

AUTO D-Dímero – Um estudo retrospectivo avaliando os valores preditivos negativos, a sensibilidade e a especificidade negativa do teste

Eggerding, VC and Triscott, MX

1. Resumo

Os algoritmos utilizados no diagnóstico da trombose venosa profunda (TVP) incluem a classificação pré-clínica, dosagem do D-Dímero e análise dos exames de imagem. O principal papel do D-Dímero é o de exclusão da TVP em pacientes com pequena probabilidade clínica, reduzindo custos e/ou riscos associados com os exames de imagem. Neste estudo, foi feito um comparativo entre o reagente AUTO D-Dímero (Sigma Diagnostics) e um teste de ELISA automatizado, analisando-se o valor preditivo negativo (VPN), a sensibilidade e a “especificidade negativa” de ambos. Amostras de 175 pacientes com suspeita de TVP foram analisadas de acordo com o algoritmo da rotina do Hospital, que incluem suspeita clínica, um teste de ELISA automatizado (VIDAS) e a ultrassonografia, quando indicada. Dessa forma, as 175 amostras foram classificadas em positivas e negativas para TVP. Destas, 34 foram confirmadas como casos reais de TVP (positivo verdadeiro – PV), através da ultrassonografia. O restante (141) foram confirmadas como negativas (negativa verdadeira – NV), tanto pela ultrassonografia como pelo diagnóstico clínico. De todas as amostras, foi quantificado o D-Dímero, utilizando-se o kit AUTO D-Dímero (*AMAX 400 Plus™ analyzer*). O AUTO D-Dímero é um método rápido (< 6 min), automatizado e quantitativo, que utiliza micropartículas de poliestireno para detecção do analito na faixa de 15 a 3.200 ng/mL, podendo-se estender esta faixa até 16.000 ng/mL através de auto-diluição, com coeficiente de variação (CV) preciso (3,64% intra-ensaio e 6,04% total) em níveis de detecção mais altos que o valor de cut-off (115 ng/mL). Os resultados do AUTO D-dímero foram comparados aos resultados da ultrassonografia e da VIDA. O VPN (NV/NV + falso-negativo, FN) para o AUTO-D-Dímero encontrado foi de 97,6% e a sensibilidade (PV/PV+FN) foi de 94,1%. Estes valores foram comparados com o método de ELISA (98,6% e 97,1%, respectivamente). De todos os 141 TVP negativos verdadeiros, 56 amostras testadas foram negativas em ambas metodologias para D-Dímero. Outras 49 amostras foram consideradas positivas (D-dímero positivas), nos métodos utilizados, apesar de consideradas negativas pelo ultrassom. As 36 amostras restantes das 141 com TVP negativa verdadeira apresentaram resultados discrepantes, sendo positivas em uma metodologia e negativa na outra. O AUTO D-Dímero considerou 24 destas amostras como negativas, enquanto o ELISA considerou as outras 12 como negativas. Baseado neste estudo, o AUTO D-dímero classificou corretamente 57% (80/141) das amostras como negativas, enquanto o teste de ELISA acertou em apenas 48% (68/141). Estes dados de amostras não consecutivas indicam que o AUTO D-Dímero, com alto valor preditivo negativo e alta sensibilidade, constitui-se em uma ferramenta útil no diagnóstico da TVP. Além disso, o AUTO D-Dímero exclui, com maior exatidão, o diagnóstico de TVP, comparativamente à outras metodologias, reduzindo a necessidade da utilização de exames de imagem. Esta “especificidade negativa” [D-dímero negativo (pela quantificação)/NV (pela imagem e clínica)] requer a realização de mais estudos direcionados para uma melhor análise deste parâmetro.

II. Introdução

Os algoritmos utilizados no diagnóstico da trombose venosa profunda (TVP) incluem a classificação pré-clínica, dosagem do D-Dímero e análise dos exames de imagem. O principal papel do D-Dímero é o de exclusão da TVP em pacientes com pequena probabilidade clínica, reduzindo custos e/ou riscos associados com os exames de imagem (1,2).

III. Objetivos

Neste estudo, o AUTO D-Dímero da Sigma Diagnostics e um teste automatizado de ELISA para D-Dímero foi analisado em relação ao diagnóstico clínico do paciente, com finalidade de calcular o valor preditivo negativo (VPN), sensibilidade e “especificidade negativa” de cada kit.

IV. Materiais e Métodos

Neste estudo, desenvolvido no Departamento de Hematologia – Royal Infirmary, Glasgow, UK, 175 pacientes apresentando TVP foram analisados segundo um algoritmo do Hospital (**Figura 1**), incluindo classificação pré-clínica, quantificação do D-Dímero por ELISA e análise da ultrassonografia (quando indicado). As amostras de plasma foram coletadas de todos os pacientes e congeladas até o teste com o Kit AUTO D-Dímero (*AMAX 400 Plus™ analyzer*). Os resultados obtidos nas duas metodologias (ELISA e AUTO D-Dímero) foram comparados com a clínica dos pacientes, calculando-se o valor preditivo negativo, a sensibilidade e a “especificidade negativa” para um evento trombótico.

VI. Discussão

O AUTO D-Dímero é um teste rápido (< 6 min), automatizado e quantitativo, que utiliza micropartículas de poliestireno, com faixa entre 15-3.200 ng/mL, podendo-se estender este limite à 16.000 ng/mL, aplicando-se a auto-diluição. No Ensaio de Comparação com a dosagem de Fibrina (*Fibrin Assay Comparison Trial*), o fator de conversão encontrado para o AUTO D-Dímero foi 1,0, indicando que os resultados obtidos com esse kit são exatos. A precisão do ensaio apresentou CVs de 3,64% (intra-ensaio) e 6,04% (total) em níveis maiores que o cut-off (155 ng/mL) (4,5).

Dos 175 pacientes analisados para TVP, 34 foram diagnosticados como TVP positivo (positivo verdadeiro, PV) pela ultrassonografia ou critério clínico. As análises de ROC (**Figura 2**) dos resultados de D-Dímero, considerando-se a avaliação clínica, mostrou um VPN de 97,6% e sensibilidade de 94,1% (valor de cutoff de 115 ng/mL). Estes valores são compatíveis com aqueles obtidos no teste de ELISA, 98,6% e 97,1%, respectivamente (**Figura 3**). A população negativa foi analisada de acordo com a capacidade de exclusão do teste ou a “especificidade negativa” (D-Dímero negativo/TVP negativa) (**Figura 4**). Dos 141 negativos verdadeiros, 56 amostras foram negativas para ambos os testes. Outras 41 amostras apresentaram D-Dímero positivo nas duas metodologias, mas foram negativos pela ultrassonografia. As 36 amostras restantes mostraram resultados discrepantes, ou seja, apresentaram resultado positivo em uma metodologia, e negativo na outra. O AUTO D-

Dímero classificou 24 dessas 36 amostras como negativas, enquanto o teste de ELISA considerou apenas 12 como negativas. No geral, a especificidade negativa do D-Dímero foi 57% (80/141), comparado ao ELISA, de 48% (68/141).

VII. Conclusões

- AUTO D-Dímero, que é um teste rápido, com alto VPN e boa sensibilidade fornece informação precisa como parte do algoritmo para diagnóstico da TVP.
- AUTO D-Dímero parece fornecer valores com maior precisão para exclusão da TVP quando comparado à outro teste, reduzindo a necessidade da utilização de exames de imagem. Esta “especificidade negativa” [D-Dímero negativo (pela quantificação)/NV (pela imagem e clínica)] requer a realização mais estudos direcionados, para melhor analisar este parâmetro.