



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

TIAGO MARQUES PIMENTA

***A TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA E OS
MARCADORES BIOLÓGICOS NA AVALIAÇÃO DA
SÍNDROME AÓRTICA AGUDA***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMAGIOLOGIA MÉDICA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROF. DR. PAULO DONATO

DR. BRUNO MIGUEL GRAÇA

MARÇO 2014

A Tomografia Computorizada e os Marcadores Biológicos na Avaliação da Síndrome Aórtica Aguda

Tiago Marques Pimenta¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de correio electrónico: tiago.pmt@gmail.com

Março 2014

A Tomografia Computorizada e os Marcadores Biológicos na Avaliação da Síndrome Aórtica Aguda

Tiago Marques Pimenta¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Resumo

A Síndrome Aórtica Aguda (SAA) é incomum, grave e requer um diagnóstico e tratamento precoces em virtude de se associar a elevadas taxas de mortalidade. No seu algoritmo diagnóstico estão habitualmente incluídos uma avaliação laboratorial sumária e exames imagiológicos, sendo o método de imagem mais comumente utilizado na sua abordagem inicial a tomografia computadorizada (TC), a qual permitirá excluir o diagnóstico em muitos dos casos em que é colocada essa suspeita. Por outro lado, são também usados biomarcadores como os D-dímeros, leucócitos, proteína C reactiva (PCR), creatina cinase (CK) e troponina I como indicadores de probabilidade no diagnóstico.

Neste trabalho seleccionou-se uma amostra de doentes submetidos a angiografia torácica e/ou abdominal por TC multidetectores com suspeita de SAA ou com esse diagnóstico confirmado, num período de três anos (2010-2012), com posterior recolha dos dados relativos ao doseamento sérico dos biomarcadores referidos acima. Realizou-se uma avaliação demográfica e da prevalência da SAA, verificou-se a relação entre a suspeita e a confirmação do diagnóstico através da TC e compararam-se os doseamentos séricos médios entre os doentes com e sem SAA.

Verificou-se uma baixa prevalência da SAA no conjunto de TC realizadas (aproximadamente 1,09%), num total de 33 casos; o diagnóstico foi confirmado apenas em cerca de um quarto dos casos em que existia uma suspeita inicial. O doseamento dos

biomarcadores PCR, CK e troponina I não mostrou propriedades diagnósticas favoráveis. Quanto aos leucócitos, apesar de terem sido encontradas médias com diferença significativa entre grupos, não parecem ter utilidade como ferramenta diagnóstica na SAA. Os D-dímeros apresentaram um valor preditivo negativo de 92% para o valor de corte de 1,57 µg/mL, mostrando assim ser o biomarcador com maior utilidade na SAA, pois a sua exclusão será muito provável para valores inferiores aos referidos. Para este valor de corte, a acuidade diagnóstica foi de 88%, embora a utilidade como ferramenta de exclusão se considere superior à sua utilidade como forma de confirmar o diagnóstico.

Concluiu-se com este trabalho que a TC é um método imagiológico útil no esclarecimento da suspeita de SAA, permitindo excluir esse diagnóstico na sua maioria. Consideramos que o doseamento sérico dos D-dímeros deverá fazer parte de uma abordagem diagnóstica integrada com a realização de exame imagiológico, pois poderá contribuir para excluir ou elevar a suspeita de SAA, seleccionando de uma forma mais eficiente os doentes que devem ser melhor estudados por TC.

Palavras-Chave: síndrome aórtica aguda; diagnóstico; aorta; disseção; hematoma intramural; úlcera aterosclerótica penetrante; tomografia computadorizada; biomarcadores; D-dímeros.

Abstract

Acute Aortic Syndrome (AAS) is uncommon, serious and requires early diagnosis and treatment due to its high mortality rates. Its diagnostic algorithm typically includes a basic laboratory evaluation and imaging modalities. The most commonly used imaging modality in the initial management of this syndrome is the computed tomography (CT), which will

exclude the diagnosis in many suspected cases. On the other hand, biomarkers as D-dimers, leukocytes, C-reactive protein (CRP), creatine kinase (CK) and troponin I are also used as indicators of diagnostic probability.

In our study, we selected a sample of patients undergoing thoracic and/or abdominal multidetector CT angiography with suspected AAS or with this diagnosis confirmed, during a three-year period (2010-2012), with subsequent collection of data on the serum assay for the referred biomarkers. We conducted a brief demographic evaluation and studied the prevalence of AAS, verified the relationship between suspicion and confirmation of diagnosis by CT and compared the values of serum assays between patients with and without AAS in our sample.

There was a low prevalence of AAS diagnosed by CT (approximately 1,09%); there were 33 cases of AAS and the diagnosis was confirmed in only about a quarter of the suspected cases. PCR, CK and troponin I didn't show satisfactory diagnostic properties. As for leukocytes, although significant mean difference between groups was found, they don't seem to have utility as a diagnostic tool for AAS. D-dimers showed a negative predictive value of 92% at a cutoff of 1,57 $\mu\text{g/mL}$, thus proving to be the most useful biomarker in AAS, once its exclusion is very likely below those values. At this cutoff, the diagnostic accuracy was 88%, although its usefulness for exclusion of AAS is considered to exceed its usefulness as a way to confirm the diagnosis.

We concluded that CT is a useful imaging method in clarifying the suspicion of AAS, allowing its exclusion in the majority of cases. We consider that determination of serum D-dimers should be part of an integrated diagnostic approach with the imaging examination, once it may help exclude or raise the suspicion of AAS, selecting in a more efficient manner those who should be better studied by CT.

Keywords: acute aortic syndrome; diagnosis; aorta; dissection; intramural hematoma; penetrating atherosclerotic ulcer; computed tomography; biomarkers; D-dimers.

Introdução

O termo Síndrome Aórtica Aguda (SAA) refere-se a um conjunto de condições médicas de emergência relacionadas entre si. Incluem-se neste grupo a dissecção aórtica clássica, o hematoma intramural (HIM) e a úlcera aterosclerótica penetrante (UAP)¹⁻³ (Fig. 1). Outros autores consideram ainda quadros como a dissecção incompleta ou a aorta traumática, condições não consideradas na realização deste trabalho.

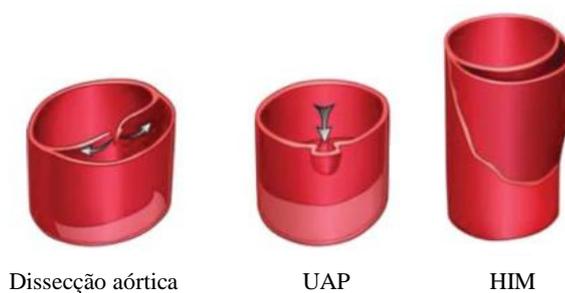


Figura 1. Variantes da síndrome aórtica aguda (Adaptado ⁴).

Em termos fisiopatológicos, o aspecto comum é a disrupção da camada média da parede aórtica, com destruição da sua integridade estrutural. A disrupção da íntima define a dissecção aórtica, embora esteja presente em 90% dos casos de SAA⁴. Esta lesão permite a passagem de sangue para a média, dando origem a um falso lúmen da aorta. O HIM caracteriza-se por uma ruptura contida dos *vasa vasorum* na camada média, enquanto a UAP corresponde à ulceração de placas ateroscleróticas na parede aórtica com passagem de sangue para a média, sem ruptura. Tanto o HIM como a UAP se associam a um elevado risco de dissecção.⁴

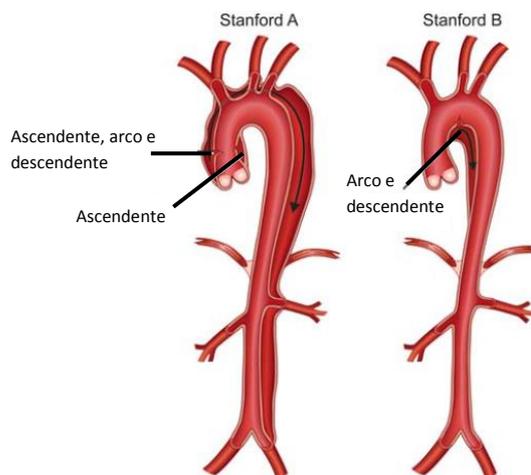


Figura 2. Classificação de Stanford para a dissecção aguda da aorta (Adaptado⁴)

A SAA mais comumente diagnosticada é a dissecção aórtica⁴, para a qual existem classificações baseadas na sua origem e extensão e que são comumente adaptadas às outras variantes. A mais utilizada na prática clínica, pelas suas implicações terapêuticas, é a de Stanford, que as divide em tipo A e B, conforme envolva ou não a aorta ascendente² (Fig. 2). De acordo com o International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD), o tipo A é mais comum.⁵

Relativamente à epidemiologia, a SAA é mais comum entre os 55 e os 65 anos, predominantemente no sexo masculino, com um rácio de cerca de 2:1 para o sexo feminino, estando a incidência estimada em cerca de 2 a 3,5/100.000 por ano.³⁻⁴ Todos estes dados têm por base estudos sobretudo direccionados à dissecção aórtica. Em particular, Mészáros et al⁶ relataram uma incidência de 2,9/100.000 por ano para essa condição. Existem diversos factores de risco para a SAA, dos quais o mais significativo é a hipertensão arterial (presente em mais de 70% dos casos), bem como a aterosclerose. Antecedentes de aneurisma aórtico ou de cirurgia cardíaca, assim como doença valvular aórtica ou algumas doenças genéticas, como a síndrome de Marfan, também se associam a risco aumentado.^{2,4,5}

A clínica é semelhante entre as variantes de SAA, no entanto pode existir variabilidade considerável nos sintomas em função da localização da lesão. A apresentação mais comum é a toracalgia (pré-cordial ou posterior), habitualmente de início abrupto e de intensidade elevada, embora 5 a 15% dos casos possam ser silenciosos.^{3,4} Ao exame objectivo, a apresentação é também variável com a localização. Podem encontrar-se alterações como défices neurológicos focais, insuficiência valvular aórtica, défice de pulsos, diferencial de pressão (> 20mmHg) entre os membros superiores, isquémia miocárdica ou insuficiência renal.² A presença de grande parte destas alterações deve-se ao envolvimento na lesão dos diversos ramos aórticos arteriais e consequente hipoperfusão de órgãos e membros. A falha no reconhecimento e tratamento rápido poderá resultar em lesão aórtica progressiva e conduzir a complicações graves e frequentemente mortais, como a rotura aórtica, o acidente vascular cerebral ou a isquémia miocárdica. As taxas de mortalidade e morbidade são altas desde as primeiras horas, sobretudo sem tratamento precoce e adequado.⁵

A investigação diagnóstica baseia-se na realização de uma avaliação laboratorial básica, radiografia torácica e electrocardiograma. Perante uma suspeita importante, deve igualmente ser realizada avaliação imagiológica, sendo a angiografia por tomografia computadorizada (TC) o método inicial mais utilizado actualmente, embora outros possam ser utilizados (ecocardiografia transesofágica e ressonância magnética, por exemplo).^{7,8} Vários trabalhos estudaram o doseamento de marcadores de lesão vascular no diagnóstico e/ou exclusão de SAA; no entanto, na prática actual apenas os D-dímeros poderão ter alguma aplicação, nomeadamente na sua exclusão.^{9,10}

O tratamento pode ser conservador ou cirúrgico. De uma forma geral, o envolvimento da aorta ascendente leva à abordagem cirúrgica.^{2,4,5}

Neste trabalho consideraram-se duas hipóteses: - num número considerável de doentes com suspeita clínica de SAA a TC exclui esse diagnóstico; - por outro lado, e como referido acima, a estratégia diagnóstica da SAA poderá incluir marcadores biológicos de lesão vascular. A realização deste estudo tem assim como objectivos determinar a prevalência de SAA diagnosticada por TC e a proporção das variantes de SAA no total de casos, bem como avaliar a relação entre esta entidade e alguns destes biomarcadores (nomeadamente D-dímeros, leucócitos, proteína C reactiva, creatina cinase e troponina I) e sua eventual aplicação como ferramenta diagnóstica.

Materiais e Métodos

O trabalho descrito neste documento teve por base o estudo retrospectivo de um conjunto de doentes seleccionados a partir da base de dados de exames imagiológicos do Serviço de Imagem Médica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Estabelecendo-se o período temporal entre 1 de Janeiro de 2010 e 31 de Dezembro de 2012, foram incluídos os doentes com mais de 18 anos e suspeita clínica de síndrome aórtica aguda (SAA) que realizaram angiografia torácica e/ou abdominal por tomografia computadorizada (TC), assim como aqueles sem suspeita de SAA, mas com confirmação deste diagnóstico em angiografia torácica e/ou abdominal por TC realizada por outro motivo. Os exames de tomografia computadorizada foram realizados no contexto de urgência, pelo médico radiologista adstrito ao mesmo. As imagens foram obtidas em equipamentos de 4 detectores, em apneia inspiratória ou em respiração livre, caso o paciente apresentasse dispneia. Foi efectuada injeção intravenosa de meio de contraste (80-100 mL de material de contraste iodado, com uma concentração de 350-400 mg/mL, a uma taxa de 3,5-5 mL/s). O início da aquisição foi determinado utilizando um dispositivo de localização de bólus, para máxima opacificação da

aorta e/ou da artéria pulmonar ou outra, de acordo com a dúvida clínica. A aquisição helicoidal foi obtida com uma colimação de 1,25 mm e um pitch de 0,9-1,5. A corrente do tubo variou entre 100 e 700 mA e 100 e 140 kV. Na selecção dos doentes, não foi aplicado nenhum filtro específico de pesquisa automática – o autor avaliou individualmente cada um dos relatórios das angiografias por TC com estas características realizadas por aquele serviço no período referido. Após esta selecção, baseada nos critérios mencionados, procedeu-se à recolha da informação relativa a doseamentos séricos de D-dímeros, leucócitos, proteína C reactiva, creatina cinase e troponina I, quando disponíveis, realizados nesses doentes no mesmo período temporal da TC, de acordo com os métodos e normas do CHUC.

Terminado o período de recolha de dados, fez-se uma análise descritiva da prevalência de SAA diagnosticada por TC e sua relação com a suspeita clínica, assim como uma avaliação demográfica da amostra, comparando-se os dados entre os doentes com e sem SAA. Associadamente realizou-se um estudo estatístico da performance diagnóstica dos diferentes marcadores biológicos referidos, comparando os valores séricos entre o grupo de doentes com SAA e aqueles sem SAA (servindo aqui como grupo de controlo). A análise estatística foi processada pelo software MedCalc® versão 6.12 (Mariakerke, Belgium). As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média \pm desvio padrão, com um intervalo de confiança de 95%. Foi usado o teste qui-quadrado para comparar a diferença de médias entre estas variáveis, adoptando um nível de significância estatística P de 0,05. Quando adequado, utilizaram-se ainda como medidas de performance diagnóstica a sensibilidade, especificidade, valores preditivos e *likelihood ratios* para determinado valor de corte e foi construída uma curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), com cálculo da respectiva área sob a curva (*área under curve* – AUC).

Resultados

Após análise da base de dados referida, foi seleccionada uma amostra de 102 doentes que cumpriam os critérios de inclusão para este estudo retrospectivo, de um total de 3022 casos avaliados. Nesta amostra, 73% dos doentes (n=74) são do sexo masculino e a média de idades é de $67,3 \pm 13,6$ anos, tendo o doente mais novo 27 anos e o mais velho 93 anos (Fig. 3 e 4). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à idade ($P=0,378$) e ao género ($P=0,357$), comparando os doentes com e sem SAA. Entre os doentes com SAA, 22 (67%) são do sexo masculino e a média de idades é de $69 \pm 13,6$ anos, tendo o doente mais novo 39 anos e o mais velho 86.

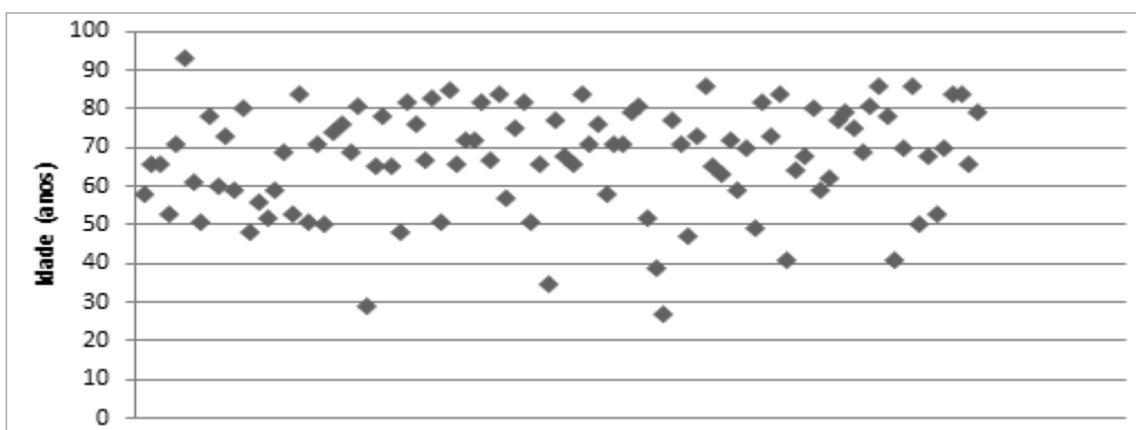


Figura 3. Gráfico de dispersão da idade dos doentes na amostra.

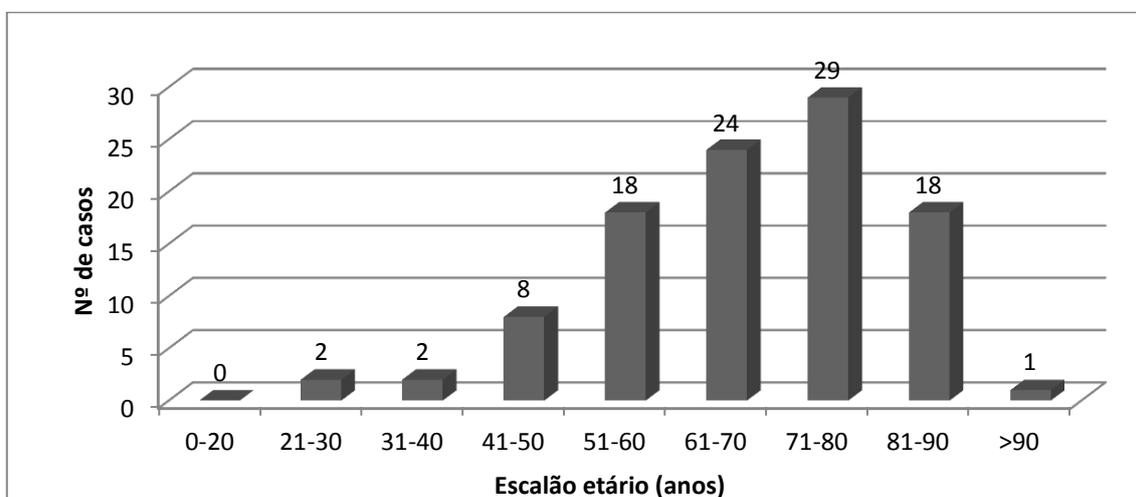


Figura 4. Distribuição da idade dos doentes na amostra por escalão etário.

O diagnóstico de síndrome aórtica aguda (SAA) foi confirmado por TC em 33 doentes (aproximadamente 1/3 da amostra), estando ausente nos restantes 69. Considerando o total de casos avaliados para a selecção da amostra (3022), este valor representa uma prevalência de SAA de aproximadamente 1,09% no global de angiografias torácicas e/ou abdominais por TC realizadas. Havia suspeita clínica prévia de SAA em 91 dos 102 doentes da amostra (cerca de 89,2%). Considerando o grupo com SAA, esta suspeita existia em apenas 22 doentes (2/3 do grupo e cerca de 24,2% do total de suspeitas clínicas), tendo sido um achado imagiológico nos restantes 11, que realizaram a TC por outro motivo (como, por exemplo, suspeita clínica de tromboembolia pulmonar). Por outro lado, no grupo sem SAA, em todos os doentes havia suspeita inicial desse mesmo diagnóstico (cumprindo os critérios de inclusão para este estudo) (Tabela 1). Nos casos com diagnóstico de SAA confirmado, 16 (49%) correspondem a uma dissecção aórtica do tipo A de Stanford, 10 (30%) a uma dissecção aórtica do tipo B de Stanford, 6 (18%) a um hematoma intramural e apenas 1 (3%) caso corresponde a uma úlcera aterosclerótica penetrante.

Tabela 1. Descrição geral da amostra (suspeita clínica vs. diagnóstico confirmado)

		Diagnóstico de SAA na TC		
		Sim, n	Não, n	
Suspeita clínica de SAA	Sim, n	22	69	91
	Não, n	11	(N.A.)	11
		33	69	102

[N.A. - não aplicável, de acordo com os critérios de inclusão no estudo; SAA – síndrome aórtica aguda; TC – tomografia computadorizada]

Relativamente aos biomarcadores, foram calculadas e comparadas as médias dos doseamentos séricos dos parâmetros referidos nos doentes com e sem SAA. Nesta análise, verificou-se que os valores de proteína C reactiva (PCR), creatina cinase (CK) e troponina I não apresentavam diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

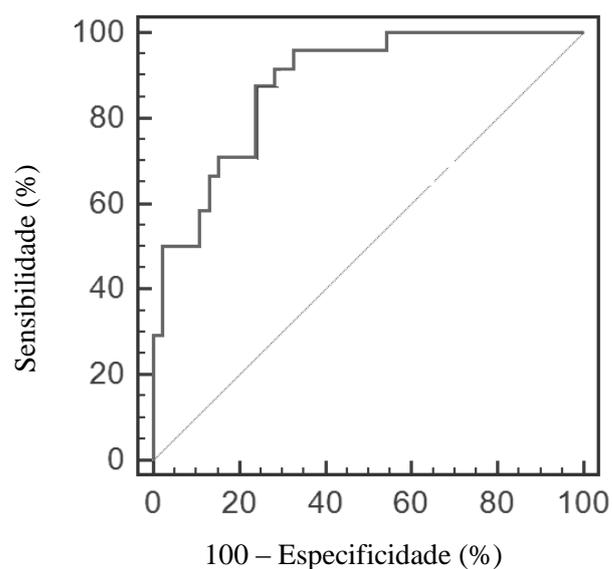
Contrariamente, os valores de leucócitos e D-dímeros mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (Tabela 2). Os doseamentos foram realizados de acordo com as normas do CHUC, considerando-se como valores de referência os seguintes: D-dímeros – 0 a 0,6 $\mu\text{g/mL}$; leucócitos – 4 a $10 \times 10^9/\text{L}$; PCR – 0 a 0,5 mg/dL ; CK - $<171 \text{ U/L}$; troponina I – 0 a 0,2 ng/mL .

Sendo o doseamento sérico dos D-dímeros o parâmetro laboratorial com diferenças mais significativas entre grupos, foi realizada uma análise mais diferenciada da sua performance diagnóstica na SAA. Verificou-se que este parâmetro não foi doseado em 31 (cerca de 30%) dos doentes que compõem a amostra; destes, 8 fazem parte do grupo de doentes com SAA e, entre estes, apenas 1 não tinha suspeita inicial de SAA. Apenas um doente com SAA tinha D-dímeros negativos (considerado os valores de referência do CHUC, com valor de corte de 0,6 $\mu\text{g/mL}$). O valor médio do doseamento no grupo com SAA foi de $20,44 \pm 28,06 \mu\text{g/mL}$, com mínimo de 0,43 $\mu\text{g/mL}$ e máximo $>150 \mu\text{g/mL}$. No grupo de controlo, a média foi de $1,85 \pm 3,86 \mu\text{g/mL}$, com mínimo de 0,01 $\mu\text{g/mL}$ e máximo de 24,52 $\mu\text{g/mL}$. Obteve-se ainda a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) da relação entre o valor do doseamento de D-dímeros e o diagnóstico de SAA (Fig. 3), considerando todos os casos da amostra, cuja área sob a curva foi de 0,88 (95% IC, 0,78-0,95; $P < 0,0001$). O valor de corte de 1,57 $\mu\text{g/mL}$ foi o que melhor se correlacionou com o diagnóstico, com uma sensibilidade de 87,5%, especificidade de 76,1%, valor preditivo positivo de 66% e valor preditivo negativo de 92%, com uma acuidade diagnóstica global muito favorável, de 88%. Para este mesmo valor de corte, o *likelihood ratio* positivo foi de aproximadamente 3,661 e o negativo de aproximadamente 0,164. Apenas 3 doentes do grupo com SAA apresentaram valores de D-dímeros inferiores a 1,57 $\mu\text{g/mL}$.

Tabela 2. Comparação dos valores séricos dos biomarcadores nos doentes com e sem SAA

Parâmetro Laboratorial	Doentes com SAA	Grupo de controlo (doentes sem SAA)	Valor de <i>P</i>
D-Dímeros (µg/ml)	20,44 ± 28,06	1,85 ± 3,86	<0,001
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	9,78 ± 3,84	12,30 ± 5,59	0,025
PCR (mg/dL)	2,74 ± 4,62	3,38 ± 6,20	0,581
CK (U/L)	257,03 ± 532,38	233,90 ± 462,02	0,835
Troponina I (ng/mL)	0,10 ± 0,18	2,37 ± 12,23	0,153

[SAA – síndrome aórtica aguda; PCR – proteína C reactiva; CK – creatina cinase. Valores médios ± desvio padrão com intervalo de confiança a 95%]

**Figura 5.** Curva ROC da relação entre o valor do doseamento de D-dímeros e o diagnóstico de SAA.

Discussão

A síndrome aórtica aguda, apesar de pouco frequente, foi e continua a ser uma patologia cardiovascular emergente e fatal.^{7,9} Assim, e aliada a uma suspeita clínica elevada, é premente a necessidade de se dispor de métodos diagnósticos eficazes que permitam o seu estabelecimento rápido e um início precoce da terapêutica adequada, já que as consequências poderão ser desastrosas. A escolha dos métodos adequados, imagiológicos ou laboratoriais, e a sua correcta aplicação são assim essenciais para a sobrevivência do doente. Contudo, e apesar dos avanços das diferentes técnicas imagiológicas e da sua maior disponibilidade, a falha no diagnóstico pode ainda ocorrer em menos de metade dos casos de dissecção aguda da aorta^{7,11,12}, o tipo de SAA mais comum. São incluídas no diagnóstico diferencial condições como o enfarte agudo do miocárdio, tromboembolia pulmonar, pneumotórax, pneumonia, pericardite e dor músculo-esquelética, entre outras. Alguns casos podem mesmo ser diagnosticados em exames imagiológicos realizados por outra indicação. Assim, esta é uma condição ainda desafiante e a ausência de suspeita, associada a uma apresentação clínica relativamente heterogénea, contribuem para a falha no diagnóstico.⁷

Num cenário de provável SAA, o objectivo primário de um exame imagiológico é permitir confirmar a suspeita, bem como localizar e classificar a lesão e avaliar a sua extensão e a eventual presença de indicadores de emergência.⁴ Como já referido neste trabalho, aquele mais utilizado na avaliação inicial de uma possível SAA é a angiografia por TC, que tem como vantagens o elevado detalhe anatómico e resolução espacial, disponibilidade, possibilidade de processamento da imagem, rapidez de aquisição e sensibilidade relatada de 93-98 a 100% e especificidade de 95 a 100%.^{8,13-16} Asouhidou e Asteri⁷ verificaram retrospectivamente que a TC confirmou o diagnóstico de dissecção aórtica sempre que foi realizada como abordagem inicial. As principais desvantagens são a exposição do doente a

radiação ionizante e ao contraste intravenoso, a necessidade de transporte do doente até ao aparelho e de este estar hemodinamicamente estável, bem como a possibilidade de falsos positivos motivados pelo movimento cardíaco e valvular normal, artefactos que actualmente podem ser minimizados pela utilização da tecnologia ECG *gating*.¹⁷ No entanto, em cerca de 2/3 dos casos, e de acordo com o International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD), a abordagem é múltipla no que toca aos exames imagiológicos.^{7,8}

Neste trabalho foi avaliado o papel da TC no diagnóstico da SAA, relacionando a sua realização com a presença de suspeita clínica. Em primeiro lugar, os resultados relatados demonstram que esta é uma condição pouco prevalente, representando uma pequena minoria do total de angiografias torácicas e/ou abdominais por TC realizadas no período temporal considerado. Estava presente em cerca de um quarto das suspeitas, embora não possa ser feita uma extrapolação de incidência para a população em geral face às limitações impostas pelos critérios de selecção da amostra. Apesar dessa limitação, verificaram-se dados demográficos (nomeadamente género e idade) no grupo com SAA concordantes com outros estudos. Considerando as diferentes variantes de SAA, os resultados demonstraram proporções coincidentes com outros trabalhos consultados^{4,18}, tendo a dissecção aórtica aguda do tipo A de Stanford sido aquela mais comumente diagnosticada, seguida do tipo B de Stanford e do hematoma intramural. No período temporal considerado, registou-se apenas um caso de úlcera aterosclerótica penetrante diagnosticado por TC. Deve, no entanto, ser tido em conta que esta última condição pode ser de difícil diagnóstico, mesmo com recurso à TC, sobretudo se localizada na aorta ascendente e na ausência de suspeita clínica¹⁸, face às suas pequenas dimensões.

A análise dos dados relativos à realização de TC revela ainda outros aspectos importantes no âmbito do diagnóstico da SAA: - verifica-se, efectivamente, um elevado índice de suspeita clínica em contexto de urgência, comprovado pelo facto de a grande

maioria das TC motivadas por essa suspeita não confirmarem a SAA, o que indica que existirá um correcto estabelecimento de prioridades no sentido de excluir os diagnósticos mais graves e que requerem intervenção mais agressiva e precoce face a um quadro clínico sugestivo; - no entanto, existem ainda dificuldades no reconhecimento clínico desta condição, demonstradas pelo facto de um terço dos casos com SAA na amostra deste estudo terem realizado a TC por outro motivo e esta ter revelado o diagnóstico sem existir suspeita inicial do mesmo.

Não obstante o valor demonstrado pela imagiologia no diagnóstico de SAA, tornar-se-ia extremamente útil a existência de um teste diagnóstico simples e rápido que permitisse de forma confiável e reproduzível confirmar e/ou excluir esta condição, nomeadamente na forma de um doseamento sérico. Nesse âmbito, muitos estudos têm sido conduzidos no sentido de avaliar o possível papel de alguns marcadores de lesão vascular na SAA. Entre esses marcadores encontram-se D-dímeros, leucócitos, proteína C reactiva (PCR), creatina cinase (CK) e troponina I.

O presente estudo não revelou propriedades diagnósticas favoráveis para a PCR, CK e troponina I, já que não se verificou diferença estatisticamente significativa para o grupo de controlo, pelo que não se preconiza a sua utilização para confirmar ou excluir a SAA.

A creatina cinase, que inclui as isoenzimas M (músculo) e B (cérebro), foi estudada como biomarcador para dissecção aórtica por Suzuki et al¹⁹, que demonstraram elevações marcadas da isoenzima BB após um episódio agudo, com picos aproximadamente 6 horas após o início. No presente estudo demonstraram-se igualmente valores médios elevados nos doentes com SAA; no entanto, a sua aplicação clínica apresenta limitações importantes face ao tempo de espera até essa elevação ocorrer. A troponina I, por sua vez, poderá permanecer elevada nas primeiras 24 horas após uma dissecção aguda da aorta²⁰, mas mostrou-se elevada

apenas em 1 de 12 doentes em que foi doseada no estudo conduzido por Asouhidou e Asteri.⁷ Além disso, valores muito elevados podem ser uma variável de confusão no diagnóstico, levando ao diagnóstico errado de enfarte agudo do miocárdio e prolongando o tempo até ao diagnóstico de SAA.²¹ Neste trabalho, a média dos valores de troponina I no grupo com SAA encontra-se dentro do limite da normalidade definido, sendo mesmo superior no grupo de controlo.

A inflamação parece desempenhar um importante papel na SAA e, nesse sentido, a PCR, uma proteína de fase aguda da inflamação, foi já estudada em doentes com dissecção aórtica aguda, tendo-se associado valores elevados a um mau prognóstico.^{22,23} Neste trabalho demonstraram-se valores médios elevados no grupo com SAA, embora se tenha verificado uma média superior no grupo de controlo. Quanto ao seu papel na confirmação e/ou exclusão de SAA, os dados são limitados, muito provavelmente face à sua associação com patologia inflamatória de uma forma global.

Relativamente aos leucócitos, Ohlmann et al²⁴ demonstraram no seu estudo que estes eram significativamente mais elevados nos doentes com dissecção aórtica aguda do que nos controlos. No presente trabalho, verificou-se a existência de uma diferença estatisticamente significativa no doseamento deste parâmetro entre os doentes com SAA e o grupo de controlo, o que vai de encontro a estes resultados; no entanto, as médias dos dois grupos encontram-se relativamente próximas e, para o grupo com SAA, esta encontra-se dentro dos limites da normalidade adoptados. Por outro lado, no grupo de controlo, a média é mais elevada que o nível superior da normalidade considerado. Assim, e tal como para a PCR, depreende-se que a contagem de leucócitos se torna relativamente inespecífica na presença de inflamação, pelo que não se considera neste estudo como um bom biomarcador para o diagnóstico de SAA.

No que toca aos D-dímeros, produtos de degradação da fibrina comumente associados a coagulopatias e a tromboembolia pulmonar, estes têm vindo a ser implicados na SAA, sendo já sugerida a possibilidade de poderem ser usados como método para excluir este diagnóstico na prática clínica corrente, nomeadamente para valores inferiores a $0,5 \mu\text{g/mL}$.^{9,10} Apesar disso, e mesmo perante a suspeita de SAA, verificou-se neste trabalho que este doseamento não é solicitado sempre que aquela se coloca. A comparação dos valores de doseamento entre os doentes com e sem SAA demonstrou diferenças estatisticamente significativas, com um valor de $P < 0,001$. De acordo com o limite superior da normalidade utilizado no CHUC apenas um doente apresentava D-dímeros negativos, sugerindo que o seu doseamento poderá assim, de facto, ser útil como uma ferramenta para auxiliar a exclusão deste diagnóstico à apresentação. Uma análise mais aprofundada destes dados reforçou essa hipótese e demonstrou que este parâmetro poderá igualmente ser útil como forma de confirmar o diagnóstico, pois considerando um valor de corte de $1,57 \mu\text{g/mL}$ o doseamento sérico de D-dímeros demonstrou uma acuidade diagnóstica global de 88%. No entanto, como se verificou, para aquele valor de D-dímeros, o valor preditivo positivo foi de 66%, o *likelihood ratio* positivo foi de 3,661 e o negativo de aproximadamente 0,164, pelo que a sua utilidade será superior na exclusão do diagnóstico, relativamente à sua confirmação. O valor médio para o doseamento dos D-dímeros nos doentes com SAA foi elevado, superior a $20 \mu\text{g/mL}$. De acordo com outros trabalhos, esta elevação poderá reflectir uma intensa actividade fibrinolítica na doença em causa, como forma de prevenção da trombose do falso lúmen (no caso de uma dissecação), ou fazer parte de uma resposta inflamatória global ao evento agudo.¹⁰ No entanto, valores elevados de D-dímeros são normalmente encontrados também em condições como a tromboembolia pulmonar, que deve ser igualmente excluída perante este cenário.^{10,25} Além disso, devemos também ter em conta alguns aspectos intrínsecos à própria SAA, como o facto de os valores de D-dímeros se encontrarem mais baixos nos casos de

hematoma intramural^{26,27} ou caso não exista patência do falso lúmen numa dissecação; mais ainda, poderão ser encontrados valores elevados na fase crónica de uma dissecação aórtica, cenário em que os mecanismos de coagulação estão activados em resposta ao trombo que se encontra no falso lúmen.⁹ A sua utilização na prática clínica poderá assim ser um método útil para avaliar de forma mais objectiva a probabilidade de SAA e uma ajuda na decisão de submeter ou não o doente a exames imagiológicos ou de referenciar a um centro mais diferenciado. A evidência existente suporta esta utilização como um método aplicável na estratificação do risco de um doente com suspeita de SAA, mas devem igualmente ser tidos em conta resultados como os descritos por Paparella et al²⁸, que demonstraram que nem sempre esta elevação se verifica em casos de dissecação aórtica. No presente trabalho, três doentes do grupo com SAA apresentavam um doseamento sérico de D-dímeros negativo relativamente ao valor de 1,57 µg/mL, sendo apenas um inferior ao limite da normalidade considerado no CHUC. Mais estudos serão necessários para avaliar a melhor forma de integrar estes dados na investigação diagnóstica.

A maior limitação deste trabalho prende-se com o tamanho e características da amostra. Em primeiro lugar, o número total de doentes é relativamente pequeno, particularmente no que ao grupo com SAA diz respeito. Além disso, o grupo de controlo não é o ideal para a comparação dos valores dos biomarcadores, uma vez que não é composto por indivíduos saudáveis, mas sim com outras patologias diagnosticadas pela TC que à apresentação criaram a suspeita de se tratar de uma SAA e que poderão criar um viés na análise. Eventuais casos que resultaram em morte do doente previamente à realização de estudo imagiológico não foram considerados, à luz dos critérios de inclusão definidos. Face à natureza retrospectiva do estudo, a falta de uma abordagem uniforme a todos os casos, em parte porque nem todos representam a presença de suspeita de SAA, contribui igualmente para diminuir a acuidade dos resultados. Neste sentido, verificou-se a ausência de doseamento

de alguns biomarcadores em determinados casos. Por último, deve considerar-se a eventual variabilidade inter e intra-observador na análise e interpretação dos relatórios dos exames imagiológicos para a selecção da amostra, sobretudo naqueles em que não existia referência a um diagnóstico específico ou quando este era duvidoso.

Conclusões

Com base nos dados deste estudo retrospectivo, a SAA é uma condição incomum no conjunto de doentes que realizam angiografias torácicas e/ou abdominais por TC. A dissecção aguda da aorta de tipo A de Stanford é a sua variante mais comum, sendo a úlcera aterosclerótica penetrante a menos diagnosticada. Demonstrou-se a existência de um elevado nível de suspeita clínica, embora não se verifique a existência de um algoritmo de diagnóstico integrado que utilize de forma estratégica os biomarcadores em combinação com os dados imagiológicos.

O estudo dos biomarcadores não demonstrou propriedades diagnósticas favoráveis para a proteína C reactiva, creatina cinase e troponina I. Por outro lado, leucócitos e D-dímeros mostraram diferença estatisticamente significativa entre doentes com e sem SAA. Face à sua inespecificidade, os leucócitos apresentam limitações para a sua aplicação como ferramenta diagnóstica da SAA. Os D-dímeros mostraram-se significativamente elevados na SAA relativamente ao grupo de controlo. O seu doseamento poderá ser uma ferramenta útil para a exclusão de SAA, pois é baixa a probabilidade de esta estar presente com valores inferiores a 1,57 µg/mL. Não se confirma de forma inequívoca a sua utilidade como critério para confirmar o diagnóstico com estes valores de corte, em parte também por não ser a única condição em que isto ocorre, embora eleve a suspeita da sua presença para valores acima

daquele referido. Na presença de valores séricos de D-dímeros inferiores a 0,6 µg/mL devem ser consideradas primordialmente outras hipóteses de diagnóstico.

Face a estes resultados, acreditamos que o doseamento sérico de D-dímeros deve fazer parte do algoritmo diagnóstico inicial perante uma suspeita de SAA, situação na qual a presença de valores elevados deve acelerar a realização de exame imagiológico, nomeadamente a TC, a qual já se realiza actualmente perante a suspeita.

Considera-se ainda que existe necessidade de reavaliação destes dados em ensaios de larga escala e com amostras mais adequadas antes de poderem ser incluídos na prática clínica.

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, aos meus orientadores ao longo deste trabalho, Dr. Bruno Graça e Prof. Dr. Paulo Donato, médicos radiologistas do serviço de Imagem Médica do CHUC e docentes da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pela disponibilidade, ajuda e contributo para a sua realização.

Ainda, por último, agradecer aos meus pais e à Ana, pela paciência e apoio demonstrados durante todo este processo.

(Tiago Marques Pimenta)

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Março de 2014

Referências Bibliográficas

1. Vilacosta I, San Román JA. Acute aortic syndrome. *Heart*. 2001; 85: 365-8.
2. Booher AM, Eagle KA, Bossone E. Acute aortic syndromes. *Herz*. 2011. 36: 480-487.
3. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation*. 2005; 112: 3802–3813.
4. Nienaber CA, Powell JT. Management of acute aortic syndromes. *European Heart Journal*. 2012; 33: 26-35.
5. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Journal of the American Medical Association*. 2000; 283: 897-903.
6. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, Schmidt J, Tornóci L, Nagy L, et al. Epidemiology and Clinicopathology of Aortic Dissection – A population-based longitudinal study over 27 years. *Chest*. 2000; 117: 1271-1278.
7. Asouhidou I; Asteri T. Acute aortic dissection: be aware of misdiagnosis. *BioMed Central Research Notes*. 2009; 2: 25.
8. Moore AG, Eagle KA, Bruckman D, Moon BS, Malouf JF, Fattori R, et al. Choice of computed tomography, transesophageal echocardiography, magnetic resonance imaging, and aortography in acute aortic dissection: International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *American Journal of Cardiology*. 2002; 89: 1235-1238.
9. Suzuki T, Distante A, Zizza A, Trimarchi S, Villani M, Uriarte JAS, et al. Diagnosis of Acute Aortic Dissection by D-Dimer: The International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) Experience. *Circulation*. 2009; 119: 2702-2707.

10. Eggebrecht H, Naber CK, Bruch C, Kroger K, von Birgelen C, Schmermund A, et al. Value of Plasma Fibrin D-Dimers for Detection of Acute Aortic Dissection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44: 804–809.
11. Spittel PC, Spittel JA Jr, Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clinic Proceedings*. 1993; 68: 642–651.
12. von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. Clinical Prediction of Acute Aortic Dissection. *Archives of Internal Medicine*. 2000; 160: 2977–2982.
13. Hayter RG, Rhea JT, Small A, Tafazoli FS, Novelline RA. Suspected Aortic Dissection and Other Aortic Disorders: Multi-Detector Row CT in 373 Cases in the Emergency Setting. *Radiology* 2006; 238: 841-852.
14. Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic Accuracy of Transesophageal Echocardiography, Helical Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging for Suspected Thoracic Aortic Dissection: Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2006; 166: 1350–1356.
15. Manghat NE, Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA. Multi-detector row computed tomography: imaging in acute aortic syndrome. *Clinical Radiology*. 2005; 60: 1256 – 1267.
16. Sommer T, Fehske W, Holzknecht N, Smekal AV, Keller E, Lutterbey G, et al. Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging. *Radiology*. 1996; 199: 347–352.
17. Fleischmann D, Mitchell RS, Miller DC. Acute Aortic Syndromes: New Insights from Electrocardiographically Gated Computed Tomography. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008; 20: 340–347.

18. Romero J, Shah A, Korniyenko A. A Blind Spot in the Eye of Imaging Technology: Penetrating Atheromatous Ulcer. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2013; 54: 322–325.
19. Suzuki T, Katoh H, Kurabayashi M, Yazaki Y, Nagai R. Biochemical diagnosis of aortic dissection by raised concentrations of creatine kinase BB-isozyme. *Lancet*. 1997; 350: 784–785.
20. Suzuki T, Distanto A, Zizza A, Trimarchi S, Villani M, Uriarte JAS, et al. Preliminary experience with the smooth muscle troponin-like protein, calponin, as a novel biomarker for diagnosing acute aortic dissection. *European Heart Journal*. 2008; 29: 1439–1445.
21. Rapezzi C, Longhi S, Graziosi M, Biagini E, Terzi F, Cooke RMT, et al. Risk Factors for Diagnostic Delay in Acute Aortic Dissection. *American Journal of Cardiology*. 2008; 102: 1399–1406.
22. Wen D, Du X, Dong JZ, Zhou XL, Ma CS. Value of D-dimer and C reactive protein in predicting inhospital death in acute aortic dissection. *Heart*. 2013; 99: 1192–1197.
23. Okina N, Ohuchida M, Takeuchi T, Fujiyama T, Satoh A, Sakamoto T, et al. Utility of measuring C-reactive protein for prediction of in-hospital events in patients with acute aortic dissection. *Heart Vessels*. 2013; 28: 330–335.
24. Ohlmann P, Faure A, Morel O, Petit H, Kabbaj H, Meyer N, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating D-Dimers in patients with acute aortic dissection. *Critical Care Medicine*. 2006; 34: 1358–1364.
25. Tick LW, Nijkeuter M, Kramer MH, Hovens MM, Buller HR, Leebeek FW, et al.; on behalf of the Christopher Study Investigators. High D-dimer levels increase the likelihood of pulmonary embolism. *Journal of Internal Medicine*. 2008; 264: 195–200.
26. Evangelista A, Mukherjee D, Mehta RH, O’Gara PT, Fattori R, Cooper JV, et al.; for the International Registry of Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Acute Intramural Hematoma of the Aorta: A Mystery in Evolution. *Circulation*. 2005; 111: 1063–1070.

27. Parthenakis F, Koutalas E, Patrianakos A, Koukovas M, Nyktari E, Vardas P. Diagnosing acute aortic syndromes: The role of specific biochemical markers. *International Journal of Cardiology*. 2010; 145: 3–8.
28. Paparella D, Malvindi PG, Scrascia G, de Ceglia D, Rotunno C, Tunzi F, et al. D-dimers are not always elevated in patients with acute aortic dissection. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2009; 10: 212–214.

Nota ao leitor: este documento não foi redigido de acordo com as normas do Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, em vigor desde 2009.