

Valor da bilirrubina indireta no diagnóstico do tromboembolismo pulmonar

Palavras-Chave: [tromboembolismo pulmonar], [bilirrubina], [insuficiência cardíaca]

Autores/as:

Marcela Bruni Ratto [FCM Unicamp]

Prof. Dr. Wilson Nadruz Jr. (orientador) [Depto. de Clínica Médica – FCM Unicamp]

INTRODUÇÃO:

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma síndrome fisiopatológica e clínica aguda caracterizada pela oclusão da circulação arterial pulmonar por êmbolos formados pelo desprendimento de trombos originados na circulação venosa sistêmica, o que leva a uma redução ou cessação de fluxo sanguíneo para a área pulmonar afetada. A Figura 1 resume os principais fatores relacionados ao TEP que levam ao colapso hemodinâmico e óbito¹.

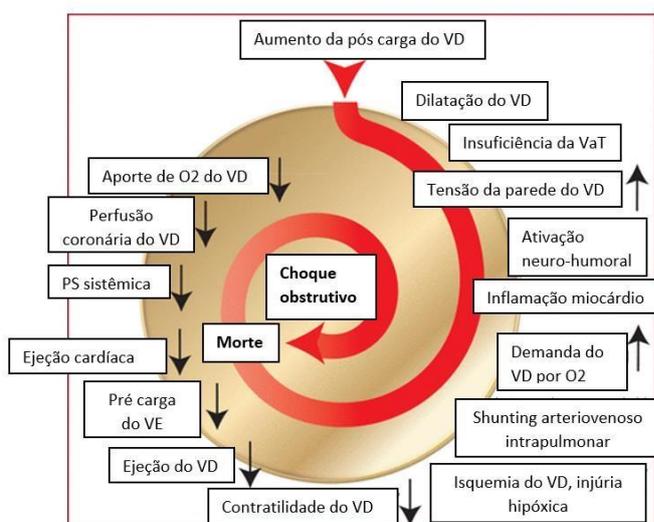


Figura 1- Principais fatores relacionados ao colapso hemodinâmico e óbito no TEP¹. Legenda: VD: Ventrículo direito; VaT: Válvula tricúspide; O2: gás oxigênio; VE: Ventrículo esquerdo; PS: Pressão sanguínea.

Seus fatores de risco estão relacionados à tríade de Virchow e pacientes com doença cardíaca prévia, principalmente infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, possuem maior chance de desenvolver TEP. Os principais fatores predisponentes são evidenciados na Tabela 1, bem como a quantificação de seus riscos¹.

Tabela 1- Fatores predisponentes de tromboembolismo venoso (dados compostos do estudo Rogers et al². e Anderson e Spencer³)¹.

Fatores de alto risco (OR > 10)
Fratura de membro inferior
Hospitalização por insuficiência cardíaca ou por fibrilação/flutter atrial (nos 3 meses prévios)

Substituição de quadril ou joelho
Trauma grave
Infarto do miocárdio (nos 3 meses prévios)
Evento tromboembólico prévio
Injúria da medula espinal
Fatores de moderado risco (OR 2-9)
Cirurgia artroscópica do joelho
Doença autoimune
Transfusão sanguínea
Cateter venoso central
Cateter e condutores intravenosos
Quimioterapia
Insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência respiratória
Agentes estimuladores de eritropoiese
Terapia de reposição hormonal (a depender da formulação)
Fertilização in vitro
Terapia contraceptiva oral
Período pós-parto
Infecção (pneumonia, infecção urinária e HIV)
Doença inflamatórias intestinais
Câncer (maior risco de doença metastática)
AVC paralítico
Trombose venosa superficial
Trombofilia
Fatores de baixo risco (OR <2)
Acamados por mais de 3 dias
Diabetes mellitus
Hipertensão arterial sistêmica
Imobilidade por permanecer sentado por longos períodos (viagens de avião ou carro prolongadas)
Idade avançada
Cirurgia laparoscópica
Obesidade
Gravidez
Varizes varicosas

Legenda: AVC: acidente vascular cerebral; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; OR: odds ratio.

Sua incidência anual é de 39-115 a cada 100.000 habitantes, com maior ocorrência na população idosa¹. Os sintomas e sinais apresentados- dispneia, dor torácica, tosse e taquipneia- são variáveis e inespecíficos⁴. Adicionalmente, os exames complementares, embora úteis no diagnóstico de TEP, apresentam limitações de acessibilidade, especificidade e sensibilidade, o que corrobora para o diagnóstico de TEP ser um desafio ainda nos dias de hoje.

Há indícios de que a bilirrubina indireta (BI), produto da degradação do grupo heme, possa se apresentar em níveis elevados no sangue de pacientes que apresentam TEP⁵, principalmente naqueles com insuficiência cardíaca descompensada⁶. Porém, poucos estudos até o momento avaliaram esta possibilidade.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar a relação entre os valores séricos de bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD) e BI e o diagnóstico de TEP na amostra total e especificamente em pacientes com insuficiência cardíaca. Para tal, comparamos os níveis de bilirrubina em pacientes que tiveram diagnóstico de TEP comprovado e pacientes que tiveram diagnóstico de TEP descartado. Em uma análise secundária, comparamos os níveis de bilirrubina e suas frações em pacientes com insuficiência cardíaca que tiveram ou não TEP comprovado.

METODOLOGIA:

Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo, sendo analisados prontuários de 500 pacientes que fizeram pesquisa de TEP por meio de cintilografia ventilação/perfusão pulmonar ou tomografia computadorizada de tórax no Hospital das Clínicas (HC) da Unicamp a partir de 1º de janeiro de 1990. Foram incluídos na análise 204 pacientes que tiveram exame laboratorial de bilirrubina coletado 1 semana antes ou depois da realização da cintilografia ou tomografia de tórax. Foram excluídos das análises os pacientes com diagnósticos confundidores que poderiam levar a aumento exclusivo de bilirrubina indireta, como hemólise. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UNICAMP (CAAE 34930720.5.0000.5404).

Quanto aos dados clínicos e laboratoriais, foram coletados as seguintes informações dos prontuários: sexo, idade, presença de comorbidades cardiovasculares e não-cardiovasculares e valores de BI, BD, BT. Foram considerados portadores de insuficiência cardíaca os indivíduos que tinham este diagnóstico confirmado no prontuário por meio de história clínica, exame físico e exame complementar. Consideraram-se portadores de TEP aqueles pacientes com alta probabilidade de TEP por meio de cintilografia ventilação/perfusão pulmonar ou tomografia computadorizada de tórax, sendo excluídos aqueles com resultados inconclusivos ou discordantes.

Os dados descritivos foram apresentados como média +/- desvio padrão ou mediana. Os pacientes foram inicialmente divididos de acordo com a presença ou não de TEP. Em análises secundárias, foram inicialmente divididos de acordo com a presença ou não de insuficiência cardíaca e depois divididos de acordo com a presença ou não de TEP. As comparações das variáveis entre os grupos foram feitas por teste t, teste de Mann-Whitney, ou Chi-quadrado, de acordo com o tipo de variável. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os 204 pacientes incluídos na amostra do projeto foram inicialmente avaliados, segundo a presença ou ausência de TEP e de acordo com características clínicas. A Tabela 2 evidencia a amostra total incluída na pesquisa. Na análise geral, portanto, evidenciou-se que indivíduos com diagnóstico confirmado de TEP (TEP positivo) tinham maior prevalência de insuficiência cardíaca e trombofilia e menor idade e prevalência de hipertensão do que aqueles sem diagnóstico confirmado de TEP (TEP negativo). Além disso, pacientes com TEP apresentaram níveis significativamente menores de BT. É importante ressaltar que o laboratório de patologia clínica do HC-UNICAMP não faz análise das frações de BT, quando os valores são menores que 1mg/dL. Como a maioria dos pacientes apresentou valores de BT menores que 1mg/dL, não colocamos os valores das frações de bilirrubina na Tabela 2.

Tabela 2 – Análise da presença ou ausência de TEP segundo parâmetros clínicos e laboratoriais.

	TEP negativo n=124	TEP positivo n=80	p
Idade, anos*	56.4 ± 19.1	50.1 ± 18.9	0.023
Sexo masculino, %	49	37	0.1
Hipertensão arterial, %	57	41	0.026
Diabetes mellitus, %	26	19	0.24
Insuficiência cardíaca, %	50	25	0.001
Câncer, %	25	18	0.21
Trombofilia, %	0	5	0.012
Cirurgia recente, %	15	11	0.5
Trauma recente, %	4	6	0.47

Bilirrubina total, mg/dL**	0.74 [0.42 , 1.39]	0.52 [0.34 , 1.06]	0.016
----------------------------	--------------------	--------------------	-------

* apresentados como média \pm desvio padrão

** apresentados como mediana [percentil 25, percentil 75]

Na comparação dos pacientes com e sem insuficiência cardíaca, não houve diferença estatística dos valores de bilirrubina total nos pacientes com e sem TEP (valores de mediana e percentis 25 e 75 de BT = 0.93 [0.52, 1.67] vs. 1.07 [0.35 , 1.60], $p=0.57$ nos pacientes com insuficiência cardíaca; valores de mediana e percentis 25 e 75 de BT = 0.66 [0.34 , 1.14] vs. 0.46 [0.34 , 0.80], $p=0.17$ nos pacientes sem insuficiência cardíaca). Fizemos, então, uma análise exploratória em pacientes que tinham BT $>$ ou $=1$ mg/dL, os quais também tinham dosagens de BD e BI. Comparamos os valores de BT, BD, BI, razão BI/BD e diferença BI-BD na amostra geral, em pacientes com insuficiência cardíaca e em pacientes sem insuficiência cardíaca. Dessa forma, observamos que na amostra geral e nos pacientes sem insuficiência cardíaca, não houve diferença significativa entre as variáveis de bilirrubina se comparados os pacientes com TEP positivo e negativo. No entanto, as diferenças na razão BI/BD e na diferença BI-BD em pacientes com insuficiência cardíaca foram estatisticamente significativas, evidenciando maiores valores de BI em relação à BD nos pacientes com TEP positivo (Tabela 3 evidencia as variáveis envolvendo as frações de bilirrubina nos pacientes com IC).

Tabela 3- Comparação de variáveis de bilirrubina nos pacientes com insuficiência cardíaca que apresentaram TEP negativo ou positivo.

	TEP negativo n=30	TEP positivo n=11	
Bilirrubina total, mg/dL	1.69 [1.33 , 2.50]	1.60 [1.19 , 1.99]	0.31
Bilirrubina indireta, mg/dL	0.83 [0.58 , 1.22]	0.92 [0.65 , 1.40]	0.58
Bilirrubina direta, mg/dL	1.10 [0.63 , 1.61]	0.68 [0.43 , 1.00]	0.08
Razão BI/BD	0.85 [0.50 , 1.31]	1.42 [0.88 , 2.37]	0.047
Diferença BI-BD, mg/dL	-0.16 [-0.64, 0.24]	0.24 [-0.23, 0.69]	0.040

Dados apresentados como mediana [percentil 25, percentil 75].

CONCLUSÕES:

Segundo os dados obtidos, observamos que, na amostra geral, os pacientes com TEP confirmado tinham menores valores de BT. Na nossa análise não foi possível saber quais frações de bilirrubina estariam sendo responsáveis por esta diferença, visto que no nosso serviço não é feita dosagem diferencial de bilirrubinas em indivíduos com BT <1 mg/dL. Por outro lado, estes dados parecem estar de acordo com algumas evidências recentes que sugerem níveis mais baixos de BT nos indivíduos com TEP^{7,8}, embora a explicação para este achado ainda não esteja definida.

Em sequência, observamos uma possível associação de valores elevados de BI em pacientes com valores de BT $>$ ou $= 1$ mg/dL e insuficiência cardíaca, corroborando a hipótese de que a insuficiência cardíaca, enquanto condição clínica pró-trombótica, pode evidenciar uma retenção de bilirrubina no sangue tanto pela disfunção hepática gerada, quanto pela presença de TEP associada. Isso é sugerido pelo fato de que na amostra de pacientes sem insuficiência cardíaca não houve diferença significativa nos valores de BT nos pacientes que apresentaram ou não TEP. Quando analisadas as variáveis de bilirrubina separadamente nos pacientes com BT igual ou acima de 1mg/dL (que em teoria apresentam valores elevados de BT), não houve diferença significativa em toda a amostra ou nos pacientes sem insuficiência cardíaca, mas o resultado foi significativo nos pacientes com insuficiência cardíaca. Estes dados parecem indicar que aumentos maiores de BI em relação à BD em pacientes com insuficiência cardíaca têm maior chance de identificar TEP concomitante.

Conclui-se, dessa forma, que existe uma associação entre valores mais baixos de BT e a ocorrência de TEP na amostra geral, além de valores elevados da BI em relação à BD em pacientes portadores de insuficiência cardíaca com TEP positivo. Sendo assim, o presente estudo contribui para sugerir o uso de BT e suas frações para o possível diagnóstico precoce de TEP. Fica evidente, no entanto, a necessidade de um maior tamanho amostral e reprodução em outras populações para aumentar a robustez dos resultados.

BIBLIOGRAFIA:

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Respiratory Journal* [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 27];54:1-68. DOI 10.1183/13993003.01647-2019. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/54/3/1901647>
2. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of Hospitalization for Venous Thromboembolism. *Circulation* [Internet]. 2012 May 01 [cited 2020 Mar 27];127:2092-2099. DOI <https://dx.doi.org/10.1161%2FCIRCULATIONAHA.111.084467>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342773/>.
3. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation* [Internet]. 2003 Jun 17 [cited 2020 Mar 27];107(23):9-16. DOI <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6>. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.0000078469.07362.e6>
4. Morrone D, Morrone V. Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture. *Korean Circulation Journal* [Internet]. 2018 Jun 21 [cited 2020 Mar 28];48(7):661-663. DOI 10.4070/kcj.2017.0998. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5940642/>.
5. Ferri F. *Ferri's Clinical Advisor 2015* [E-book]. 1st ed. Mosby 2014; 2014. 1824 p. ISBN: 9780323084307. *E-book*.
6. Schalm L, Hoogenboom WA. Blood bilirubin in congestive heart failure. *American Heart Journal* [Internet]. 1952 Oct [cited 2020 Mar 31];44(4):571-580. DOI 10.1016/0002-8703(52)90196-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/art>
7. Duman H, Özyurt S, Erdoğan T, Kara BY, Durakoğlugil ME. The role of serum bilirubin levels in determining venous thromboembolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* [Internet]. 2019 Sep;7(5):635-639. DOI [10.1016/j.jvsv.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.02.002) Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922986/>
8. Cervellin G, Buonocore R, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Low serum bilirubin values are associated with pulmonary embolism in a case-control study. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2016 Aug 1;54(8):e229-30. DOI [10.1515/cclm-2015-1156](https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1156). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26741350/>