior.

Alguns relatos indicam que nenhum paciente com ausência de evento agudo no momento da alta hospitalar e com resultado de dímero – D negativo pelo método ELFA, apresentaram TEV posterior também (72, 73). Todavia há de se considerar que o tempo de seguimento desses estudos foi maior.

Por se tratar de um protocolo centralizado em análise laboratorial, nosso estudo não permitiu seguir o modelo de Wells através de scores. Porém

vários estudos sugerem distinguir os pacientes em baixa, média e alta probabilidade de evento tromboembólico agudo, tendo como base, o quadro clínico apresentado (73-75).

Alguns estudos indicam que entre os pacientes que apresentam alta probabilidade de TEV, 85% deles, têm diagnósticos confirmados seguidos de, 33 e 5% nos pacientes com média e baixa probabilidade respectivamente (73-77).

Por esse motivo, vários autores têm estudado a associação da dosagem do dímero - D plasmático pelo método ELFA/ ELISA a exames por imagem, sugerindo um algoritmo na rotina investigatória (78-81).

Os resultados observados em nosso estudo relativo aos valores preditivos são concordantes com os apresentados por outros estudos. Todavia, nossa amostra estudada, foi pequena (89 pacientes). Estudos com amostras menores encontraram resultados semelhantes aos nossos (26, 40, 46, 47).

Esses dados podem ter contribuído para limitar o poder estatístico do estudo, porém indicou caminhos seguros para uma confirmação diagnóstica de certeza.

6 Conclusões

- A dosagem do dímero – D, pelo método ELFA, foi capaz de excluir o diagnóstico de tromboembolismo venoso agudo nessa amostra estudada.

- Os resultados obtidos nessa amostra estudada permitiram concluir que o uso do teste dímero - D em pacientes com suspeita de tromboembolismo venoso, revelou alta sensibilidade no diagnóstico dessa enfermidade.

ANEXO A – Aprovação da Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração



INSTITUTO DO CORAÇÃO
(Fundação E. J. Zerbiní)
Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



Mem.CC.719

São Paulo, 10 de julho de 2003.

Ao
Prof. Dr. Roberto Abi Rached.

A Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração, apreciou na sessão 431/03/10 de 10.07.2003, a inclusão de um "braço" do Protocolo de Pesquisa SDC – 1943/01/131 **"Aplicação do teste de dímero-D para exclusão de eventos tromboembólicos: Impacto de sua utilização nos custos totais da investigação diagnóstica"**, que será utilizado como tese de Doutorado e terá como título **"Valor do teste de dímero-D no diagnóstico de exclusão do tromboembolismo venoso agudo"**, e foi o seguinte o parecer: **"Aprovado"**.

Atenciosamente,


Selma Cristina Quaia
Secretária da Comissão Científica e de Ética
InCor/HC/FMUSP

ANEXO B – Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa CAPPesq



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

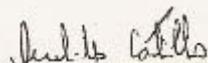
A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 28.08.03, **APROVOU** a inclusão de um "braço" no Protocolo de Pesquisa nº 803/01, intitulado: "**Aplicação do teste de Dímero-D para exclusão de eventos tromboembólico: Impacto de sua utilização nos custos totais da investigação diagnóstica**", que será utilizado como tese de Doutorado e terá como título "**Valor do teste de dímero-D no diagnóstico de exclusão do tromboembolismo venoso agudo**".

Comissão Científica e de Ética do Incor

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Roberto Abi Rached

Pesquisador(a) Executante: Sra. Luciana Pereira Almeida

CAPPesq, 2 de setembro de 2003.


PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX, 2, letra "c")

ANEXO C – Termo de consentimento pós - informação**Avaliação do Teste do Dímero - D no Diagnóstico de Exclusão do
Tromboembolismo Venoso Agudo**

Instituto do Coração – InCor e Hospital das Clínicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO**

(Instruções para preenchimento no verso)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :..... SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TEL: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA .APLICAÇÃO DO TESTE DE DÍMERO - D PARA EXCLUSÃO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICO: Impacto de sua utilização nos custos totais da investigação diagnóstica.

PESQUISADOR: Dr. Roberto Abi Rached

CARGO/FUNÇÃO: Médico Chefe do Ambulatório de Hematologia do InCor

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 47.946

UNIDADE DO HCFMUSP: .Instituto do Coracao

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: 6 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; **2.** procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; **3.** desconfortos e riscos esperados; **4.** benefícios que poderão ser obtidos; **5.** procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

-
- 1- Estudar a capacidade de um exame laboratorial (dímero - D) para excluir o diagnóstico de eventos tromboembólico. Analisar os custos da investigação diagnóstica.
 - 2- Realizar um exame laboratorial com uma única amostra de sangue. Esse exame poderá indicar a necessidade de realizar outros testes para confirmar as suspeitas de um evento tromboembólico.
 - 3- Será coletada uma única amostra de sangue (10 ml) além dos exames normalmente realizados durante o atendimento de rotina. Terá o desconforto de ser picado no momento da coleta, caso a mesma não seja feita por catéter ou durante a coleta dos exames normalmente realizados. Não apresenta riscos.
 - 4- Poderá afirmar que um paciente não apresenta evento tromboembólico com a realização de um único exame, mesmo que o paciente apresente sintomas muito parecidos.
 - 5- Não precisará realizar exames mais complexos e mais caros. Poderá ser medicado mais rapidamente.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
SIM
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. **SIM**
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. **SIM**

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO

(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

- 1.** Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
- 2.** A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
- 3.** O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
- 4.** Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
- 5.** A via do Termo de Consentimento Pós - Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

ANEXO D – Entrevista individual pacientes com sinais e sintomas sugestivos de tromboembolismo venoso agudo

FICHA INDIVIDUAL

Nome (etiqueta): _____ Registro: _____

Sexo: __ Estatura: __ Peso: __ Idade: __ Data de Nascimento: __/__/__

Data e hora da admissão: __/__/____ :__ hs

Contato (telefone, endereço, celular): _____

Informante: _____

Quadro Clínico do possível evento tromboembólico agudo:

(TEP: dor torácica, taquipnéia, dispinéia, síncope, tosse, hemoptise)

(TVP: dor na perna, edema, hiperemia)

Fatores de risco presentes no quadro atual (cirurgia, trauma, gestação, parto, puerpério, hormônio, imobilização (gesso, viagem, leito) especificar):

Antecedentes Trombose:

- Pessoais: sim não

Especificar:

- Familiares: sim não

Especificar: _____

Medicamentos de uso habitual (antes da internação):

Condições gerais:

- Obesidade () sim () não
 - hipertensão arterial () sim () não
 - fumo () sim () não () ex-fumante
número de cigarros _____/dia; período: _____
 - atividade física () sedentários ()
esportista
 - trombofilia conhecida (pessoal/familiar) () sim () não
- especificar: _____

Fatores de risco não relacionados com o quadro atual: (cirurgia, trauma, gestação, parto, puerpério, hormônio, imobilização (gesso, viagem, leito) especificar): _____

Doenças (diabetes, dislipidemias, câncer, cardiopatia e outros):

Medicamentos durante a internação (nome, dose e duração):

Exames e procedimentos na internação (nome e número de exames): _____

Data alta: ___/___/___

Horário de alta: ___:___h

Dímero - D VIDAS®: _____ Látex: () Positivo () Negativo _____ ng/ml

Evento tromboembólico agudo: () Presença () Ausência

Especificar: _____

Pesquisador responsável: _____

ANEXO E – Ficha de contacto pós -alta hospitalar dos pacientes com sinais e sintomas sugestivos de tromboembolismo venoso agudo (ficha de retorno)

FICHA DE RETORNO

Nome (etiqueta) : _____ Registro: _____

Sexo: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Data retorno - 30 dias: especificar necessidade de novo atendimento médico com diagnóstico confirmado de evento tromboembólico

Data retorno - 60 dias: especificar necessidade de novo atendimento médico com diagnóstico confirmado de evento tromboembólico

ANEXO F. Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero - D.

Dímero – D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Falsos + (%)	Falsos – (%)
0	100	0	59,6	0
390	100	18,9	54,4	0
Positivo ≥ 500	100	28,3	51,4	0
764	94,4	34	50,7	10
1124	75	47,2	50,9	26,5
1472	69,4	62,3	44,4	25
1810	55,6	67,9	45,9	30,8
2140	55,6	73,6	41,2	29,1
2463	41,7	77,4	44,4	33,9
2781	38,9	77,4	46,2	34,9
3095	38,9	77,4	46,2	34,9
3406	38,9	83	39,1	33,3
3715	36,1	83	40,9	34,3
4023	27,8	84,9	44,4	36,6
4331	25	84,9	47,1	37,5
4639	25	84,9	47,1	37,5
4950	22,2	86,8	46,7	37,8
5264	22,2	86,8	46,7	37,8
5582	19,4	88,7	46,2	38,2
5906	13,9	90,6	50	39,2
6236	11,1	90,6	55,6	40
6574	11,1	92,5	50	39,5
6922	11,1	92,5	50	39,5
7282	11,1	92,5	50	39,5
7655	8,3	92,5	57,1	40,2
8046	5,6	94,3	60	40,5
8456	5,6	96,2	50	40
8891	5,6	98,1	33,3	39,5
9355	5,6	100	0	39,1
9855	0	100	0	40,4

ANEXO G. Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero – D para pacientes com suspeita de TEP.

Concentração de dímero – D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
102	100	100
118,5	100	96
147	100	92
206	100	88
273	100	85
321	100	81
388,5	100	77
441	100	73
492	100	69
619	100	65
713	94	65
743,5	94	61
808,5	88	61
928,5	88	58
1017,5	88	54
1039,5	82	54
1056,5	76	54
1077	76	50
1144	76	46
1216	716	46
1237,5	71	42
1278	65	42
Positivo \geq 1330	65	38
1378	59	38
1629	53	38
1847	47	38
1881,5	41	38
1914,5	41	35
1985,5	41	31
2118,5	41	27
2243,5	41	23
2389	35	23
2763,5	29	23
3088	29	19
3502,5	29	15
4151,5	23	15
4670	23	11
5096	18	11
5581,5	18	7
7305,5	12	3
7831,5	5	3
8046,5	0	3
8092	0	0

ANEXO H . Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero – D para pacientes com suspeita de TVP.

Concentração de dímero – D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
92	100	100
114	100	95
150	100	89
171,5	100	84
193	100	79
315	100	74
497	100	68
614,5	100	63
672,5	100	58
738	100	53
810,5	100	47
957,5	100	42
1091	100	37
1141,5	92	37
1210	92	32
1265,5	83	32
1368	83	26
1463,5	83	21
Positivo \geq 1564	83	16
1696	75	16
1872,5	67	16
2155	67	10
2362	58	10
2428	50	10
2645	42	10
3039	33	10
3561	33	5
4798,5	25	5
5778	17	5
6564,5	83	5
8641	83	0
10.001	0	0

ANEXO I. Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero – D para pacientes com suspeita de TEP + TVP.

Concentração de dímero - D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
211	100	100
558	100	87
1063	100	75
1273,5	86	75
1386	86	62
1541	86	50
2638	71	50
Positivo \geq 3659,5	57	50
3831,5	57	37
4182	43	37
4763,5	29	37
5475,5	29	25
6106	29	12
7087	14	12
8882,5	14	0
10.001	0	0

ANEXO J. Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero – D para pacientes na faixa etária menos de 40 anos.

Concentração de dímero - D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
92	100	100
98	100	92
118,5	100	85
134,5	100	77
147,5	100	69
169	100	61
193	100	54
448	100	46
697,5	100	38
857,5	89	38
Positivo ≥ 1101,5	89	31
1216	78	31
1281	67	31
1383,5	67	23
1463,5	67	15
1895	67	8
2357,5	56	8
2441,5	44	8
2853,5	33	8
3558,5	33	0
3885,5	22	0
5774,5	11	0
7662	0	0

ANEXO K. Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero – D para pacientes na faixa etária entre 40 e 60 anos.

Concentração de dímero - D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
164	100	100
188,5	100	94
232	100	89
273	100	83
321	100	78
385	100	72
425,5	100	67
480	100	61
551,5	100	56
614,5	100	50
712,5	100	44
800,5	93	44
841	93	39
876,5	93	33
Positivo ≥ 965,5	93	28
1039,5	87	28
1076	80	28
1169	73	28
1326	67	28
1581,5	60	28
1796,5	53	28
1949,5	47	28
2184,5	47	22
2380	40	22
2750	33	22
3088	33	17
3381,5	33	11
4010	27	11
4649,5	20	11
5314,5	13	11
5756	7	11
6542,5	7	6
8641	7	0
10.001	0	0

ANEXO L. Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero – D para pacientes na faixa etária maior de 60 anos.

Concentração de dímero - D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
452	100	100
586	100	95
753,5	100	91
924,5	100	86
1071,5	100	82
1087,5	100	77
1138	100	73
1202,5	100	68
1229,5	92	68
1265,5	92	64
1306	92	59
1330	92	54
1394,5	83	54
Positivo \geq 1541	83	50
1639	75	50
1746,5	67	50
1881,5	58	50
1914,5	58	45
1956	58	41
2089	58	36
2513	58	32
3261	50	32
3831,5	50	27
4202,5	42	27
4784	42	23
5210	42	18
5559,5	42	14
5869	33	14
6150	25	14
6679,5	17	14
7357,5	17	9
7883,5	17	4
8046,5	83	4
9045,5	8	0
10.001	0	0

ANEXO M. Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero – D para pacientes com IMC menor do que 30 kg/m². (continua)

Concentração de dímero – D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
92	100	100
114	100	97,3
147,5	100	94,6
169	100	91,9
193	100	89,2
278	100	86,5
388,5	100	83,8
441	100	81,1
492	100	78,4
551,5	100	75,7
614,5	100	73
672,5	100	70,3
697,5	100	67,6
713	96,2	67,6
743,5	96,2	64,9
778	92,3	64,9
810,5	92,3	62,2
841	92,3	59,5
876,5	92,3	56,8
965,5	92,3	54,1
1039,5	88,5	54,1
1056,5	84,6	54,1
1071,5	84,6	51,4
1091	84,6	48,6
1141,5	80,8	48,6
1189	80,8	45,9
1216	76,9	45,9
1237,5	73,1	43,2
1266	69,2	43,2
1306	69,2	40,5
1321,5	69,2	37,8
1333,5	69,2	35,1
Positivo ≥ 1378	65,4	35,1
1449,5	61,5	35,1
1560	61,5	32,4
1692	57,7	32,4
1796,5	53,8	32,4
1920	50	32,4
2025,5	50	29,7
2180	50	27
2309,5	46,2	27
2362	42,3	27

ANEXO M. Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero – D para pacientes com IMC menor do que 30 kg/m². (conclusão)

Concentração de dímero – D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
2441,5	38,5	27
2658,5	34,6	27
2949	30,8	27
3088	30,8	24,3
3178	30,8	21,6
3437,5	30,8	18,9
3659,5	26,9	18,9
3780,5	26,9	16,2
3885,5	23,1	16,2
3936,5	19,2	16,2
4202,5	15,4	16,2
5111,5	15,4	13,5
5825	15,4	10,8
6398,5	11,5	10,8
7116	11,5	8,1
7523,5	11,5	5,4
7883,5	11,5	2,7
8046,5	7,7	2,7
9045,5	7,7	0
10.001	0	0

ANEXO N. Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero – D para pacientes com IMC igual ou maior do que 30 kg/m².

Concentração de dímero – D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
2110	100	100
232	100	90
273	100	80
358	100	70
757,5	100	60
1267,5	100	50
1444,5	100	40
1648,5	100	30
1881,5	85,7	30
1914,5	85,7	20
Positivo ≥ 2181	85,7	100
3412,5	71,4	100
4649,5	57,1	100
5034	42,9	100
5428,5	42,9	0
6059	28,6	0
7035	14,3	0
7662	0	0

ANEXO O. Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero – D para pacientes do gênero feminino. (continua)

Concentração de dímero – D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
92	100	100
113,5	100	97,1
134,5	100	94,1
147,5	100	91,2
169	100	88,2
193	100	85,3
210	100	82,4
232	100	79,4
337	100	76,5
425,5	100	73,5
441	100	70,6
512,5	100	67,6
614,5	100	64,7
672,5	100	61,8
703,5	100	58,8
743,5	100	55,9
800,5	94,1	55,9
868,5	94,1	52,9
956	94,1	50,0
1017,5	94,1	47,1
1054,5	88,2	47,1
1087,5	88,2	44,1
1096,5	88,2	41,2
1161	82,4	41,2
1270	76,5	41,2
1321,5	76,5	38,2
1333,5	76,5	35,3
1392	70,6	35,3
1444,5	70,6	32,4
1466,00	70,6	29,4
Positivo ≥ 1560	70,6	26,5
1742,5	64,7	26,5
1881,5	58,8	26,5
1954,5	58,8	23,5
2150,5	58,8	20,6
2357,5	52,9	20,6
2428	47,1	20,6
2750	41,2	20,6
3366	41,2	17,6
3831,5	41,2	14,7

ANEXO O. Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero – D para pacientes do gênero feminino. (conclusão)

Concentração de dímero – D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
5210	29,4	8,8
5490,5	29,4	5,9
5800	23,5	5,9
6150	17,6	5,9
6845,5	11,8	5,9
7471,5	11,8	2,9
7713	5,9	2,9
8882,5	5,9	0
10.001	0	0

ANEXO P. Valores de sensibilidade e especificidade da regressão logística entre trombose presente e dímero – D para pacientes do gênero masculino.

Concentração de dímero – D (ng/ml)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
102	100	100
134	100	94,7
229,5	100	89,5
321	100	84,2
439,5	100	78,9
619	100	73,7
747,5	94,7	73,7
818,5	94,7	68,4
950,5	94,7	63,2
1056,5	89,5	63,2
1122	89,5	57,9
1189	89,5	52,6
1216	84,2	52,6
1237,5	78,9	47,4
1266	73,7	47,4
1354	73,7	42,1
1528,5	68,4	42,1
Positivo ≥ 1696	63,2	42,1
1796,5	57,9	42,1
1880	52,6	42,1
1985,5	52,6	36,8
2118,5	52,6	31,6
2248	52,6	26,3
2393,5	47,4	26,3
2658,5	42,1	26,3
2983	36,8	26,3
3178	36,8	21,1
3437,5	36,8	15,8
3762	31,6	15,8
3885,5	26,3	15,8
4404	21,1	15,8
5361,5	15,8	15,8
5825	15,8	10,5
6398,5	10,5	10,5
7476	10,5	5,3
8046,5	5,3	5,3
9045,5	5,3	0
10.001	0	0

8 Referências Bibliográficas

-
1. Blann A, Lip GYH. Virchow`s triad revisited: the importance of soluble coagulation factors, the endotelium, and platelets. **Thromb Res.** 2001;101:321-7.
 2. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. **Chest.** 2001;119:176S-193S.
 3. Goldhaber SZ. Medical progress: pulmonary embolism. **N Engl J Med.** 1998;339:93-104.
 4. Newman GE. Pulmonary embolism: a historical perspective. **J Thorac Imaging.** 1989;4:1-3.
 5. Eisenberg PR. Does a negative D – dimer exclude trhombois? **Fibrinolysis.** 1993;7:32-5.
 6. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Wirchow? Treatment and prevention. **Chest.** 2002;122:1801-17.
 7. Rollo HA, Fortes VB, Fortes Junior AT, Yoshida WB, Lastoria S, Maffei FHA. Abordagem diagnóstica dos pacientes com suspeita de trombose venosa profunda dos membros inferiores. **J Vasc Bras.** 2005;4:79-88.
 8. Ilkhanipour K, Wolfson AB, Walker H, Cillo J, Rolniak S, Cockley P, Mooradian D, Kaplan S. Combining clinical risk with D-dimer testing to rule out deep vein thrombosis. **J Emerg Med.** 2004;27:233-9.
 9. Reitman RD, Emerson RH, Higgins LL, Tarbox TR. A multimodality regimen for deep venous thrombosis prophylaxis in total knee arthroplasty. **J Arthroplast.** 2003;18:161-8.
 10. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. **Lancet.** 2005, 365:1163-74.
 11. Kyrle PA, Eichinger S. Venous thromboembolism in men and women. **The Journal of Men`s Health Gender.** 2005, 2 (3):302-8.

-
12. Qaseem A, Snow V, Barry P, Hornbake E R, Rodnick J E, Tobolic T, Ireland B, Segal J, Bass E, Weiss K B, Green L, Owens D K. 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 Fam Med.** 2007;5:57-62.
 13. Wood KE. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. **Chest.** 2002;121:877-905.
 14. Goldhaber SZ, Elliott G. Acute pulmonary: part I epidemiology, pathophysiology and diagnosis. **Circulation.** 2003;108:2726-29.
 15. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. **Am J Cardiol.** 2004;93:259-62.
 16. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. **Am Heart J.** 1995;130:1276-82.
 17. Lip GYH, Lowe GDO, Metcalfe MJ, Rumley A, Dunn FG. Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor, and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms. **Am J Cardiol.** 1995;76:453-8.
 18. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, Moerloose P, Lepage R, Slosman DD, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. **Lancet.** 1999;353:190-5.
 19. Fowkes FJI, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. **Eur J Vasc Endovasc Surg.** 2003;25:1-5.
 20. Indik JH, Alpert JS. Detection of pulmonary embolism by D-dimer assay, spiral computed tomography, and magnetic resonance imaging. **Prog Cardiovasc Dis.** 2000;42:261-72.
 21. Rodger M, Wells PS. Diagnosis of pulmonary embolism. **Thromb Res.** 2001;103:V225-V238.
 22. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep vein thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. **Lancet.** 1996;348:224-8.

-
23. Janssen MCH, Heebels AE, Metz M, Verbruggen H, Wollersheim H, Janssen S, Schuurmans MMJ, Nováková RO. Reliability of five rapid D-dimer assays compared to ELISA in the exclusion of deep venous thrombosis. **Thromb Haemost.** 1997;77:262-6.
24. Dahl AO, Andreassen G, Aspelin T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery—results of a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). **Thromb Haemost.** 1997;77:26-31.
25. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, Gottschalk A, Valentine KA, Mah AF. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. **Arch Intern Med.** 2000;160:229-36.
26. Van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M, Wild PJ, Janssen GWT, van Uum SHM. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing. **Thromb Haemost.** 2000;83:191-8.
27. Rocha AT, Tapson VF. Venous thromboembolism in intensive care patients. **Clin Chest Med.** 2003;24:103-22.
28. Lushers JM. Screening and diagnosis of coagulation disorders. **Am J Obstet Gynecol.** 1996;175:778-83.
29. Legnani C, Fariselli S, Cini M, Oca G, Abate C, Palareti G. A new rapid bedside testing of D-dimer (Cardiac D-dimer) in the diagnostic work-up for deep vein thrombosis. **Thromb Res.** 2003;111:149-53.
30. Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four diagnosing deep vein thrombosis: a cost-effectiveness analysis. **Am J Med.** 2001;110:33-40.
31. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. **N Engl Journal Med.** 2003;349:1247-56.
32. Kearon C, Ginsberg J, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. **Am Coll Physicians.** 1998;129:1044-9.
33. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs M. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. **Ann Intern Med.** 2001;135:98-107.

-
34. Anderson DR, Wells PS, Stiell I, MacLeod B, Simms M, Gray L, Robinson KS, Bormanis J, Mitchell M, Lewandowski B, Flowerdew G. Management of patients with suspected deep vein thrombosis in the emergency department: combining use of a clinical diagnosis model with D-dimer testing. **J Emerg Med.** 2000;19:225-30.
35. Humphreys CW, Moores LK, Shorr AF. Cost-minimization analysis of two algorithms for diagnosis acute pulmonary embolism. **Thromb Res.** 2004;113:275-82.
36. Ghanima W, Sandset P M. Validation of a new D – dimer microparticle enzyme immunoassay (AxSYM D – Dimer) in patients with suspected pulmonary embolism (PE). **Thromb Res.** 2006;Dec 7.
37. Parent F, Maître S, Meyer G, Raheison C, Mal H, Lancar R, Couturaud F, Mottier D, Girard P, Simonneau G, Leroyer C. Diagnostic value of D – dimer in patients with suspected pulmonary embolism: results from a multicentre outcome study. **Thromb Res.** 2007;120(2):195-200.
38. Penaloza A, Mélot C, Dochy E, Blocklet D, Gevenois P A, Wautrecht J C, Lheureux P, Motte S. Assesment of pretest probability of pulmonary embolism in the emergency department by physicians in training using the Wells model. **Thromb Res.** 2007;120(2):173-9.
39. Meythaler JM, Fisher WS, Rue LW, Johnson A, Davis L, Brunner RC. Screening for venous thromboembolism in traumatic brain injury: limitations of D-dimer assay. **Arch Phys Med Rehabil.** 2003;84:285-90.
40. Freyburger G, Trillaud H, Labrousche S, Gauthier P, Javorschi S, Bernard P, Grenier N. D-dimer strategy in thrombosis exclusion. **Thromb Haemost.** 1998;79:32-7.
41. Doh HJ, Song KS, Kang MS, Kim DS, Kim KA, Kang J, Jang Y, Chung KH. Novel monoclonal antibody that recognizes new neoantigenic determinant of D-dimer. **Thromb Res.** 2006;118:353-60.
42. Gaffney PJ. D-dimer. History of the discovery, characterisation and utility of this and other fragments. **Fibrinolysis.** 1993;7:2-8.
43. Giavarina D, Mezzena G, Dorizzi RM, Soffiati. Reference interval of D-dimer in pregnant women. **Clin Biochem.** 2001;34:331-3.
44. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. **JAMA.** 2003;290:1071-4.

-
45. Parolari A, Colli S, Mussoni L, Eligini S, Naliato M, Wang X, Gandini S, Tremoli E, Biglioli P, Alemanni F. Coagulation and fibrinolytic markers in a two-month follow-up of coronary bypass surgery. **J Thorac Cardiovasc Surg.** 2003;125:336-43.
46. D'Angelo A, D'Alessandro G, Tomassin L, Pittet JL, Dupuy G, Crippa L. Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. **Thromb Haemost.** 1996;75:412-6.
47. Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, Reber G, Perrier A, Dupuy G, Pittet JL. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. **Thromb Haemost.** 1996;75:11-3.
48. Pittet JL, Moerloose P, Reber G, Durand C, Villard C, Piga N, Rolland D, Comby S, Dupuy G. VIDAS[®] D-dimer: fast quantitative ELISA for measuring D-dimer in plasma. **Clin Chem.** 1996;42:410-5.
49. Bounameaux H, Moerloose P, Perrier A, Miron MJ. D-dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. **Q J Med.** 1997;90:437-42.
50. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. **Lancet.** 2004;363:1295-305.
51. Elias A, Aptel I, Huc B, Chalé JJ, Nguyen F, Cambus JP, Boccalon H, Boneu B. D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays. **Thromb Haemost.** 1996;76:518-22.
52. Perrier A, Bounameaux H. Cost – effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. **Thromb Haemost.** 2001;86:475-87.
53. MacCallum PK, Mead TW. Haemostatic function, arterial disease and the prevention of arterial thrombosis. **Bailliere`s Clin Haematol.** 1999;12:577-99.
54. Michiels JJ, van der Gadisseur A, Pianken M, Schroyens W, De Maesenger M, Hermsen JT, Trienekens PH, Hoogsteden H, Pattynama PMP. Different accuracies of rapid enzyme-linked immunosorbent, turbidimetric, and agglutination d-dimer assays for thrombosis exclusion: impact on diagnostic work-ups of outpatients with suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. **Semin Thromb Hemost.** 2006;32:678-93.
55. Oudega R, Hoes AW, Toll DB, Moons KGM. The Value of clinical findings and D-dimer tests in diagnosing deep vein thrombosis in primary care. **Semin Thromb Hemost.** 2006;32:673-7.

-
56. VIDAS[®] D Dimer New. Rio de Janeiro. Bio Mériex Ltda, 2000. Bula para diagnóstico *in vitro*.
57. Geerts WH, Pineo GF, Heit J A, Bergqvist D, Lassen M R, Colwell C W, Ray J G. Prevention of venous thromboembolism. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. **Chest**. 2004;126:338S-400S.
58. Rosner B. - Fundamentals of biostatistics. 2nd ed. Boston: PWS Publishers;1986. 584p.
59. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. 3^a ed São Paulo: Artmed Editora, 2002. 281p.
60. Martinez EZ, Louzada – Neto F, Pereira B B. A curva ROC para testes diagnósticos. **Cadernos Saúde Coletiva**. 2003;11(1):7-31.
61. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. **Lancet**. 1997;350:1795-8.
62. Bucek RA, Koca N, Reiter M, Haumer M, Zontsich T, Minar E. Algorithms of the diagnosis of deep-vein thrombosis in patients with low clinical pretest probability. **Thromb Res**. 2002;105:43-7.
63. Wells PS, Hirsch J, Anderson DR, Lensing AWA, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'ovidio R, Cogo A, Prandoni P, Girolami A, Ginsberg JS. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. **Lancet**. 1995;345:1326-30.
64. Rodger MA, Gagné-Rodger C, Howley HE, Carrier M, Coyle D, Wells PS. The outpatients treatment of deep vein thrombosis delivers cost savings to patients and their families, compared to inpatients therapy. **Thromb Res**. 2003;112:13-8.
65. Quiroz R, Schoepf J. CT pulmonary angiography for acute pulmonary embolism: cost-effectiveness analysis and review of the literature. **Semin Roentgenol**. 2005;40:20-4.
66. Risch L, Monn A, Luthy R, Honegger H, Huber AR. The predictive characteristics of D-dimer testing in outpatients with suspected venous thromboembolism: a Bayesian approach. **Clin Chim Acta**. 2004;345:79-87.
67. Perrier A, Nendaz R, Sarasin FP, Howarth N, Bounameaux H. Cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism including helical computed tomography. **Am J Respir Crit Care Med**. 2003;167:39-44.

-
68. Van Beek EJR, Schenk BE, Michel BC, van den Ende B, Brandjes Dees PM, van der Heide Y, Bossuyt PMM, Buller HR. The role of plasma D-dimer concentration in the exclusion of pulmonary embolism. **Br J Haematol.** 1996;92:725-32.
69. Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson D, O'Rourke K, Keeney M, Kearon C, Ginsberg J, Wells PS. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. **Br J Haematol.** 2001;115:140-4.
70. Bonnin F, Hadjiikostova H, Jebrak G, Denninger MH, Vera P, Rufat P, Seknadji P, Bok B. Complementarity of lung scintigraphy and D-dimer test in pulmonary embolism. **Eur J Nucl Med.** 1997;24:441-7.
71. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. **Circulation.** 2003;107(23S):I4-8.
72. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. **Lancet.** 2003;362:523-6.
73. Carrier M, Wells PS, Rodger MA. Excluding pulmonary embolism at the bedside with low pre-test probability and D – dimer: safety and clinical utility of 4 methods to assign pre-test probability. **Thromb Res.** 2006;117:469-74.
74. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. Prospective evaluation of a screening protocol to exclude deep vein thrombosis on the basis of a pretest clinical probability score. **J Am Coll Surg.** 2005;201(5):701-9.
75. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. **Ann Emerg Med.** 2004;44:503-10.
76. Chunilal SD, Ginsberg JS. Strategies for the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. **Thromb Res.** 2000;97:V33-V48.
77. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. **Am J Med.** 2004;116:291-9.

78. Von Lode P, Rainaho J, Laiho MK, Punnonen K, Peltola O, Harjola VP, Pettersson K. Sensitive and quantitative, 10 – min immunofluorometric assay for D – dimer in whole blood. **Thromb Res.** 2006;118(5):573-85.

79. Vermeer HJ, Ypma P, van Strijen MJL, Muradin AA, Hudig F, Jansen RW, Wijermans PW, Gerrits WBJ. Exclusion of venous thromboembolism: evaluation of D – dimer PLUS for the quantitative determination of D – dimer. **Thromb Res.** 2005;115:381-6.

80. Stein PD, Hull RD, Pineo GF. The role of newer diagnostic techniques in the diagnosis of pulmonary embolism. **Curr Opin Pulm Med.** 1999;5:212-8.

81. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. **Ann Intern Med.** 2004;140:589-602.

Apêndices

APÊNDICE A. Padronização das Coletas de Amostras de Sangue para Testes de Coagulação.

Visando menor desconforto aos pacientes, o Ambulatório de Hematologia do InCor, juntamente com o Laboratório Clínico do InCor, vêm sugerir nova padronização de coleta de sangue para os testes de coagulação. Inicialmente, sugerimos que as coletas sejam realizadas, preferencialmente, através de cateter, evitando repetidas punções venosas. No entanto, nos casos em que não houver cateter ou que não for possível realizar coleta por esta via (de forma adequada), colher as amostras através de punção venosa, segundo os termos sugeridos adiante.

Coletas por Cateter:

1. Conectar a primeira seringa ao cateter. Colher um volume de 10 ml mais o volume total do "espaço morto", referente ao cateter utilizado. Este volume deverá ser desprezado. Conectar outra seringa (diferente da utilizada para desprezar o volume descrito). Quando houver solicitação de outros exames (que não da hemostasia), coletá-los primeiro, deixando os exames de hemostasia por último. Reforçamos que o desprezo do volume de sangue referente ao "espaço morto" mais os 10 ml objetiva evitar a contaminação da amostra por outras substâncias presentes na via do cateter. Em pacientes pediátricos, pode-se desprezar apenas os primeiros

5 ml mais o volume total do "espaço morto", referente ao cateter utilizado.

2. O sangue coletado na seringa deve ser imediatamente transferido para o(s) tubo(s) apropriado(s) ao exame a ser realizado. O sangue deve fluir pela parede do tubo, **nunca** deve ser esguichado no centro dele, visto que isto poderia provocar hemólise e ativação das plaquetas e dos fatores de coagulação. A presença de hemólise interfere nos testes de coagulação e invalida os resultados.
3. Após a transferência do sangue para o tubo, e quando houver anticoagulante, inverter o tubo gentilmente por cinco vezes, promovendo assim a mistura do sangue com o anticoagulante presente. Vigorosa agitação deve ser evitada, pois resulta em hemólise e ativação da coagulação.

Coleta por Punção:

Sistema Vacutainer

1. Sugere-se que o primeiro tubo coletado por este sistema, após a punção venosa, não seja utilizado para testes de coagulação. Quando apenas o teste de coagulação é necessário, o primeiro tubo então, deve ser descartado. Isto evita a contaminação da amostra por fluidos teciduais.
2. Caso o tubo contenha anticoagulante, inverter gentilmente o tubo por cinco vezes, promovendo assim a mistura do sangue com o mesmo.

Sistema Butterfly

1. A coleta de sangue por agulha butterfly reduz a ativação das plaquetas e dos fatores de coagulação causada pela turbulência dos tubos à vácuo. A contaminação por fluidos teciduais é eliminada pelo desprezo dos primeiros 2 a 3 ml coletados numa primeira seringa.
2. Uma segunda seringa (ou seringas adicionais) é conectada ao sistema e, então, a amostra é coletada.
3. O sangue deve ser transferido imediatamente após a coleta para o(s) tubo(s) apropriado(s) e, quando houver anticoagulante, o tubo deve ser gentilmente invertido por cinco vezes.

Observações:

- Lembramos que quanto maior o calibre da agulha, menor será a chance de ocorrer hemólise da amostra, por outro lado, haverá maior desconforto para o paciente e maior lesão local com liberação de fluidos teciduais. Deve-se optar então, por um calibre médio, utilizando-se agulhas de diâmetro próximo de 21 G.

- Excesso de manipulação da agulha provoca maior injúria tecidual, promovendo liberação de fluidos teciduais que contaminam a amostra. Deve-se evitar ainda o uso prolongado do torniquete, visto que isto reduz o retorno venoso, provocando estase e elevação de certos fatores da coagulação, podendo alterar os resultados. Portanto, a punção menos traumática possível e o uso correto do torniquete são essenciais.

APÊNDICE B. Relação do pacientes incluídos e estudados no protocolo
(continua)

Nº	Nome (iniciais)	RG hospitalar	Gênero M/ F	Idade (anos)	Valor Dímero-D	TEV agudo
1	MD	55327673I	M	41	294	NÃO
2	DWV	55323715H	F	20	93	NÃO
3	FMFL	S/RG	F	29	160	NÃO
4	GASC	5146592D	M	29	103	NÃO
5	JAS	5052813C	M	56	348	NÃO
6	NMBA	5257515G	F	55	252	NÃO
7	AFL	5095922B	F	34	134	NÃO
8	LBS	5029610H	F	42	429	NÃO
9	SJ	5002541E	F	82	453	NÃO
10	GA	5371172H	M	82	2182	NÃO
11	DRL	9458359C	M	74	8091	NÃO
12	EMG	5073445B	M	70	6950	NÃO
13	EPS	5351870E	F	31	1008	NÃO
14	JLF	2131349I	F	95	5272	NÃO
15	LV	13556376G	M	63	1061	NÃO
16	LUMC	5008353K	F	78	4420	NÃO
17	MMS	5361012C	M	59	3122	NÃO
18	SV	2394493H	M	77	1237	NÃO
19	SMMM	13503092G	F	41	3054	NÃO
20	JS	5366442H	F	84	719	NÃO
21	SJK	55329896D	M	51	531	NÃO
22	MCNF	2147187D	F	67	1913	NÃO
23	JG	32222254A	M	44	2055	NÃO
25	ASCF	5183760I	F	51	1318	NÃO
26	EMB	3251884J	F	68	1093	NÃO
27	ESL	55329412D	M	47	1238	TEP
28	JC	5326802F	M	71	8002	TEP
29	INFS	55370331G	M	49	1414	TEP
30	MAC	55325980G	F	37	7661	TEPTVP
31	NMP	2748655C	F	64	5891	TEPTVP
32	PD	55328451I	M	45	4920	TEP
33	AFC	2327994	M	31	3883	TEP
34	ARK	2334581	M	26	2473	TEP
35	PAC	5160897E	M	36	707	TEP
36	AZV	3536684F	F	78	1342	TEP
37	MNA	5005926H	F	32	2305	TEP
38	RMB	5366016G	F	40	1027	TEP
39	BMS	3286566E	F	65	1850	TEP

APÊNDICE B. Relação do pacientes incluídos e estudados no protocolo
(continua)

Nº	Nome (iniciais)	RG hospitalar	Gênero M/ F	Idade (anos)	Valor Dímero-D	TEV agudo
40	LCS	5106538G	M	55	1844	TEP
41	GSC	5255907B	M	51	1052	TEP
42	JPF	55327177C	M	13	1195	TEP
43	RAS	2075560K	F	50	768	TVP
62	ACS	3124166H	M	58	849	NÃO
63	PCP	13557580H	F	31	208	NÃO
64	NAS	2415120C	F	37	135	NÃO
65	ETL	3117136H	F	52	422	NÃO
66	AS	5237336I	F	30	178	NÃO
67	PSB	S/REG	M	40	165	NÃO
68	OS	2307895	F	37	1442	NÃO
69	OF	7017143E	F	75	1996	NÃO
70	JJV	13575454D	M	76	1643	TVP
71	MTG	5351689A	M	56	2446	TVP
72	CMS	5368270J	M	77	788	NÃO
73	COS	2764743A	F	72	1082	NÃO
74	FAO	2361060	F	25	2410	TVP
75	MTAP	44207701K	M	34	688	NÃO
76	MLD	2331428	F	55	833	NÃO
77	DGS	2336994	F	51	572	NÃO
78	CCS	13574953A	M	75	1294	NÃO
79	ABS	13570447G	F	24	1485	NAO
80	MTL	13575168I	F	55	7282	NÃO
81	EMO	3124679D	F	50	657	NÃO
82	RBN	2640554K	M	37	3234	NÃO
83	CE	2314684	M	30	3888	TVP
84	MSL	13574194I	F	79	>10.000	TVP
85	NRL	3349050C	F	57	5709	TVP
86	AC	13576398I	M	66	5847	TVP
87	CVS	2300198	M	40	1749	TVP
88	ECC	2318828	M	27	1237	TVP
89	FAS	13556959H	M	55	2314	TVP
90	CX	2600335D	M	61	2844	TVP
105	BAAO	5227501J	F	45	1100	TVP
106	IFB	2366678	F	71	6409	TVP
107	VSS	3158782J	M	51	3641	TEPTVP
108	MBS	5323604E	F	69	3985	TEP
109	AMG	5365183A	F	80	1635	TEPTVP
110	MJR	5352287C	F	78	1222	TEP
111	OE	13575882C	M	60	>10.000	TVP

APÊNDICE B. Relação do pacientes incluídos e estudados no protocolo (conclusão).

Nº	Nome (iniciais)	RG hospitalar	Gênero M/ F	Idade (anos)	Valor Dímero-D	TEV agudo
112	RBR	2090966B	F	44	212	NÃO
113	OS	13439265H	F	20	1325	NÃO
114	MLCM	3191000I	F	69	3678	NÃO
115	NP	2204029A	M	81	1183	NÃO
116	MGSS	2313660	F	52	904	NÃO
117	GNP	13437261K	F	43	4379	TVP
118	MC	2797808D	M	74	1916	NÃO
119	MFC	2326422G	F	77	1447	NÃO
120	MFC	2326422G	F	77	5148	NÃO
121	MST	3324979K	F	74	7765	NÃO
122	SJB	5273732D	M	59	5803	NÃO

APÊNDICE C -. Frequências dos sintomas nos pacientes com suspeita de TEV agudo.

Sintomas	Total = 89		p (teste exato de Fisher)
	Neg.: 53 (59,6%)	Pos.: 36 (40,4%)	
Dor – MI*	23 (43,4)	16 (44,4)	1,000
Edema – MI*	22 (41,5)	16 (44,4)	0,241
Formigamento - hipoestesia – MI	4 (7,5)	3 (8,3)	1,000
Hiperemia – MI*	5 (9,4)	1 (2,8)	0,488
Prurido – MI	1 (1,9)	0	0,194
Hematoma – MI	3 (5,7)	0	1,000
Dispnéia**	26 (49,1)	20 (55,6)	1,000
Dor peito**	24 (45,3)	14 (38,9)	0,194
Tosse	17 (32,1)	11 (30,6)	0,075
Cansaço/ fraqueza	4 (7,5)	10 (27,8)	0,431
Tontura	4 (7,5)	1 (2,8)	0,168
Hemoptise	2 (3,8)	3 (8,3)	1,000
Vômitos/ náusea	3 (5,7)	2 (5,6)	1,000
Formigamento no braço	1 (1,9)	0	0,155
Desconforto no tórax	2	0	0,289
Taquicardia/ palpitação	1 (1,9)	3 (8,3)	1,000
Sudorese	2 (3,8)	0	0,289
Calafrio	1 (1,9)	0	1,000
Síncope	1 (1,9)	0	0,155
Cianose periférica	1 (1,9)	1 (2,8)	1,000
Cefaléia	2 (3,8)	0	1,000
Dor no abdômen	3 (5,7)	1 (2,8)	0,194

Legenda: MI= membro inferior

Obs.:*sintomas dos critérios de inclusão para TVP; **sintomas dos critérios de inclusão para TEP.

APÊNDICE D -. Freqüências dos sintomas nos pacientes com suspeita de TEP.

Sintomas	TEP = 43 (48,3%)	
	Neg. = 26 (60,5%)	Pos.= 17 (39,5%)
Dispnéia*	20 (76,9)	15 (88,2)
Dor peito*	17 (65,4)	11 (64,7)
Tosse	16 (61,5)	9 (52,9)
Cansaço/ fraqueza	3 (11,5)	7 (41,2)
Tontura	4 (15,4)	1 (5,9)
Hemoptise	2 (7,7)	3 (17,6)
Vômitos/ náusea	3 (11,5)	2 (11,8)
Formigamento no braço	1 (3,8)	0
Desconforto no tórax	2 (7,7)	0
Taquicardia/ palpitação	1 (3,8)	2 (11,8)
Sudorese	2 (7,7)	0
Calafrio	1 (3,8)	0
Síncope	1 (3,8)	0
Cianose periférica	1 (3,8)	1 (5,9)
Cefaléia	2 (7,7)	0
Dor no abdômen	1 (3,8)	1 (5,9)

Obs.:*sintomas dos critérios de inclusão para TEP.

APÊNDICE E -. Frequências dos sintomas nos pacientes com suspeita de TVP.

Sintomas	TVP = 31 (34,8%)	
	Neg.: 19 (61,3%)	Pos.: 12 (38,7%)
Dor – membro inferior*	17 (89,5)	11 (91,7)
Edema – membro inferior*	15 (78,9)	11 (91,7)
Formigamento – hipoestesia – membro inferior	2 (10,5)	2 (16,7)
Hiperemia – membro inferior*	3 (15,8)	0
Prurido – membro inferior	1 (5,3)	0
Hematoma – membro inferior	3 (15,8)	0
Dor peito	1 (5,3)	0

Obs.:*sintomas dos critérios de inclusão para TVP.

APÊNDICE F - Frequências dos sintomas nos pacientes com suspeita de TEP+TVP.

Sintomas	TEP+TVP = 15 (16,9%)	
	Neg.: 8 (53,3%)	Pos.: 7 (46,7%)
Dor – MI*	6 (75)	5 (71,4)
Edema – MI*	7 (87,5)	5 (71,4)
Formigamento - hipoestesia – MI	2 (25)	1 (14,3)
Hiperemia – MI*	2 (25)	1 (14,3)
Dispnéia**	6 (75)	5 (71,4)
Dor peito**	6 (75)	2 (28,6)
Tosse	1 (12,5)	3 (42,9)
Cansaço/ fraqueza	1 (12,5)	0
Taquicardia/ palpitação	0	1 (14,3)
Dor no abdome	1 (12,5)	0

Legenda: MI= membro inferior

Obs.:*sintomas dos critérios de inclusão para TVP; **sintomas dos critérios de inclusão para TEP.

APÊNDICE G - Frequência de antecedentes de trombose pessoal e familiar, segregado pelo tipo de suspeita clínica e ausência ou presença de trombose aguda.

Antecedentes de Trombose	Suspeita Clínica								
	TEP			TVP			TEP + TVP		
	Ausência	Presença	Total	Ausência	Presença	Total	Ausência	Presença	Total
	26 (60,5)	17 (39,5%)	43 (48,3%)	19 (61,3%)	12 (38,7%)	31 (34,8%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15 (16,9%)
Pessoal	4 (15,4%)	5 (29,4%)	9 (20,9%)	8 (42,1%)	2 (16,7%)	10 (32,3%)	3 (37,5%)	2 (28,6%)	5 (33,3%)
Familiar	6 (23,1%)	5 (29,4%)	11 (25,6%)	8 (42,1%)	3 (25%)	11 (35,5%)	3 (37,5%)	0	3 (20%)

APÊNDICE H - Utilização de medicamentos rotineiramente antes da internação, segregado pelo tipo de suspeita clínica e ausência ou presença de trombose aguda.

Suspeita Clínica	Evento Agudo		Total
	Ausência	Presença	
TEP	22 (62,9%)	13 (37,1%)	35
TVP	15 (60%)	10 (40%)	25
TEP +TVP	5 (41,7%)	7 (58,3%)	12

APÊNDICE I - Frequência de hipertensão arterial sistêmica segregado pelo tipo de suspeita clínica e ausência ou presença de trombose aguda.

Suspeita Clínica	Evento Agudo		Total
	Ausência	Presença	
TEP	12 (60%)	8 (40%)	20
TVP	6 (60%)	4 (40%)	10
TEP +TVP	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9

APÊNDICE J - Frequência de tabagismo segregado pelo tipo de suspeita clínica e ausência ou presença de trombose aguda.

Suspeita Clínica	Evento Agudo		Total
	Ausência	Presença	
TEP	17 (56,7%)	13 (43,3%)	30
TVP	9 (64,3%)	5 (35,7%)	14
TEP +TVP	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6

APÊNDICE K - Frequência de sedentarismo pelo tipo de suspeita clínica e ausência ou presença de trombose aguda.

Suspeita Clínica	Evento Agudo		Total
	Ausência	Presença	
TEP	21 (58,3%)	15(41,7%)	36
TVP	17 (63%)	10 (37%)	27
TEP +TVP	5 (50%)	5 (50%)	10

APÊNDICE L - Frequência de presença de trombofilia segregado pelo tipo de suspeita clínica e ausência ou presença de trombose aguda.

Suspeita Clínica	Evento Agudo		Total
	Ausência	Presença	
TEP	2 (50%)	2 (50%)	4
TVP	3 (75%)	1 (25%)	4
TEP +TVP	0	0	0

APÊNDICE M - Frequência dos fatores de risco não relacionados com o quadro atual, segregado pelo tipo de suspeita clínica e ausência ou presença de trombose aguda.

Fator de risco	TEP			Suspeita Clínica TVP			TEP + TVP		
	ausência	presença	total	ausência	presença	total	ausência	presença	total
Nenhum	2 (28,6%)	5 (74,4%)	7	3 (60%)	2 (40%)	5	2 (100%)	0	2
Pílula	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3	2 (100%)	0	2	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3
Imobilização	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15	5 (41,7%)	7 (58,3%)	12	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6
Viagem prolongada	3 (60%)	2 (40%)	5	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3	2 (100%)	0	2
Cirurgia	19 (79,2%)	5 (20,8%)	24	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7
Gestação	11 (68,8%)	5 (31,2%)	16	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11
Parto	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11
Puerpério	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11

APÊNDICE N - Frequência de doenças crônicas, segregado pelo tipo de suspeita clínica e ausência ou presença de trombose aguda.

Doenças Crônicas	Suspeita Clínica								
	ausência	TEP		TVP			TEP + TVP		Total
		presença	total	ausência	presença	total	ausência	presença	
Nenhuma	5 (50%)	5 (50%)	10	9 (69,2%)	4 (30,8%)	13	2 (100%)	0	2
Diabetes	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7	0	2 (100%)	2	0	0	0
Câncer	3 (75%)	1 (25%)	4	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3
Cardiopatia	19 (65,5%)	10 (34,5%)	29	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8
Dislipidemia	6 (75%)	2 (25%)	8	2 (50%)	2 (50%)	4	1 (100%)	0	1
Outras	5 (50%)	5 (50%)	10	2 (50%)	2 (50%)	4	1 (100%)	0	1

APÊNDICE O - Frequência da utilização de medicamentos durante a internação, segregado pelo tipo de suspeita clínica e ausência ou presença de trombose aguda.

Frequência	Suspeita Clínica								
	TEP			TVP			TEP + TVP		
	ausência	presença	total	ausência	presença	total	ausência	presença	total
Nenhum medicamento	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13	15 (65,3%)	8 (34,8%)	23	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7
1 medicamento	2 (100%)	0	2	2 (50%)	2 (50%)	4	0	0	0
2 medicamentos	0	0	0	0	1 (100%)	1	0	0	0
3 medicamentos	1 (100%)	0	1	1 (100%)	0	1	0	0	0
4 medicamentos	2 (100%)	0	2	0	0	0	0	0	0
5 medicamentos	0	2 (100%)	0	0	0	0	0	1 (100%)	1
> 5 medicamentos	20 (60,6%)	13 (39,4%)	33	1 (50%)	1 (50%)	2	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7

APÊNDICE P - Análise estatística dos medicamentos utilizados durante a internação, segregado pelo tipo de suspeita clínica e ausência ou presença de trombose aguda.

Suspeita Clínica	Média	Desvio - padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Total TEP	9,5	10,3	7	0	36
Ausência TEP	7,9	10,9	2	0	33
Presença TEP	12	9	10	0	36
p	0,207				
Total TVP	0,84	2,6	0	0	8
Ausência TVP	0,68	1,9	0	0	8
Presença TVP	1,1	2,6	0	0	9
p	0,625				
Total TEP+TVP	7,4	11,3	5	0	44
Ausência TEP+TVP	8,5	15,4	0	0	44
Presença TEP+TVP	6,1	4,5	9	0	10
p	0,703				

APÊNDICE Q - Frequência dos dias de internação, segregado pelo tipo de suspeita clínica e ausência ou presença de trombose aguda.

Dias de internação	Suspeita Clínica								
	TEP			TVP			TEP + TVP		
	ausência	presença	total	ausência	presença	total	ausência	presença	Total
1	7 (77,8%)	2 (22,2%)	9	15 (55,6%)	10 (37%)	27	4 (100%)	0	4
2	8 (72,7%)	3 (27,3%)	11	1 (100%)	0	1	0	4 (100%)	4
3	3 (60%)	2 (40%)	5	0	2 (100%)	2	0	0	0
4	1 (100%)	0	1	0	0	0	0	0	0
5	1 (100%)	0	1	0	0	0	1 (50%)	1 (50%)	2
mais de 5	6 (37,5%)	10 (62,5%)	16	1 (100%)	0	1	3 (60%)	2 (40%)	5

APÊNDICE R - Análise estatística dos dias de internação, segregado pelo tipo de suspeita clínica e ausência ou presença de trombose aguda.

Suspeita Clínica	Média	Desvio - padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Total TEP	7,4	8,3	3	1	34
Ausência TEP	4,8	6,4	2	1	29
Presença TEP	11,2	9,5	13	1	34
p	0,011				
Total TVP	2,5	7,5	1	1	43
Ausência TVP	3,3	9,6	1	1	43
Presença TVP	1,3	0,78	1	1	3
p	0,496				
Total TEP+TVP	6	8,7	2	1	35
Ausência TEP+TVP	8,3	11,7	3	1	35
Presença TEP+TVP	3,6	2,4	2	1	7
p	0,318				

