

AVALIAÇÃO E COMPARAÇÃO ENTRE KITS LABORATORIAIS “D-DÍMERO” COMO DIAGNÓSTICO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Rafaela Natiéli de LIMA¹, Deivis J. PALUDO², Leyde Daiane de PEDER^{3*} & Claudinei Mesquita da SILVA³

¹Faculdade Assis Gurgacz, Laboratório de Análises Clínicas, Cascavel, Paraná, Brasil.

²Farmacêutico Bioquímico do Laboratório Biovel, Cascavel, Paraná, Brasil.

³Faculdade Assis Gurgacz e Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste, Cascavel, Paraná, Brasil

* E-mail: leydepeder@yahoo.com.br

RESUMO

O presente estudo teve como objetivos realizar análise comparativa entre kits laboratoriais D-Dímero para Trombose Venosa Profunda (TVP) pelos métodos de Imunoturbidimetria (metodologia 1) e Quimiluminescência (metodologia 2), ambos da marca Siemens, e comparar o resultado das análises realizadas, com o diagnóstico clínico confirmatório do paciente, analisando seus prontuários. A amostra foi constituída por uma população de 95 voluntários que realizaram o teste laboratorial D-Dímero, em um laboratório de análises clínicas da cidade de Cascavel-PR. Os resultados foram comparados através dos parâmetros para validação sorológica, através dos cálculos de especificidade, o qual foi de 33% em ambos os métodos, sensibilidade, o qual foi de 89% e 90%, e a eficiência de 68% e 69%, respectivamente para as metodologias 1 e 2. O valor preditivo positivo (VPP) foi de 69% em ambos os testes, o valor preditivo negativo (VPN) foi de 33%, a prevalência foi de 62%, e a prevalência sorológica foi de 81%. Conclui-se assim que, os testes analisados são pouco específicos para TVP, não podendo ser utilizados como método diagnóstico, mas sim para excluir prováveis suspeitas de tromboembolismo venoso.

Palavras-chave: Diagnóstico. D-Dímero. Imunoensaios. Tromboembolismo.

ABSTRACT

The present study aims to conduct comparative analysis between laboratory kits D - Dimer for Deep Vein Thrombosis (DVT) by immunoturbidimetric methods (method 1) and Chemiluminescence (method 2), both from Siemens , and compare the results of our analyzes, with confirmatory clinical diagnosis of the patient, reviewing their medical records. The sample consisted of a population of 95 volunteers who underwent D - dimer testing laboratory, in a laboratory analysis of Cascavel - PR. The results were compared using parameters for serological validation by calculating specificity, which was 33% in both methods, sensitivity, which was 89% and 90% and efficiency was 68% and 69%, respectively for methods 1 and 2. The positive predictive value (PPV) was 69% in both tests, the negative predictive value (NPV) was 33%, the prevalence was 62%, and seroprevalence was 81%. Concluding that the tests analyzed are not very specific for DVT and may not be used as a diagnostic method, but to exclude suspected venous thromboembolism.

Keywords: Diagnosis. D-Dimer. Immunoassays. Thromboembolism.

1 - Introdução

A trombose venosa profunda (TVP) caracteriza-se por formação aguda de trombos em veias do sistema profundo, e acomete geralmente os membros inferiores (Maffei *et al*, 2002). A TVP pode desencadear complicações como a Embolia Pulmonar (EP) e Síndrome pós Trombótica, também conhecida como Insuficiência Venosa Crônica (IVC), caso não sejam diagnosticadas precocemente, e instituídas a um tratamento anticoagulante. Essas doenças são temidas devido ao índice elevado de mortalidade hospitalar (Fortes *et al*, 2007; Rutherford, 2007).

Os sinais e sintomas comumente atribuídos a TVP aguda são dor, edema, eritema, hipersensibilidade, febre, congestão das veias superficiais, dor com a dorsiflexão passiva do pé e cianose periférica. Na maioria dos casos, os sinais e sintomas da TVP aguda são responsáveis pelo encaminhamento imediato dos pacientes para investigação (Rutherford, 2007). O diagnóstico precoce e o tratamento correto e imediato devem estar sempre vívidos no pensamento diário de todo médico, qualquer que seja sua área de atuação (Marchi *et al*, 2005).

Infelizmente os sintomas locais e regionais da TVP não são patognomônicos, e há uma grande incidência de diagnósticos falsos positivos e falsos negativos. Em cerca de 50% dos pacientes com os sinais de TVP, o diagnóstico é confirmado por exames de imagem. Dessa forma, os exames de imagem como Eco Doppler, flebografia e tomografia computadorizada, fazem parte de qualquer diagnóstico de TVP (Brito *et al*, 2008).

O D-Dímero é uma metodologia laboratorial adicional que vem sendo muito utilizada nos últimos anos. O D-Dímero é um produto do processo de coagulação, que se eleva abruptamente no sangue de pacientes com tromboembolismos de qualquer natureza. Sua eficácia diagnóstica tem sido relatada em uma série de pesquisas realizadas nos mais diversos centros de pesquisa do mundo (Moresco, 2005).

Atualmente o D-Dímero é reconhecido como o melhor marcador fisiológico de fibrinólise. Em virtude de o sistema fibrinolítico estar envolvido em uma série de distúrbios, especialmente os tromboembolismos, a determinação laboratorial de seus níveis contribui como uma importante ferramenta para o diagnóstico de TVP (Aun e Leão, 2009; Moreira e Gadelha, 2012).

Durante a formação de um trombo, os polímeros da fibrina são degradados pela plasmina e passam a dar origem a produtos de degradação de diferentes pesos moleculares. O menor e melhor caracterizado destes produtos é o D-Dímero, sendo este constituído por duas subunidades idênticas derivadas de duas moléculas de fibrina (Moresco e Silla, 2005).

Sendo o diagnóstico da TVP inespecífico, requer a confirmação através de vários exames, os objetivos do presente estudo foram realizar uma análise comparativa entre os testes laboratoriais D-Dímero pelos métodos de Imunoturbidimetria e Quimiluminescência, ambos da Siemens e comparar o resultado das análises laboratoriais realizadas, com o diagnóstico clínico confirmatório do paciente, analisando seus prontuários.

2 - Metodologia

Após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Assis Gurgacz (Protocolo 070/2013), o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos voluntários. A amostra foi constituída por uma população de 95 voluntários internados (censo) em um hospital privado da cidade de Cascavel-PR, que realizaram o teste laboratorial D-Dímero, no período de 01 de janeiro a 31 de agosto de 2013.

Tabela 1: Combinação binária entre os resultados prováveis obtidos em um determinado teste e o diagnóstico verdadeiro da doença. VP: Verdadeiros positivos; FN: Falsos negativos; FP: Falsos positivos; VN: Verdadeiros negativos (Ávila, 2001).

Testes 1 e 2	Doença – Diagnóstico Verdadeiro	
	Presente	Ausente
Positivo	VP	FP
Negativo	FN	VN
Total	VP + FN	FP + VN

Duas análises foram realizadas e comparadas, na primeira, foram avaliados 79 pacientes que realizaram o teste laboratorial D-Dímero no período de janeiro a julho de 2013. O teste foi realizado através do equipamento CA-560, utilizando o kit Innovance[®] fornecido pela empresa Siemens, pelo método de Imunoturbidimetria. Após, comparou-se os resultados do teste, com o diagnóstico clínico e confirmatório dos mesmos, através de seus prontuários médicos.

Na segunda análise, o D-Dímero foi dosado em 16 pacientes, em agosto de 2013, através do método de Imunoensaio Quimiluminescente, utilizando o kit laboratorial D-Dimer[®] e utilizando o equipamento Immulite 2000, também fornecido pela empresa Siemens. Posteriormente, esses resultados também foram comparados com o diagnóstico confirmatório.

Após as análises, os resultados foram comparados através dos parâmetros para validação sorológica, através dos cálculos de sensibilidade ($VP/VP+FN$), especificidade ($VN/VN+FP$), eficiência ($VP+VN/VP+FN+VN+FP$), valor preditivo positivo (VPP) ($VP/VP+FP$); valor preditivo negativo (VPN) ($VN/VN+FN$), prevalência ($VP+FN/VP+VN+FP+FN$) e prevalência sorológica (PS) ($VP+FP/VP+VN+FP+FN$), conforme exposto na Tabela 1.

3 - Resultados e discussão

A busca da qualidade total requer um domínio amplo de cada fase do processo produtivo. Neste caso, a validação é a ferramenta adequada para garantir a confiabilidade do processo, bem como de componentes-chave que incluem qualificação de equipamento, instalações, fornecedores e a validação de metodologias, seja do setor farmacêutico, seja de qualquer outra área onde a qualidade do produto fabricado é indispensável (Gil, 2010).

O primeiro passo para validar um teste diagnóstico é estabelecer se ele é reprodutível. Um teste reprodutível produz o mesmo resultado toda vez que realizado nas mesmas condições. Interessa saber qual a reprodutibilidade do teste com o mesmo observador e com observadores diferentes. Muitos testes falham já nesse primeiro passo da validação, o que significa que a tecnologia deve ser aprimorada antes de ser adotada na prática. Vale a pena conhecer a sinonímia

para o termo reprodutibilidade. São sinônimos de reprodutibilidade: repetitividade, consistência, confiabilidade e precisão (Okamoto, 2008).

Visto que as análises necessárias para validar um teste laboratorial são realizadas antes do mesmo ser aplicado no mercado farmacêutico, e que ambos os testes aplicados no presente estudo, já passaram por esses parâmetros, realizou-se uma segunda validação, a avaliação da acurácia. Sendo o segundo passo para a validação de um teste diagnóstico a avaliação da sua acurácia, isto é, o quanto o teste avaliado acerta. Para isso, é preciso compará-lo com um “gabarito”. O “gabarito” pode ser outro teste diagnóstico, de preferência o melhor teste para a situação em questão, o chamado padrão-ouro (Okamoto, 2008).

Vários parâmetros devem ser analisados para a validação de um teste sorológico. A validade intrínseca de um teste, que é o desempenho do teste quando comparado a um teste referência, pode ser avaliada por parâmetros de sensibilidade, especificidade e eficiência. Estes são característicos do teste não da população em que está sendo aplicado, portanto, fornecem resultados consistentes independentes da prevalência da doença. Já os valores preditivos dos resultados positivos e negativos do teste são parâmetros que dependem da prevalência da doença na população em estudo. A validade extrínseca é a capacidade do teste em detectar a real situação da população em relação à doença que está sendo estudada e também o desempenho do teste em uma dada população e pode ser avaliada por parâmetros como reprodutibilidade, acurácia e precisão (Ávila, 2001).

De acordo com os kits utilizados nas análises, “kit Innovance[®] (metodologia 1) e Kit D-Dimer[®] (metodologia 2)”, o valor de corte (*cut-off*) é 0,55 mg/L, sendo considerado com baixa probabilidade para formação de um trombo venoso, valores abaixo de 0,55 mg/L FEU (Unidades equivalentes de fibrinogênio) e alta probabilidade para o possível quadro de TVP, valores iguais ou acima de 0,55 mg/L FEU. Estes devendo ser confirmados com exames por imagem como Eco Doppler, considerado padrão-ouro para o diagnóstico de TVP (Bula D-DIMER Innovance[®]; Bula D-DIMER Immulite2000[®]).

O Innovance D-Dimer[®] é um imunoensaio de micropartículas em suspensão que usa anticorpos monoclonais (8D3), os quais se agregam quando misturadas com amostras contendo D-Dímero. A região de ligações transversais de D-Dímeros possui uma estrutura esteosimétrica, isto é, o determinante antigênico para o anticorpo monoclonal ocorre duas vezes. Consequentemente, basta um anticorpo para despoletar uma reação de agregação que é depois detectada turbimetricamente através do aumento na turvação (Bula D-DIMER Innovance[®]).

O D-Dímer Immulite[®] é um imunoensaio, em fase sólida, com dois sítios. A fase sólida (pérola) é recoberta com anticorpo monoclonal murinho anti-Dímero-D. O reagente contém fosfatase alcalina conjugada ao anticorpo monoclonal murinho anti-Dímero-D. Fase sólida, reagente, e as amostras são incubadas juntas por 30 minutos. O analito da amostra liga-se ao anticorpo da fase sólida e ao anticorpo do reagente firmando um complexo tipo sanduíche na pérola. O conjugado enzimático não ligado é então removido por uma lavagem por centrifugação. Finamente, o substrato quimioluminescente é adicionado à pérola e um sinal é gerado na proporção da enzima ligada (Bula D-DIMER Immulite2000[®]).

Após realizar os testes laboratoriais com os kits pelas metodologias de Imunoturbidimetria e Quimioluminescência, os resultados foram avaliados, e estão expostos nas Figuras 1 e 2 e na Tabela 2.

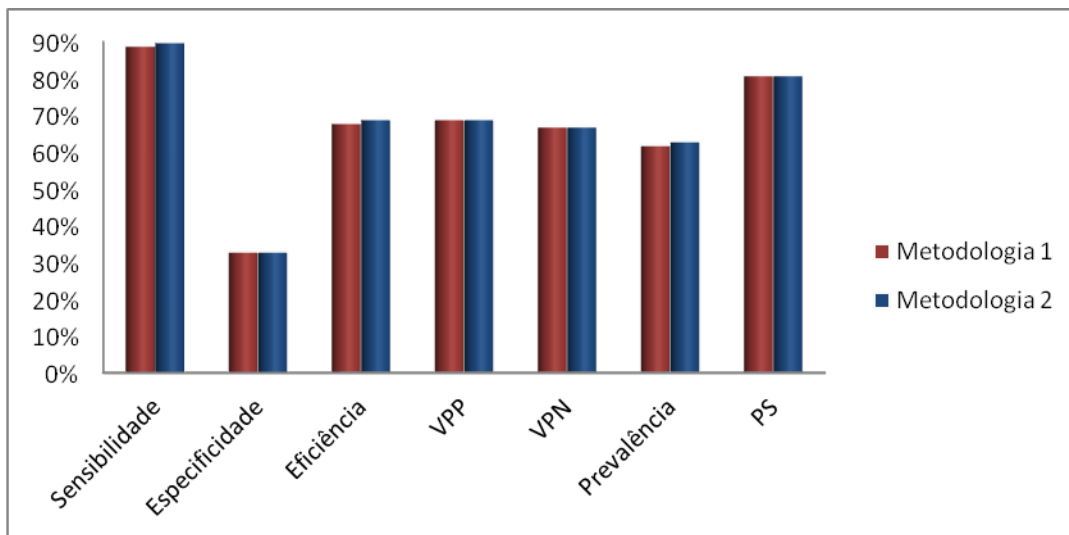


Figura 1: Parâmetros analisados na comparação sorológica entre a metodologia 1 (Imunoturbidimetria) e metodologia 2 (Quimioluminescência).

Tabela 2: Sensibilidade e Especificidade para o diagnóstico de TVP através do ensaio Innovance® e D-Dimer®

Ensaio/Sistema	Nº voluntários	Cut-off (mg/L)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Innovane® Ca-500	79	0,55	89	33
D-Dimer® Immulate 2000	16	0,55	90	33

Verificou-se que a sensibilidade para os métodos foi 89% (metodologia 1) e 90% (metodologia 2). Em um estudo realizado por Peetz *et al* (2009), os quais compararam o kit D-Dímero Innovance® em amostras de pacientes com suspeita de TVP e EP em 4 equipamentos diferentes, os valores de sensibilidade foram de 99% em todos os analisadores e ensaios. A sensibilidade de um teste sorológico refere-se à porcentagem de resultados positivos pelo teste na população de doentes, ou seja, a proporção de resultados verdadeiros positivos. Esse conceito é diferente da sensibilidade técnica, que mede o limiar de detecção, definido pela visualização direta ou indireta da reação antígeno anticorpo, que muitas vezes não é aplicada para fins de diagnóstico (Ávila, 2001).

A especificidade obtida em ambos os métodos foi 33%, resultado este esperado, comparando com as bulas dos fabricantes, visto que o D-Dímero é um teste sensível para tromboembolismo venoso, mais sua especificidade é baixa. Peetz *et al* (2009) obtiveram especificidades que variaram de 37,8% a 40,4%. A especificidade sorológica é definida pela porcentagem de resultados negativos pelo teste nos indivíduos não doentes, ou seja, a proporção dos verdadeiros negativos. A especificidade do teste pode ser influenciada por inúmeros fatores que levam a falsos positivos (Ávila, 2001).

Segundo Souza *et al* (2004), os quais realizaram um estudo analisando a sensibilidade e especificidade do teste laboratorial D-Dímero para exclusão de TVP e EP, pelo método de Elisa, a sensibilidade foi alta variando de 89% a 95%, e as especificidades foram baixas em geral, evidenciando o papel principal de determinação do D-Dímero em excluir o diagnóstico de TVP e EP.

Um teste 100% sensível não apresentaria falsos negativos e um teste 100% específico não apresentaria falsos positivos. Infelizmente, não há testes 100% sensíveis nem 100% específicos (Sobestiansky *et al*, 2009). Muitas vezes, na medida em que se aumenta a sensibilidade, pode-se perder a especificidade.

Devido à baixa especificidade, a dosagem do D-Dímero apresenta pouca ou nenhuma utilidade na distinção entre os pacientes com trombose daqueles pacientes sem trombose, e ainda se estes apresentarem idade superior a 60 anos ou hospitalização por um período maior que 3 dias ou, ainda, apresentarem elevados níveis de proteína-C reativa, entre outros fatores (Moresco e Silla, 2005).

A utilidade clínica do D-Dímero é limitada pela baixa especificidade de um resultado positivo, estando sujeito à interferência de situações como inflamação, trauma e cirurgia, medicamentos, em tumores malignos, nas infecções e septicemia, na doença hepática e leucocitose. Desta forma, estas situações podem contribuir para obtenção de resultados falso-positivos (Sobestiansky *et al*, 2009; Quinn, 1999).

A eficiência para o método 1 foi de 68% e para o método 2 foi de 69%. Resultados estes sem diferença significativa. Verificou-se que o teste é pouco eficiente para o diagnóstico de TVP. Isto é esperado, visto que a sensibilidade do teste é alta mais a especificidade é baixa, e há uma porcentagem considerável de resultados falsos positivos e falsos negativos, tornando ambos os testes pouco eficientes. A eficiência do teste sorológico refere-se à relação entre o somatório dos verdadeiros resultados positivos e verdadeiros resultados negativos com a população estudada. É claro que quanto mais próximo de 1 melhor será o teste estudado (Ávila, 2001).

Os valores preditivos positivos (VPP) das metodologias 1 e 2 foram de 69%, esta análise diz respeito a quantidade de indivíduos positivos que realmente estão doentes. O resultado obtido declara ser insuficiente para diagnosticar TVP. Visto que testes de alto valor preditivo positivo (entre 90% a 100%) são bons para fechar diagnóstico, pois quase todos os resultados positivos significam doença (Okamoto, 2008).

Os valores preditivos negativos (VPN) das metodologias 1 e 2 foram de 67%, ambos os resultados foram insatisfatórios, comparado com as bulas referentes aos kits, as quais indicam um VPN próximo de 99%. Verificou-se que resultado obtido foi inferior ao esperado, o que pode justificar-se devido aos pacientes quando avaliados estarem internados, e provavelmente sob o efeito de alguns medicamentos, como anticoagulantes profiláticos, as quais podem alterar o resultado do teste, para um falso negativo. A utilidade dos ensaios para D-Dímero é apropriado aos pacientes ambulatoriais com probabilidade pré-teste baixa, nos quais o VPN é de 99 a 100% (Rutherford, 2007).

Testes com alto VPN são muito úteis para excluir o diagnóstico, se o teste for negativo (Okamoto, 2008). Portanto, para que o teste tenha seus resultados corretos, para excluir o diagnóstico de TVP, sugere-se que o mesmo seja realizado antes de aplicar uma terapia medicamentosa, mesmo que seja profilática no indivíduo suspeito.

O VPN pode ser calculado pela proporção de indivíduos não doentes entre os resultados negativos do teste em estudo, portanto refere-se à probabilidade de não ocorrência de doença

quando o resultado do teste é negativo (Ávila, 2001). Devido a sua baixa especificidade a dosagem do D-dímero é um teste complementar, um teste de triagem e pode ser associado à avaliação clínica para selecionar que pacientes necessitarão de estudo com outros métodos complementares (Melo *et al*, 2006).

Mesmo a população estudada sendo de pacientes internados, observou-se que os resultados verdadeiros para ambos os testes foi alta, obtendo um valor mínimo de 6% de falsos negativos, como exposto na Figura 2.

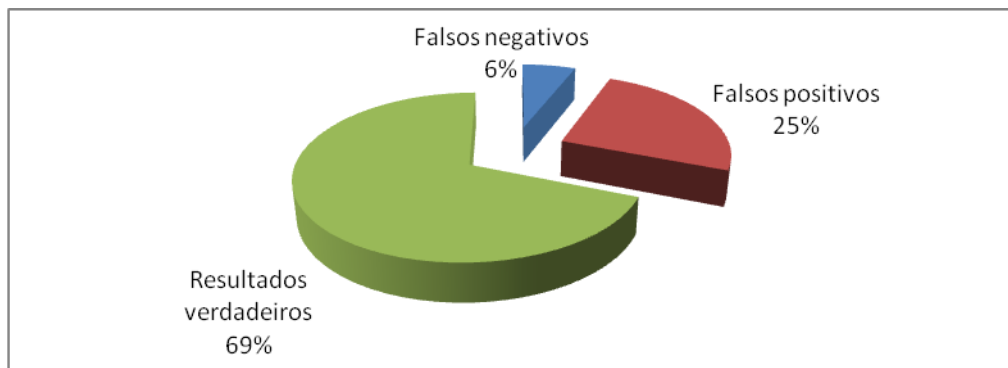


Figura 2: Resultados referentes aos falsos negativos, falsos positivos e resultados verdadeiros (VN+FN), observados em ambos os testes avaliados.

Analisou-se a prevalência da doença estudada (TVP) na população em estudo, e verificou-se que tanto na metodologia 1 quanto na metodologia 2, a prevalência foi de 62%. Diante deste dado, observa-se a quantidade de doentes em 100% de pacientes suspeitos.

A TVP é uma doença com alta prevalência e ocorre principalmente como complicação de outro processo patológico como neoplasias e infecções, pós-operatório de grandes cirurgias, traumas e imobilizações prolongadas dos membros inferiores (Melo *et al*, 2006). A prevalência pode ser definida como a porcentagem de indivíduos doentes em uma população. Consideramos como indivíduos doentes os verdadeiros positivos somados aos falsos negativos (Ávila, 2001).

Outro parâmetro avaliado foi a prevalência sorológica (PS), a qual estabelece a porcentagem de casos positivos pelo teste, em uma população, ou seja, os verdadeiros positivos somados aos falsos positivos (Ávila, 2001). Verificou-se que a prevalência sorológica nas duas metodologias avaliadas foi de 81%. Este dado se justifica devido à quantidade de pacientes que apresentaram resultados falsos positivos. Sendo o D-Dímero um teste de triagem, e usado para a exclusão do diagnóstico de tromboembolismo venoso, o ideal é obter resultados falsos positivos, para que se investigue a doença, do que resultados falsos negativos e excluir a doença sem realizar o tratamento adequado.

4 – Conclusão

Um teste laboratorial como o D-Dímero deve ser utilizado para exclusão do diagnóstico de tromboembolismo venoso em pacientes que não apresentem alta probabilidade clínica. Este teste não é específico para TVP, portanto, não deve ser usado como diagnóstico, e sim como complementar ao teste Eco Doppler, o qual é considerado padrão-ouro para confirmar o possível quadro de tromboembolismo no paciente.

Os níveis plasmáticos de D-Dímeros obtidos pelo método de imunoturbidimetria e quimiluminescência, são semelhantes, no entanto, os ensaios quimioluminescentes atualmente se sobressaem no mercado farmacêutico devido aos baixos níveis de interferentes, visto que esse mede a luz emitida pelos compostos quimioluminescentes. Na imunoturbidimetria mede-se a turbidez da amostra, a qual pode resultar em análises falsas quando uma amostra apresenta-se hemolisada ou lipêmica.

5 – Referências Bibliográficas

AUN, R.; LEÃO, P. P. Fundamentos da Cirurgia vascular. Angiologia. 2. ed. São Paulo: Leitura medica, 2009.

ÁVILA, M. L. S. Diagnóstico Laboratorial das principais Doenças infecciosas e Auto-Imunes. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

BRITO, J. C.; DUQUE, A.; MERLO, I.; MURILO, R.; FILHO, L. F. V. Cirurgia Vascular: Cirurgia endovascular Angiologia. 2. ed. v.2. Rio de Janeiro: Revinter, 2008.

BULA D-DIMER Innovance® Disponível em:
<<http://www.healthcare.siemens.com/hemostasis/have-you-powered-up-your-lab-with-innovance>> acesso em: 15 de outubro de 2013.

BULA D-DIMER Immulite2000® Disponível em:
<http://www.medical.siemens.com/siemens/en_GLOBAL/gg_diag_FBAs/files/package_inserts/immulite_2500/Other_Analytes_n/pil5kdd-7_int_siemens.pdf>. Acesso em: 15 de outubro de 2013.

FORTES, B. V.; ROLLO, A. H.; FORTES, T. A. J.; SOBREIRA, L. M; SANTOS, F. C; GIANNINI, M.; MAFFEI, A. H. F. Avaliação do modelo de predição clínica de Wells et al. no diagnóstico da trombose venosa profunda dos membros inferiores. J. Vasc. Bras. Vitória, v. 6, n. 1, 2007.

GIL, E. S. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. 3. Ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

MAFFEI, A. H. F.; LASTÓRIA, S.; YOSHIDA, B. W.; ROLLO, H. A. Trombose venosa profunda dos membros inferiores: incidência, patologia, fisiopatologia e diagnóstico. Doenças vasculares periféricas. 3. ed. São Paulo: Medsi, 2002.

MARCHI, C.; SCHLUP, I. B.; LIMA, A. C.; SCHLUP, H. A. Avaliação da profilaxia da trombose venosa profunda em um Hospital Geral. Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. J. Vasc. Br. Blumenau, v.4. n.2. p.171-5. 2005.

MELO, R. E. V. A.; SILVA, C. O.; SILVA, L. O.; MELO, M. M. V. A.; LINS, E. M. Trombose Venosa Profunda. International journal of dentistry. Recife, v. 1, n. 2, p.73-79, 2006.

MOREIRA, R. R.; GADELHA, T.; Diagnóstico da Trombose Venosa Profunda. Excellence Programa de educação continuada. Bayer. AC Farmacêutica® LTDA. São Paulo: 2012.

MORESCO, N. R. Associação entre os níveis de D-dímero, produtos de degração da fibrina/fibrinogênio (PDF) e troponina cardíaca T na investigação dos distúrbios tromboembólicos. Tese de Doutorado. Programa de pós-graduação em medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul: 2005.

MORESCO, R. N.; SILLA, L. M. R.; Aplicação do D-dímero na investigação de distúrbios tromboembólicos. RBAC. Porto Alegre, v. 37 n.1. p.19-21, 2005.

OKAMOTO, V. N. Como avaliar estudos sobre testes diagnósticos? Hospital AC Camargo – Unidade de Terapia Intensiva. Rev. Pneumologia Paulista. São Paulo, v. 21, n.2, 2008.

PEETZ, D.; MOERLOOSE, P.; PALARETI, G.; AGUILAR, C.; LEGNANI, C.; REBER, G. Avaliação Multicêntrica de um Novo Ensaio Quantitativo de Dímero D Altamente Sensível para Exclusão de Tromboembolismo Venoso. Divisão de Angiologia e Hemostasia, Hospital Universitário de Genebra e Faculdade de Medicina, Genebra, Suíça. NewsLab. ed. 95. Thromb Haemost: 2009.

QUINN, D. D-dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Nova Iorque, n. 159, p. 1445-1449, 1999.

RUTHERFORD, B. R. MD. Cirurgia vascular. 6. ed. v.2. Rio de Janeiro: Di Livros, 2007.

SOBESTIANSKY, J.; CENTENARO, F.; MORES, J. T.; MARQUES, P. P. F. M. B.; BARCELLOS, N. S. E. D. Uso de perfis sorológicos e bacteriológicos em suinocultura. Acta Scientiae Veterinarias. Goiânia, 37 Supl. 1, p.117 –128, 2009.

SOUZA, R.; JARDIM, C.; JUNIOR, A. E. J. D-dímero para exclusão de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar. Rev. Assoc. Med. Bras. n. 50. v. 3. p. 229-51: 2004.