



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

CURSO DE MEDICINA

Trabalho de Conclusão de Curso:

**IMPORTÂNCIA DA QUANTIFICAÇÃO DE D-DÍMEROS NO
DIAGNÓSTICO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

GOIÂNIA – GO

2022

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

CURSO DE MEDICINA

**IMPORTÂNCIA DA QUANTIFICAÇÃO DE D-DÍMEROS NO
DIAGNÓSTICO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Orientandos: Lucas Eduardo Alves Souza
e Matheus Santos Machado

Orientadora: Dra. Vera Aparecida Saddi

GOIÂNIA – GO

2022

RESUMO

INTRODUÇÃO: O acidente vascular cerebral (AVC) refere-se ao desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbios focais e/ou globais da função cerebral, com sintomas de duração igual ou superior a 24 horas, de origem vascular, provocando alterações nos planos cognitivo e sensório-motor. O AVC é a segunda maior causa de morte no mundo e cerca de 85% dos óbitos por AVC ocorrem em países não desenvolvidos ou em desenvolvimento. No Brasil é a principal causa de morte, com uma incidência anual de 108 casos para cada 100 mil habitantes. O diagnóstico do AVC é feito com base nos exames clínicos e de imagem. Porém, esses métodos apresentam aspectos negativos, como alto custo, baixa disponibilidade e alto nível de especialização necessário para interpretação dos resultados de imagem. Nos últimos 20 anos várias pesquisas foram desenvolvidas com o objetivo de avaliar a utilidade da quantificação de D-dímeros (DD) no diagnóstico do AVC. **OBJETIVO:** Investigar, por meio de revisão sistemática da literatura, a utilidade da quantificação de D-dímeros no diagnóstico do AVC. **METODOLOGIA:** Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura acerca da importância da quantificação de D-dímeros em pacientes com diagnóstico de AVC e controles. A revisão sistemática foi baseada nas diretrizes metodológicas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e a questão norteadora do estudo foi estabelecida por meio de uma sigla definida como PICO, ou seja, População, Intervenção/Exposição, Comparação e “Outcome”. Foram incluídos estudos que quantificaram D-dímeros na circulação dentro das 24 horas de aparecimento dos sintomas de AVC, comparando os resultados de pacientes e controles. **RESULTADOS:** Foram incluídos 11 estudos que atenderam aos critérios de inclusão propostos, totalizando 2.906 pacientes com AVC e 749 controles. Nove entre os 11 estudos incluídos demonstraram diferença na quantificação de D-dímeros, com resultados significativamente maiores nos pacientes em comparação aos controles. **CONCLUSÃO:** Os estudos incluídos nesta revisão corroboram com a hipótese de que os níveis de D-dímeros estão aumentados nos pacientes com AVC, reafirmando a importância desses biomarcadores no diagnóstico do AVC, nas primeiras 24 horas de aparecimento dos sintomas.

Palavras chave: Acidente vascular cerebral; Derrame cerebral; Biomarcador; Diagnóstico; Coagulação

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (1), o acidente vascular cerebral (AVC) consiste no desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbios focais e/ou globais da função cerebral, com sintomas de duração igual ou superior a 24 horas, de origem vascular, provocando alterações nos planos cognitivo e sensório-motor, de acordo com a área e a extensão da lesão (2). O diagnóstico é clínico, mas os exames complementares de imagem e os achados laboratoriais corroboram para a confirmação diagnóstica precisa. As manifestações clínicas dessa doença são muito variáveis, devido à complexa anatomia vascular cerebral. A isquemia cerebral é causada pela redução do fluxo sanguíneo cerebral, mesmo que por curto período (segundos), levando a infarto e à morte neuronal (3).

O AVC é a segunda maior causa de morte no mundo, com aproximadamente 5,7 milhões de casos por ano, caracterizando cerca de 10% de todos os óbitos mundiais. Cerca de 85% dos óbitos por AVC ocorrem em países não desenvolvidos ou em desenvolvimento (4). O AVC, classificado no CID 10-I64, é a principal causa de morte no Brasil, com uma incidência anual de 108 casos para cada 100 mil habitantes e mortalidade de 18,5% nos primeiros 30 dias depois do aparecimento dos sintomas (3). Além disso, o AVC é responsável por um número considerável de internações no país, representando um alto custo para o serviço público de saúde. É descrito que a faixa etária com o maior índice de mortalidade encontra-se na população com mais de 80 anos, mesmo existindo casos nas mais diversas faixas etárias (3).

A avaliação dos pacientes com AVC por meio de escalas é importante na rotina clínica e em pesquisas, pois permite uniformizar a avaliação clínica, aumentar a acurácia diagnóstica, ajudar na escolha de tratamentos específicos, identificar déficits neurológicos e sua evolução durante o tempo de acompanhamento do paciente, bem como auxiliar na predição do prognóstico (5).

Atualmente, além dos exames clínicos, o principal método para o diagnóstico de AVC consiste nos exames de imagem cerebral, incluindo TC (tomografia computadorizada), RNM (ressonância nuclear magnética), angiografia, técnicas de ultrassonografia (com doppler transcraniano e “duplex”) e técnicas de perfusão (como tomografia com xenônio e tomografia com emissão de pósitrons), que auxiliam no diagnóstico, no tratamento e na avaliação prognóstica do AVC (6). Porém esses métodos apresentam aspectos negativos, como alto custo, baixa disponibilidade, contraindicações, bem como alto nível de especialização dos

profissionais necessário para interpretar os resultados de imagem (7). Assim, o diagnóstico do AVC ainda é um importante desafio em locais de recursos limitados, onde a presença de neurologistas especializados e a disponibilidade de serviços de neuroimagem são escassos.

Nos últimos 20 anos várias pesquisas foram desenvolvidas com o objetivo de identificar um biomarcador sérico adequado para o diagnóstico do AVC (8, 9). O biomarcador ideal deve ser confiável, rapidamente mensurável e prontamente disponível, além de auxiliar no diagnóstico, na determinação da fisiopatologia, na predição da resposta ao tratamento e dos desfechos clínicos. Além disso, um biomarcador sanguíneo deve, preferencialmente, ser capaz de diagnosticar e diferenciar o AVC dentro das primeiras 24 horas de aparecimento dos sintomas, a fim de maximizar os benefícios do tratamento aplicado (8).

Até o momento o biomarcador ideal para o diagnóstico do AVC ainda não foi encontrado e as razões para isso parecem estar relacionadas à heterogeneidade do AVC, incluindo as suas causas, o tamanho da área comprometida, a localização e os fatores de risco da doença. Além de que, a barreira hematoencefálica também parece dificultar a escolha do biomarcador sérico, a depender do tipo de AVC encontrado (10).

Os D-dímeros (DD) representam o menor subproduto do processo de coagulação, mais especificamente da degradação da fibrina solúvel. A avaliação de DD pode ser feita no sangue total ou no plasma e os valores de normalidade são sempre baixos. Níveis aumentados de DD podem indicar quadros de trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), coagulação intravascular disseminada, infarto do miocárdio, entre outros. No entanto, algumas exceções podem existir, como é o caso de níveis aumentados em decorrência do aumento da idade e gravidez (11).

Quando a cascata da coagulação é iniciada, a atividade da trombina resulta na conversão de fibrinogênio em monômeros de fibrina. Esses monômeros são insolúveis em decorrência da conformação de ligações covalentes cruzadas entre seus domínios D e E. Com o objetivo de manter a hemóstase, a lise de fibrina é iniciada, em um processo mediado pela plasmina, gerando os chamados produtos de degradação de fibrina (PDF), dos quais fazem parte os D-dímeros (Figura 1) (12).

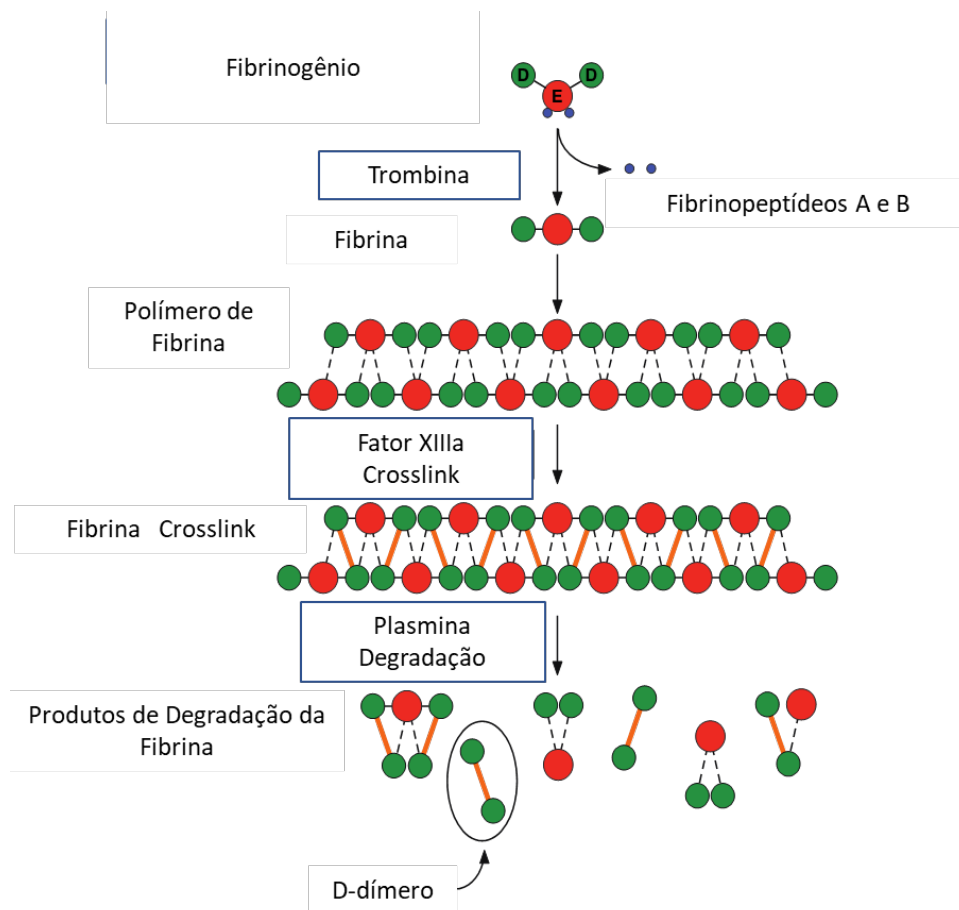


Figura 1 - D-dímero é um produto de degradação da fibrina, ou seja, um pequeno fragmento de proteína presente no sangue periférico após a fibrina ser formada a partir do fibrinogênio (na presença de trombina) e subsequentemente degradada por ativadores do plasminogênio (Adaptado de RILEY et.al., 2016).

Os ensaios clínicos atuais para a quantificação de DD utilizam anticorpos monoclonais marcados com enzimas ou substâncias fluorescentes. Dezenas de diferentes ensaios quantitativos estão em uso clínico em todo o mundo e vários deles foram aprovados pelo programa de testes de proficiência do Colégio Americano de Patologistas (13). Dentre os métodos de quantificação de DD disponíveis no meio laboratorial, os ensaios de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), são considerados “padrão ouro”. Entretanto, outras formas de quantificação que demandam menos tempo vem sendo testadas, como o método da aglutinação em látex, que era considerado obsoleto devido a sua baixa sensibilidade, mas que voltou a ser utilizado devido ao desenvolvimento dos ensaios de imunoturbidimetria, que apresentam sensibilidade semelhante aos de ELISA, mas que são de rápida realização e automatizados (14).

A comparação dos níveis séricos de DD obtidos por diferentes ensaios dificulta a interpretação dos resultados gerados. As razões para esta divergência incluem emprego de anticorpos monoclonais com diferentes variações e especificidades para os D-dímeros, diferenças nos ensaios, metodologia ou instrumentação, e variações quanto aos valores usados para discriminar entre resultados positivos e negativos (*cutoff*). Resultados divergentes e falta de padronização dos métodos dificultam a comprovação do valor de quantificação de DD em diferentes quadros patológicos, em especial no diagnóstico do AVC.

Vários estudos publicados nos últimos anos visam investigar um biomarcador proteico no sangue periférico que possa ser usado no diagnóstico do AVC. Dentre eles, a quantificação do Peptídeo Natriurético Cerebral, Metaloproteinase-9 e D-dímeros vem sendo exaustivamente pesquisados (8; 9). A quantificação laboratorial de DD parece refletir os níveis intravasculares de turnover da fibrina, confirmando que a geração de plasmina e trombina ocorreu. A dinâmica da formação dos DD confere a esse biomarcador o potencial de diferenciar o AVC isquêmico e hemorrágico de controles saudáveis e de situações que mimetizam o AVC, dentro das primeiras 24 horas de aparecimento dos sintomas, agilizando o diagnóstico do AVC e permitindo uma tomada de decisão mais precoce em relação ao tratamento.

Portanto, esta revisão sistemática de literatura visa reunir as evidências, apresentadas até o momento, sobre o uso da quantificação de D-dímeros no sangue periférico no diagnóstico do Acidente Vascular Cerebral, dentro das primeiras 24 horas de aparecimento dos sintomas.

OBJETIVOS

- **OBJETIVO GERAL:**

Investigar, por meio de revisão sistemática da literatura, a utilidade da quantificação de D-dímeros no diagnóstico do acidente vascular cerebral (AVC).

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Selecionar os estudos que investigaram a quantificação de D-dímeros no diagnóstico do AVC;
- Descrever os principais métodos de quantificação de D-dímeros circulantes usados nos estudos selecionados;
- Descrever os principais tipos de Acidente Vascular Cerebral selecionados nos estudos;
- Descrever os resultados da quantificação de D-dímeros no diagnóstico do AVC nos estudos selecionados;
- Investigar a associação entre o aumento da quantificação de D-dímeros circulantes e o diagnóstico do AVC, nas primeiras 24 horas de aparecimento dos sintomas;
- Avaliar a utilidade da quantificação de D-dímeros na diferenciação de indivíduos saudáveis (controles) daqueles com diferentes tipos de AVC;

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Esta revisão sistemática foi baseada nas diretrizes metodológicas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (15). A questão norteadora do estudo foi estabelecida por meio de uma sigla definida como PICO (16), ou seja, População, Intervenção/Exposição, Comparação e “Outcome”, em que “População” corresponde a indivíduos maiores de 18 anos com diagnóstico de AVC e controles; “Intervenção/Exposição” corresponde à quantificação de D-dímeros dentro de 24 horas de aparecimento dos sintomas para diferenciar AVC de outras condições; “Comparação” corresponde aos níveis de quantificação de D-dímeros em pacientes com AVC em relação aos controles; e “Outcome” corresponde à associação entre os níveis de quantificação de D-dímeros, dentro das primeiras 24 horas após o aparecimento dos sintomas, e o diagnóstico de AVC. A questão norteadora do presente estudo consiste em: A quantificação de D-dímeros dentro das primeiras 24 horas de aparecimento dos sintomas é útil no diagnóstico do AVC? Esta revisão sistemática foi registrada no *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número de protocolo: CRD42021261666.

Critérios de inclusão e exclusão

Os artigos selecionados e incluídos nesta revisão sistemática obedeceram os seguintes critérios de inclusão: estudos que investigaram a quantificação de D-dímeros em seres humanos; estudos que investigaram a quantificação de D-dímeros em pacientes com sintomas de AVC e controles, com idades iguais ou maiores a 18 anos; estudos que quantificaram D-dímeros na circulação dentro das 24 horas de instalação dos sintomas a fim de diferenciar o AVC de outras condições; estudos que apresentam metodologia clara; estudos presentes nas bases de dados *PubMed*; estudos com objetivos consistentes em relação à metodologia; estudos com metodologia consistente em relação aos resultados; estudos completamente disponíveis online; estudos publicados em português e inglês; estudos classificados como ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controle, testagem de diagnósticos; estudos que apresentaram o intervalo de confiança, a média ou a mediana da quantificação de D-dímeros, para o grupo de pacientes e grupo controle.

Como critérios de exclusão, não foram incluídas publicações pertencentes à categoria de relatos de casos, revisões sistemáticas e meta-análises ou que não se encaixavam nos critérios de inclusão descritos acima.

Estratégia de busca

A busca de referências bibliográficas foi feita no *National Library of Medicine (PubMed/Medline)*, usando os descritores incluídos nos *Medical Subject Headings (termos MeSH)*: “*D-Dimers AND ischemic Stroke*”, “*D-Dimers AND Stroke intracerebral hemorrhage*”, “*D-Dimers AND transient ischemic attack*” e “*D-Dimers AND Stroke Mimics*”. A busca dos estudos foi realizada em Agosto de 2021 (05/08/2021).

Extração dos dados

Inicialmente, foram lidos os títulos e os resumos dos artigos encontrados. Em seguida, os estudos pré-selecionados na etapa anterior foram lidos na íntegra. Dos estudos selecionados, foram extraídas as seguintes informações: autores e ano de publicação, número de participantes no grupo de casos e controles, tipo de estudo, país de estudo, média da idade dos grupos, método de quantificação de D-dímeros, média e desvio padrão da quantificação de D-dímeros no grupo de casos e controles.

Análise dos dados

Os dados obtidos foram apresentados em tabelas e analisados por estatística descritiva. As proporções e valores médios das variáveis obtidas foram extraídos e apresentados em quadros e tabelas.

RESULTADOS

Estudos incluídos:

Utilizando como estratégia de busca os termos: “*D-Dimers AND ischemic Stroke*”, “*D-Dimers AND Stroke intracerebral hemorrhage*”, “*D-Dimers AND transient ischemic attack*” e “*D-Dimers AND Stroke Mimics*” no banco de dados PubMed, foram encontrados 344 estudos. Após leitura dos títulos, 99 resumos foram selecionados para leitura. Após análise dos resumos, 46 estudos que avaliaram a quantificação de D-dímeros em pacientes com AVC e controles foram selecionados para a leitura completa e detalhada. A leitura dos estudos na íntegra resultou na exclusão de 40 estudos que não contemplaram os critérios de inclusão propostos. Nesta etapa, seis estudos foram incluídos para a revisão sistemática. A leitura completa dos artigos resultou na identificação de mais cinco estudos, que foram incluídos na revisão sistemática, totalizando a inclusão de 11 estudos. A Figura 2 demonstra o processo de seleção dos estudos.

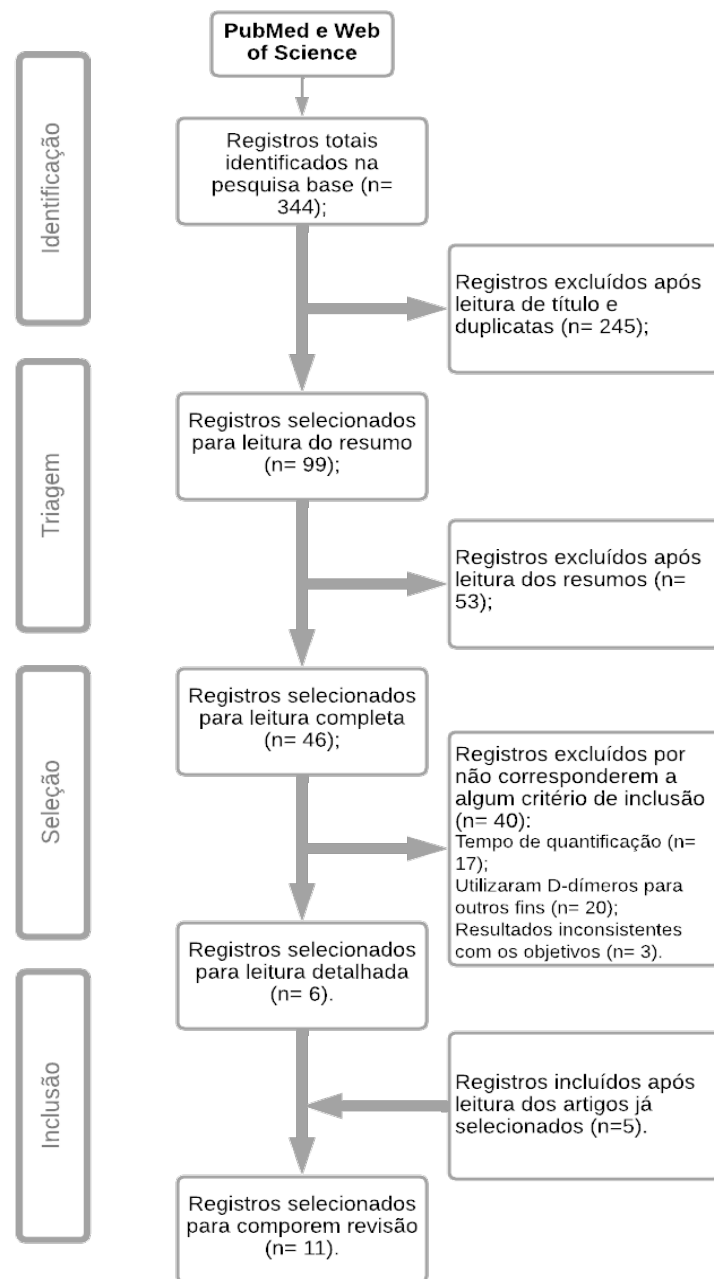


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos

Características dos estudos incluídos

Os 11 estudos incluídos foram desenvolvidos em hospitais, universidades e institutos de pesquisa, sendo dois localizados na China (18 e 21), três na Espanha (19, 22, 26), um no Egito (17), um na Coreia do Sul (23), um na Alemanha (24), um na França (25), um na Turquia

(20) e um no Japão (27). Os artigos incluídos foram publicados no período de 1990 a 2021. As características dos estudos incluindo autor e ano da publicação, país de desenvolvimento do estudo, condições comparadas, casuística, tempo de quantificação de DD e método empregado na quantificação de DD são descritas na Tabela 1.

No total, 2.906 pacientes com AVC e 749 controles foram avaliados nos 11 estudos incluídos. O número de pacientes por estudo variou de 22 (27) a 1115 pacientes (19), e o número de controles variou de 10 (17) a 193 participantes (19).

Alguns estudos dividiram a casuística analisada para a quantificação dos D-Dímeros de acordo com a classe do AVC (19, 20, 22, 23, 24, 25 e 26). As categorias utilizadas foram: AVC isquêmico, AVC hemorrágico e AVC mímica (19); AVC isquêmico, AVC hemorrágico e controles saudáveis (20 e 22); AVC isquêmico, AVC hemorrágico, outras desordens cerebrais e controles saudáveis (23); AVC transitório, AVC lacunar, AVC arteriotrombótico, AVC cardioembólico e controles saudáveis (24); AVC isquêmico, AVC transitório e controles saudáveis (25); AVC lacunar, AVC trombótico e AVC cardioembólico (26) (Tabela 1).

Entre os estudos que fizeram diferenciação, dois classificaram o grupo de pacientes em AVC isquêmico e AVC hemorrágico. O primeiro deles, apresentou 89 pacientes com AVC isquêmico, sendo 50 homens e 39 mulheres, com idade média de 66.6 ± 11.8 , além de 11 pacientes com hemorragia cerebral, sendo cinco homens e seis mulheres com idade média de 56.4 ± 14.5 e com diagnóstico confirmado por ressonância magnética (23). Outro estudo apresentou 776 pacientes com AVC isquêmico e 139 pacientes com AVC hemorrágico, com idade média de $72,63 \pm 12,464$, dos quais 471 pacientes (51,5%) eram homens.

O estudo com maior número de casos apresentou um total de 1115 pacientes e 193 controles (19). Este estudo fez a classificação dos diferentes tipos de AVC, sendo incluídos 941 pacientes com AVC isquêmico, 174 com AVC hemorrágico e 193 com AVC mímica. Porém, a quantificação de D-dímeros só foi feita em 389 dos pacientes com AVC isquêmico, resultando em um valor médio de 6,81 (6,10 a 7,46), e 74 pacientes com AVC hemorrágico com valor médio de 6,52 (5,92 a 7,32) (19).

Entre os estudos incluídos, a menor média de idade foi de $52,36 \pm 8,43$ (17) e a maior média de idade foi de 75,7 (26). A distribuição dos pacientes por sexo não foi contemplada em alguns estudos (20, 22, 26 e 27). A menor média de idade para os grupos controles foi de $43,8 \pm 12$ (24) e a maior média de idade foi 75,4 (26).

Informações sobre o método de diagnóstico do AVC foram apresentadas em vários estudos, incluindo eletrocardiograma, radiografia de tórax, ultrassonografia de carótida, hemograma completo e diferencial leucocitário, e bioquímica sanguínea em todos os pacientes. Dentre todos os métodos de diagnóstico, o mais utilizado foi baseado na avaliação dos sintomas e sinais clínicos de AVC agudo (17, 18, 19, 21, 26 e 27), sendo que os demais estudos associaram esses critérios com a utilização de biomarcadores sanguíneos (20), RNM (ressonância nuclear magnética) e TC (tomografia computadorizada) (23,24 e 25) e um estudo utilizou todos os métodos anteriores associados à radiografia de tórax e hemograma completo (22).

Do total de pacientes com diagnóstico de AVC, o tipo mais prevalente foi o AVC isquêmico diagnosticado em 1993 pacientes, seguido AVC hemorrágico em 353 pacientes; AVC arteriotrombótico em 143 pacientes; AVC cardioembólico em 110 pacientes; AVC transitório em 51 pacientes; e 49 pacientes tiveram AVC lacunar. Alguns dos estudos não fizeram diferenciação entre os tipos de AVC, resultando em 207 pacientes com AVC não-classificado (17, 18, 21 e 27).

Com relação aos métodos utilizados para a quantificação de D-dímeros no diagnóstico do AVC, dois estudos utilizaram ELISA (17, 26), seis usaram imunoturbidimetria (18, 21, 22, 24 e 25), três usaram imunoensaio por fluorescência (20, 23 e 27) e um estudo não informou o método e o kit utilizados para a quantificação de D-dímeros (Tabela 1).

Tabela 1- Características dos estudos incluídos

Autor & ano publicação	País	Condições comparadas	Tamanho da Amostra (P=Pacientes C=Controles)	Análise de D-dímeros (tempo)	Ensaio de quantificação de D-dímeros	Kit usado na quantificação de D-dímeros
Abbas et al., 2021	Egito	P = Pacientes AVC C= Saudáveis	P = 30 C = 10	À admissão e 24 horas depois	ELISA	ZYMUTEST D-Dimer ARK023A
Wu et al., 2021	China	P= Pacientes AVC C= Saudáveis	P = 162 C = 162	Até 6 horas após internação	Imunoturbidimetria	Fabricante do STA-Liatest FM e D-dímero Kit
Bustamante et al., 2017	Espanha	P= Pacientes AVC C= Pacientes que mimetizam AVC	P =1115 C = 193	Até 6 horas após início dos sintomas	Não informado	Não informado
Kavalci et al., 2011	Turquia	P= Doentes com AVC C= Saudáveis	P =100 C = 20	Até 24 horas após internação	Imunoensaio por fluorescência	Triage ®Medidor de instrumento point-of-care
Meng et al., 2010	China	P= Doentes com AVC C= Saudáveis	P = 152 C = 46	Até 4,5h após internação	Imunoturbidimetria	(ACL2000; Instrumentation Laboratory, Milan, Italy
Montaner et al., 2010	Espanha	P= Doentes com AVC C= Doentes que mimetizam AVC	P = 915 C = 90	Até 24 horas após internação	Imunoturbidimetria	Tecan Genesis RSP 200/8
Kim et al., 2010	Coreia	P= Doentes com AVC C= Saudáveis	P = 139 C = 57	Até 6 horas após internação	Imunoensaio por fluorescência	Triage ®Medidor de instrumento point-of-care
Koch et al., 2004	Alemanha	P= Doentes com AVC C= Saudáveis	P = 59 C = 23	Até 24 horas após internação	Imunoturbidimetria	D-Dimer PLUS; Dade Behring Marburg GmbH, Germany
Agno et al., 2002	França	P= Doentes com AVC C= Saudáveis	P = 126 C = 63	Até 24 horas após internação	Imunoturbidimetria	STA Liatest D-Dimer
Altès et al., 1995	Espanha	P= Doentes com AVC C= Saudáveis	P = 86 C = 60	Até 24 horas após internação	ELISA	PC-program Statgraphics
Takano et al., 1990	Japão	P= Doentes com AVC C= Saudáveis	P = 22 C = 25	Até 24 horas após internação	Imunoensaio por fluorescência	F.R.G.17, MAbCO, kits

Análise da quantificação de D-dímeros em pacientes com AVC e controles

Os 11 estudos incluídos nessa revisão sistemática reportaram a quantificação de D-dímeros em pacientes com AVC (2.906) e em controles (709), apresentando valores médios e desvio padrão das quantificações. Entre os 11 estudos incluídos, nove demonstraram diferença significativa entre os grupos avaliados ($p \leq 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2- Quantificação de D-dímeros em pacientes com AVC e controles

Autor & ano de publicação	Tamanho da Amostra P=Pacientes C=Controles	Quantificação de D-dímeros	Valor de P
Abbas et al., 2021	P= 30 C= 10	P = 372,53 $\pm$ 114,69 C = 142 $\pm$ 17,81	< 0,05
Wu et al., 2021	P= 162 C= 162	P = 1,05 $\pm$ 1,67 C = 0,45 $\pm$ 0,20	< 0,0001
Bustamante et al., 2017	P= 1115 C= 193	P = 6,751 $\pm$ 1,033 C = 6,235 $\pm$ 1,027	< 0,0001
Kavalci et al., 2011	P= 100 C= 20	P = 1,780 $\pm$ 3,298.5 C = 150 $\pm$ 31.85	< 0,001
Meng et al., 2010	P= 152 C= 46	P = 322.57 $\pm$ 60.34 C = 305.76 $\pm$ 49.52	* = 0.667
Montaner et al., 2010	P= 915 C= 90	P = 1,048.1 $\pm$ 1,188 C = 722 $\pm$ 904.1	< 0.002
Kim et al., 2010	P= 139 C= 57	P (AVC isquêmico) = 888,1 $\pm$ -1289 P (AVC hemorrágico) = 3312,7 $\pm$ -2104,8 C = 188,6 $\pm$ 113.8	< 0,001
Koch et al., 2004	P= 59 C= 23	C = 77,00 $\pm$ 72,00 P (TIA) = 83,00 $\pm$ 142,00 P (Lacunar) = 65,00 $\pm$ 40,00 P (Aterotrombótico) = 157,00 $\pm$ 248,00 P (Cardioembólico) = 268,00 $\pm$ 245,00	* = 0,189 TIA vs controle = 0,435 Lacunar vs controle = 0,009 Aterotrombótico vs controle = 0,008 Cardioembólico vs controle
Agno et al., 2002	P= 126 C= 63	C = 0.53 $\pm$ 0,14 P (TIA) = 1,17 $\pm$ -0,35 P (isquêmico) = 1,74 $\pm$ -0,13	< 0,05 TIA vs controle < 0,05 AVC agudo vs controle
Altès et al., 1995	P= 86 C= 60	P = 894 $\pm$ 1.436 C = 220 $\pm$ 133 P=894 $\pm$ 1.436	< 0.05
Takano et al., 1990	P= 22 C= 25	P =528.7 $\pm$ 94.9 C = 80.2 $\pm$ 8.4	< 0.001

*Associações não significativas

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática da literatura confirmam a importância da quantificação de D-dímeros, dentro das primeiras 24 horas de aparecimento de sintomas, no diagnóstico do AVC. O AVC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo e nos últimos 30 anos, a quantificação de D-dímeros vem se destacando como uma ferramenta complementar diagnóstica, especialmente em casos agudos que necessitam de tratamento urgente, podendo ser associada a outros métodos no sentido de aumentar a precisão diagnóstica do AVC.

Entre os 11 estudos incluídos nesta revisão, compreendendo 2.906 pacientes com AVC e 749 controles, nove estudos foram capazes de demonstrar associação significativa para a quantificação de D-dímeros, dentro das 24 horas de aparecimento dos sintomas, e o diagnóstico do AVC, confirmando a utilidade deste biomarcador.

Estudos anteriores já demonstraram a importância da quantificação de D-dímeros no diagnóstico do AVC e doenças relacionadas. Uma metanálise realizada por MISRA et al., (2020) investigou o uso de biomarcadores sanguíneos potencialmente úteis no diagnóstico e diferenciação dos tipos de AVC, e revelou que entre seis biomarcadores avaliados, a quantificação de D-dímeros, dentro das primeiras 24 horas de aparecimento dos sintomas de AVC, foi capaz de diferenciar pacientes com AVC de controles saudáveis e de pacientes com mimics de AVC (8).

A importância da quantificação de D-dímeros, nas primeiras 24 horas de aparecimento dos sintomas, e o diagnóstico do AVC também foi investigada na metanálise de AHMAD et al. (2022). O estudo avaliou pacientes com AVC, mimics de AVC e controles saudáveis, demonstrando que pacientes com AVC tinham níveis de D-dímeros significativamente mais altos que controles saudáveis e pacientes com mimics de AVC (9).

Os D-dímeros (DD) são considerados os mais relevantes biomarcadores resultantes da degradação de proteínas intravasculares, como a degradação de fibrina. São subprodutos do processo de coagulação, que na prática clínica, quando aumentados no plasma, podem traduzir coagulação intravascular disseminada. Em nossa revisão sistemática, nove entre onze estudos incluídos demonstraram valores de D-dímeros agudamente aumentados em pacientes com AVC comparados aos controles (17, 18, 19, 20, 22, 23, 25, 27 e 27). Esses achados destacam o papel desses biomarcadores especialmente em casos agudos que necessitam de tratamento

urgente, podendo ser associados a outros métodos como TC ou RMN para aumentar a precisão diagnóstica.

Nossa revisão sistemática usou critérios de inclusão rigorosos, além de avaliar muitos estudos (11 estudos), e apresenta a maior casuística sobre o tema (2.906 pacientes com AVC e 749 controles). Além disso, todos os estudos incluídos fizeram a quantificação de D-dímeros na fase aguda do AVC, ou seja, dentro das primeiras 24 horas de aparecimento dos sintomas, fornecendo assim informações bastante relevantes. Entretanto, como os métodos de quantificação de D-dímeros usados em cada estudo variam consideravelmente, os valores obtidos e os respectivos “cutoffs” apresentam resultados muito discrepantes, com valores que variam da unidade ao milhar. Por essa razão, decidimos não ponderar os resultados e realizar uma metanálise, apesar dos valores obtidos de casos e de controles mostrarem diferenças significativas na maioria dos estudos incluídos. Esta se constitui na principal limitação do estudo.

O diagnóstico de um quadro de AVC pode ser muito dispendioso para os cofres públicos, uma vez que os dois métodos de imagem mais utilizados, a TC e a RNM, demandam altos recursos financeiros e mão de obra altamente especializada. O custo médio de um equipamento de RNM ou TC pode variar de US\$ 150,000, nos modelos mais simples, a US\$ 3,000,000, nos modelos mais sofisticados (28). Tais custos são inviáveis para algumas regiões de baixo nível socioeconômico, impossibilitando o oferecimento desses exames.

Tendo em vista os resultados da nossa revisão sistemática e de outros estudos semelhantes, entendemos que a implementação dos testes de quantificação de D-dímeros nas diferentes esferas do Sistema Único de Saúde (SUS) poderia trazer muitas vantagens para a população assistida. A quantificação de D-dímeros ganhou espaço nos laboratórios clínicos durante os dois últimos anos de pandemia da Covid-19, tornou-se um biomarcador de fácil avaliação e baixo custo, principalmente em função dos métodos de turbidimetria que foram implementados e automatizados nos últimos tempos. Além disso, houve um avanço considerável na produção de kits de boa qualidade e mais acessíveis.

A partir dos resultados apresentados podemos concluir que a avaliação de DD se mostra eficiente para a avaliação e diagnóstico do AVC, permitindo inclusive classificar os diferentes tipos de AVC. Os níveis de D-dímeros são significativamente maiores em pacientes com AVC em comparação com controles saudáveis. Vários estudos em desenvolvimento investigam a

utilidade dos testes de quantificação de D-dímeros em relação ao risco de desenvolvimento e ao prognóstico do AVC (26), entretanto, esses resultados ainda devem ser melhor consolidados.

Ao reunir os estudos utilizados na composição dessa revisão, a falta de investimento em pesquisas sobre o assunto nos continentes americanos foi evidente, vez que nenhum estudo desenvolvido nas américas foi incluído, com domínio notável sobre o assunto por pesquisas desenvolvidas na Europa e Ásia. O grande número de estudos encontrados nesses países certamente retrata a grande preocupação desses países em relação ao AVC, provavelmente devido ao aumento vertiginoso no número de idosos que representam o maior grupo de risco para a doença.

CONCLUSÕES

- Com base na revisão sistemática realizada, foram incluídos 11 estudos que avaliaram a quantificação de D-dímeros, dentro das primeiras 24 horas de aparecimento dos sintomas, em pacientes com AVC e controles.
- Os estudos incluídos foram desenvolvidos na Europa e na Ásia e incluíram 2906 pacientes com AVC e 749 controles.
- Com base nos estudos incluídos, os principais métodos de quantificação de D-dímeros incluem o método de ELISA, os imunoensaios fluorescentes e a imunoturbidimetria.
- Entre os pacientes com diagnóstico de AVC, o tipo mais prevalente foi o AVC isquêmico (1.993 casos), seguidos do AVC hemorrágico (353 casos), AVC arteriotrombótico (143 casos) e AVC cardioembólico (110 casos).
- A quantificação de D-dímeros, dentro das primeiras 24 horas de aparecimento dos sintomas, foi significativamente maior em pacientes com AVC, comparados com controles, sendo esses resultados demonstrados em nove dos 11 estudos incluídos nesta revisão sistemática.
- A partir dos resultados apresentados, podemos concluir que a avaliação de DD se mostrou eficiente para a avaliação e diagnóstico do AVC.
- Tendo em vista os resultados da nossa revisão sistemática, entendemos que a implementação dos testes de quantificação de D-dímeros nas diferentes esferas do Sistema Único de Saúde (SUS) poderia trazer muitas vantagens para a população assistida.

REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Acidente Vascular Cerebral. Brasil; 2013.
2. Biblioteca Virtual em Saúde. Acidente vascular cerebral (AVC). <https://bvsms.saude.gov.br/avc-acidente-vascular-cerebral/>. Brasil; 2015.
3. Mamed SN, Ramos AM de O, Araújo VEM de, Jesus WS de, Ishitani LH, França EB. Perfil dos óbitos por acidente vascular cerebral não especificado após investigação de códigos garbage em 60 cidades do Brasil, 2017. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2019;22(supl 3).
4. Botelho T de S, Neto CDM, Araújo FLC de, Assis SC de. Epidemiologia do acidente vascular cerebral no Brasil. *Temas em Saúde*. 2016;16(2).
5. Santos EF de S. Desfechos epidemiológicos e fatores associados à doença cerebrovascular em adultos jovens , estado de São Paulo , Brasil. 2019;
6. Lima ACMACC, Silva AL da, Guerra DR, Barbosa IV, Bezerra K de C, Oriá MOB. Diagnósticos de enfermagem em pacientes com acidente vascular cerebral: revisão integrativa. *Rev Bras Enferm*. 2016;69(4):785–92.
7. More RCL, Souza IV de Peregrino AA de F, Pessanha CM, Meireles IB, Silva CRL da. Utilidade clínica de analisadores de ensaio D- dímero Point-of-Care para exclusão de tromboembolismo pulmonar em pacientes com COVID-19. *Global Academic Nursing Journal*. 2020;1(3).
8. Misra S, Montaner J, Ramiro L, Arora R, Talwar P, Nath M, et al. Blood biomarkers for the diagnosis and differentiation of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2020;15(7):704–21.
9. Ahmad A, Islam Z, Manzoor Ahmad S, Sarfraz Z, Sarfraz A, Felix M, et al. The correlation of D-dimer to stroke diagnosis within 24 hours: A meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022 Mar 4;36(3).
10. Backes FN, Em PDEP, Ciências M. Biomarcadores Séricos e Prognóstico no Acidente Vascular Cerebral Biomarcadores Séricos e Prognóstico no Acidente Vascular Cerebral. 2015;
11. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov;70(19):2411–20.
12. Moresco RN. Associação entre os níveis de D-dímero, produtos de degradação da fibrina/fibrinogênio (PDF) e troponina cardíaca T na investigação dos distúrbios tromboembólicos. <http://hdl.handle.net/10183/5216>. 2005.

13. Olson JD. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications. In Elsevier; 2015. p. 1–46.
14. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Laboratory Medicine*. 2016 May;47(2):90–102.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
16. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2007 Jun;15(3):508–11.
17. Abbas NI, Sayed O, Samir S, Abeed N. D-dimer Level is Correlated with Prognosis, Infarct Size, and NIHSS in Acute Ischemic Stroke Patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2021 Feb 22;25(2):193–8.
18. Wu D, Liu Y. FM Combined With NIHSS Score Contributes to Early AIS Diagnosis and Differential Diagnosis of Cardiogenic and Non-Cardiogenic AIS. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021 Jan 1;27:107602962110001.
19. Bustamante A, López-Cancio E, Pich S, et al. Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the stroke-chip study. *Stroke*. 2017;48(9):2419-2425
20. Kavalci C, Genchallac H, Durukan P, Cevik Y. Value of biomarkerbased diagnostic test in differential diagnosis of hemorrhagicischemic stroke. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(7):398-401.
21. Meng R, Li ZY, Ji X, Ding Y, Meng S, Wang X. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2011 Jun;113(5):380–6.
22. Montaner J, Mendioroz M, Ribó M, et al. A panel of biomarkers including caspase-3 and D-dimer may differentiate acute stroke from stroke-mimicking conditions in the emergency department. *J Intern Med*. 2011;270(2):166-174.
23. Kim MH, Kang SY, Kim MC, Lee WI. Plasma biomarkers in the diagnosis of acute ischemic stroke. *Ann Clin Lab Sci*. 2010;40(4):336–41.
24. Koch HJ, Horn M, Bogdahn U, Ickenstein GW. The relationship between plasma D-dimer concentrations and acute ischemic stroke subtypes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2005 Mar;14(2):75–9.
25. Ageno W, Finazzi S, Steidl L, Biotti MG, Mera V, Melzi d’Eril G, et al. Plasma Measurement of D-Dimer Levels for the Early Diagnosis of Ischemic Stroke Subtypes. *Archives of Internal Medicine*. 2002 Dec 9;162(22):2589.

26. Altes A, Mbellán MT, Mateo J, Avila A, Marti-Vilalta JL, Fontcuberta J. Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke: a study of 86 patients. *Acta Haematol.* 1995;94(1):10-15
27. Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Omae T. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke.* 1991;22(1):12-16.
28. Excedr. How Much Does an MRI Machine Cost? <https://www.excedr.com/blog/how-much-does-an-mri-machine-cost/>. 2020.
29. DiaSys Diagnostic System. DiaSys Immunoturbidimetric Tests No Doubt. https://www.diasys-diagnostics.com/fileadmin/promotoolbox/Flyers_in_English/820023_Flyer_Immunoturbidimetry/ENG_Broschuere_Immunoturbidimetry_A4_150327_ANSICHT.pdf?_=/1429518189.