

D-dímero elevado – a questão do momento

Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum

O D-dímero voltou a entrar no meu radar recentemente quando encontrei um amigo preocupadíssimo. Contou-me ter feito um check-up geral após contrair COVID-19 mesmo após a quarta dose da vacina, e todos seus exames de imagens e laboratoriais resultaram normais, excetuando o D-dímero que estava dez vezes mais elevado que o valor normal. Disse-me, também, que os médicos com quem conversara não apresentaram nenhuma razão segura que justificasse a elevação deste exame. Ficou no ar, durante esta conversa, que meu amigo queria uma explicação minha que desvendasse a causa do seu D-dímero aumentado. Após esta conversa, fui atrás de informações científicas que pudesse desvendar o D-dímero elevado em pessoas saudáveis que haviam sido infectadas pela Covid-19. Foi daí que surgiu o este artigo.

O D-dímero é um dos subprodutos de coágulos do sangue quando este começa a se desfazer naturalmente. Como se sabe, o coágulo é uma rede de fibrinas onde em suas malhas ficam presos eritrócitos, plaquetas, leucócitos, entre outros, mas após 24 e 72 horas de ter sido formado, o coágulo começa a se desfazer gerando os subprodutos da fibrina. Boa parte desses subprodutos são rapidamente consumidos por ação das enzimas plasmina e uroquinase produzidas pelos monócitos no sangue e por macrófagos do tecido, e outros são fagocitados por macrófagos e eosinófilos. Este evento de destruição natural da fibrina é conhecido por fibrinólise, fato que evita trombozes e embolias.

Os conhecimentos sobre o consumo da rede de fibrina foram descritos pela primeira vez em 1973 com a designação de produtos de degradação de fibrina, ou PDF. Os cientistas daquela época notaram que esses produtos de PDF eram formados por moléculas híbridas compostas por pequenos pedaços de fibrina ligados a plaquetas, e quando a rede de fibrina se desfaz dos dímeros estes se agrupam dois-a-dois e formam os dímeros. No entanto, há dois grupos de dímeros: os que incluem frações proteicas de alto peso molecular e representados por YY/DXD, e outros compostos por proteínas de baixo peso molecular, representado por D-D ou D-dímero. Com as novas tecnologias de análises que foram surgindo nos anos 80 e 90 o dímero D-D (D-dímero) passou a ter importância clínica para a medicina vascular, cardiologia e pneumologia, principalmente.

Atualmente a avaliação da quantidade de D-dímero no sangue é considerada um marcador muito sensível para indicar possibilidades de uma pessoa produzir trombos intravasculares. Assim, o D-dímero passou a fazer parte dos exames laboratoriais de pacientes com riscos de desencadear trombose, coagulação intravascular disseminada, dissecação aguda da aorta, embolia pulmonar, entre outros, e, principalmente, pelo seu alto valor preditivo negativo, ou seja, se normal, praticamente descarta a possibilidade de tromboembolismo.

Com o uso cada vez mais frequente deste exame pelos médicos, observou-se também que sua elevação poderia também ocorrer em outras condições clínicas, por exemplo: (1) na gravidez normal o D-dímero pode elevar-se entre duas a quatro vezes o valor basal após o parto; (2) em condições pró-inflamatórias; (3) em idosos com doenças crônicas; (4) em pessoas com anormalidades lipídicas e obesidade; (5) em pessoas com câncer, cuja elevação do D-dímero pode significar prognóstico ruim da doença; (6) em algumas pessoas que tiveram a Covid-19; e (7) em pessoas saudias, sem nenhum histórico clínico dos eventos acima apresentados, e para este caso criou-se o termo: “resultado falso positivo” referindo-se à elevação de D-dímero.

A elevação do D-dímero em pessoas que contraíram a Covid-19 atingiu, em geral, entre 40 e 50% dos infectados, com o destaque de que quase a metade deles já tinham comorbidades. Estudos consultados apontaram que os pacientes com dímero D elevado eram mais propensos a necessitar de tratamento com oxigênio de alto fluxo, anticoagulação, antibióticos e internação na unidade de terapia intensiva.

Enfim, depois de tudo o que escrevi acima, qual seria a explicação que eu poderia dar ao meu amigo saudável mas com D-dímero elevado, e com todos os outros exames laboratoriais e de imagens normais? A resposta menos comprometedoras que poderia dar a ele é: “resultado falso positivo”, mas não “durma de touca, continue fazendo acompanhamento clínico e laboratorial.

TREZE INFORMAÇÕES SOBRE D-DÍMERO

A empresa de educação médica *Sang Medicine* de Cambridge, Inglaterra, lançou recentemente aplicativos e sites intuitivos para qualquer pessoa interessada em hematologia.

Importantes informações sobre D-dímeros podem ser obtidas no site específico para hemostasia e coagulação: www.Practical-Haemostasis.com

Entre os principais assuntos relativos a hemostasia e coagulação destacam treze informações atualizadas sobre D-dímeros divulgadas por especialistas desta área hematológica da Sang Medicine:

1. Nenhuma preparação de referência padrão [ou seja, Padrão internacional] existe até o presente para D-dímeros.
2. As unidades para relatar os valores de D-dímeros incluem: Unidades equivalentes de fibrinogênio/mL [FEU/mL], µg/mL e Unidades de D-Dímeros [DDU]. As Unidades Equivalentes de Fibrinogênio expressam a concentração de Produtos de Degradação de Fibrina em termos da massa de Fibrinogênio determinada gravimetricamente [340kDa] e da qual eles foram derivados. Dois µg FEU/mL têm uma imunorreatividade semelhante a 1 µg/mL de D-Dímero purificado. A Unidade D-Dímero relata os níveis de D-dímero com base em seu próprio peso molecular [195 kDa].
3. O termo D-dímero foi originalmente usado para descrever os produtos de degradação da fibrina reticulada após sua digestão pela plasmina. No entanto, o antígeno D-dímero detectado por imunoenaios não é necessariamente o complexo DD/E, mas compreende uma mistura de produtos de degradação de fibrina reticulada com diferentes pesos moleculares.
4. Resultados falso-positivos de D-dímeros foram relatados em associação com a presença de fator reumatóide, em casos de hemólise, lipemia e em associação com bilirrubina elevada.
5. Os níveis de dímero D aumentam na gravidez e estão ligados à idade gestacional. Isso reduz a especificidade do teste para TEV na gravidez. O uso de intervalos de referência específicos para a idade gestacional pode abordar algumas dessas questões.
6. Os níveis de dímero D podem estar aumentados em associação com uma malignidade subjacente.
7. Os níveis de dímero D são usados em vários algoritmos para estabelecer o risco de tromboembolismo venoso (TEV) recorrente em um indivíduo que completou

um curso de terapia anticoagulante. Isso é abordado com mais detalhes na seção sobre algoritmos de previsão clínica.

8. Os níveis de D-dímero aumentam com a idade e o uso de valores de corte ajustados para idade para testes de D-dímero aumenta a especificidade sem modificar a sensibilidade, melhorando o valor do teste de D-dímero em pacientes com 50 anos ou mais com probabilidade clínica não-elevada para trombose venosa profunda (TVP). As diretrizes atuais do Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados Médicos da Inglaterra (NICE) recomendam, ao usar um teste de dímero D no local de atendimento ou em laboratório, considerar o uso de um limite de teste de dímero D ajustado à idade para pessoas com mais de 50 anos.
9. Fragmentos de dímero D são eliminados da circulação pelo rim e pelo sistema reticuloendotelial. A meia-vida do D-dímero no plasma é de 8 horas.
10. Foi demonstrado que várias variáveis pré-analíticas e analíticas afetam os D-dímeros. (Fonte: Favresse J, Lippi G, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. Crit Rev Clin Lab Sci. 2018; 55: 548-77.)
11. Os níveis de D-dímeros formam um dos critérios para as Regras de Predição Clínica - Escore de Genebra e o Escore de Genebra Revisado.
12. Trombose e Trombocitopenia [Associadas] Induzidas por Vacina COVID-19 (VITT). Uma síndrome rara de trombose associada à trombocitopenia foi relatada em alguns indivíduos dentro de 28 dias após o recebimento da vacina AstraZeneca COVID-19. O Painel de Especialistas da Sociedade Britânica de Hematologia gerou orientações sobre VITT - e que são atualizadas regularmente. Investigações em indivíduos afetados demonstram plaquetas reduzidas [$<150 \times 10^9/L$], níveis de D-Dímero muito elevados e mais altos do que se veria comumente em pacientes com tromboembolismo venoso e que não receberam a vacina AstraZeneca ou tiveram COVID-19 infecção e em muitos, um baixo nível de fibrinogênio. Anticorpos para o fator plaquetário 4 [PF4] foram identificados e, portanto, há semelhanças com a trombocitopenia induzida por heparina [HIT], apesar da ausência de qualquer exposição à heparina.
13. Infecção por COVID-19: níveis aumentados de dímero D estão associados com um risco aumentado de progredir para doença grave e um risco ~60% maior de morte. Níveis elevados de dímeros D em indivíduos infectados com COVID-19 também são um forte preditor de tromboembolismo venoso.