

Situação: O preprint foi publicado em um periódico como um artigo  
DOI do artigo publicado: <https://doi.org/10.5935/2675-5602.20200058>

# Utilidade clínica de analisadores de ensaio D-Dímero Point-Of-Care para exclusão de tromboembolismo pulmonar em pacientes com COVID-19

Roberto Lyra, Isabelle Souza, Antônio Augusto de Freitas Peregrino, Cássio Maia Pessanha, Isabella Barbosa Meireles, Carlos Roberto Lyra da Silva

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1298>

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- O autor submissor declara que todos os autores responsáveis pela elaboração do manuscrito concordam com este depósito.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa estão descritas no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints.
- Os autores declaram que no caso deste manuscrito ter sido submetido previamente a um periódico e estando o mesmo em avaliação receberam consentimento do periódico para realizar o depósito no servidor SciELO Preprints.
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores estão incluídas no manuscrito.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que caso o manuscrito venha a ser postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo estará disponível sob licença [Creative Commons CC-BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).
- Caso o manuscrito esteja em processo de revisão e publicação por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.

Submetido em (AAAA-MM-DD): 2020-10-03

Postado em (AAAA-MM-DD): 2021-01-04

# Utilidade clínica de analisadores de ensaio D-dímero *Point-of-Care* para exclusão de tromboembolismo pulmonar em pacientes com COVID-19

Roberto Carlos Lyra Silva<sup>I</sup>

ORCID: [http:// orcid.org/0000-0001-9416-9525](http://orcid.org/0000-0001-9416-9525)

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: [proflyra@gmail.com](mailto:proflyra@gmail.com)

Idealizador do estudo e responsável pela análise dos dados e discussão dos resultados

Isabelle Vasconcelos de Souza<sup>I</sup>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2984-7526>

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: [isav2206@gmail.com](mailto:isav2206@gmail.com)

responsável pela análise dos dados e discussão dos resultados

Antônio Augusto de Freitas Peregrino<sup>III</sup>

ORCID: [http:// orcid.org/0000-0002-6617-480X](http://orcid.org/0000-0002-6617-480X)

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: [antonio.peregrino@gmail.com](mailto:antonio.peregrino@gmail.com)

responsável pela análise dos dados

Cássio Maia Pessanha<sup>II</sup>

ORCID: [http:// orcid.org/0000-0002-7296-5923](http://orcid.org/0000-0002-7296-5923)

Hospital Federal Cardoso Fontes, Brasil

E-mail: [cassiopessanha@yahoo.com.br](mailto:cassiopessanha@yahoo.com.br)

responsável pela análise crítica dos estudos incluídos

Isabella Barbosa Meireles<sup>II</sup>

ORCID: [http:// orcid.org/0000-0001-9416-9525](http://orcid.org/0000-0001-9416-9525)

Hospital Federal Cardoso Fontes, Brasil

E-mail: [isabella.meireles@gmail.com](mailto:isabella.meireles@gmail.com)

Responsável pela revisão do texto

E-mail: [carla.coura2011@gmail.com](mailto:carla.coura2011@gmail.com)

Responsável pela produção dos dados

Carlos Roberto Lyra da Silva<sup>I</sup>

ORCID: [http:// orcid.org/0000-0002-4327-6272](http://orcid.org/0000-0002-4327-6272)

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: [profunirio@gmail.com](mailto:profunirio@gmail.com)

Responsável pela revisão e formatação do texto

I-Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

II- Hospital Federal Cardoso Fontes. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

III- Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

## RESUMO

**Introdução:** O tromboembolismo pulmonar agudo é uma doença potencialmente fatal e a prevalência entre os pacientes infectados pelo COVID-19 tem aumentado demandando por exames laboratoriais e de imagem, nem sempre prontamente disponíveis. Os níveis de D-dímeros podem ser particularmente úteis para exclusão diagnóstica. **Objetivo:** Avaliar a utilidade clínica de analisadores de ensaio D-dímero POC para afastar o diagnóstico de TEP em pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19. **Método:** Revisão sistemática e meta-análise. A tecnologia avaliada foi o analisador de ensaio D-dímero *Point-of-Care*. Para combinar as estimativas de efeito cuja medida foi a diferença entre as médias, utilizou-se o modelo de efeito randômico. **Resultados:** Foram incluídos 10 estudos que avaliaram 14 analisadores *Point-of-Care* comparados ao ensaio *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*. Todos os analisadores *Point-of-Care* avaliados apresentaram sensibilidade e VPN superior a 95 e 97% respectivamente, com tempo de retorno do exame em média 95 minutos menor. **Conclusão:** As evidências sugerem que o uso de analisadores *Point-of-Care* para D-dímero tem utilidade clínica para afastar casos de tromboembolismo pulmonar e outras complicações tromboembólicas em pacientes com COVID-19 atendidos em sala de emergência ou em unidades de atendimento de Atenção Primária.

**Descritores:** Transtornos da coagulação sanguínea, Testes de coagulação sanguínea, Embolia pulmonar, Ensaio de imunoabsorção enzimática, Testes imediatos, Infecção por coronavírus

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute pulmonary thromboembolism is a potentially fatal disease and the prevalence among patients infected with COVID-19 has increased to require laboratory and imaging examinations, which are not always readily available. D-Dimer levels may be particularly useful for diagnostic exclusion. **Objective:** To evaluate the clinical utility of D-Dimer POC assay analyzers to rule out the diagnosis of pulmonary thromboembolism in adult patients diagnosed with COVID-19. **Method:** Systematic review and meta-analysis. The technology evaluated was the D-Dimer Point-of-Care assay analyzer. To combine the effect estimates whose measurement was the difference between the means, the random effect model was used. **Results:** 10 studies were included that evaluated 14 Point-of-Care analyzers compared to the Enzyme Linked Immunosorbent Assay. All the Point-of-Care

analyzers evaluated had sensitivity and negative predictive value higher than 95 and 97% respectively with an average return time of 95 minutes less. **Conclusion:** The evidence suggests that the use of Point-of-Care analyzers for D-Dimer has clinical utility to rule out cases of pulmonary thromboembolism and other thromboembolic complications in patients with COVID-19 in emergency room or Primary Care units.

**Descriptors:** Blood clotting disorders, Blood clotting tests, Pulmonary embolism, Enzyme immunoabsorption tests, Point-of-Care tests, Coronavirus infection

## RESUMEN

**Introducción:** El tromboembolismo pulmonar agudo es una enfermedad potencialmente mortal y la prevalencia entre los pacientes infectados con el COVID-19 ha aumentado hasta el punto de requerir exámenes de laboratorio y de imágenes, que no siempre están disponibles. Los niveles de dímeros D pueden ser particularmente útiles para la exclusión del diagnóstico. **Objetivo:** Evaluar la utilidad clínica de los analizadores de ensayo de POC de dímeros D para descartar el diagnóstico de TEP en pacientes adultos diagnosticados con COVID-19. **Método:** Revisión sistemática y meta-análisis. La tecnología evaluada fue el analizador de ensayo de D-Dimer Point-of-Care. Se utilizó el modelo de efecto aleatorio para combinar las estimaciones del efecto cuya medición era la diferencia entre las medias. **Resultados:** Se incluyeron 10 estudios que evaluaron 14 analizadores de punto de atención en comparación con el Ensayo de Inmunoabsorción Vinculado a Enzimas. Todos los analizadores Point-of-Care evaluados tenían una sensibilidad y VPN superior al 95 y 97% respectivamente, con un tiempo medio de retorno de la prueba 95 minutos más bajo. **Conclusión:** Las pruebas sugieren que el uso de analizadores de punto de atención para el dímero D tiene una utilidad clínica para descartar casos de tromboembolismo pulmonar y otras complicaciones tromboembólicas en pacientes con COVID-19 atendidos en la sala de emergencias o en las unidades de atención primaria.

**Descriptor:** Trastornos de la coagulación sanguínea, Pruebas de coagulación sanguínea, Embolia pulmonar, Pruebas de inmunoabsorción enzimática, Pruebas de punto de atención, Infección por Coronavirus

## INTRODUÇÃO

O tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo é uma doença potencialmente fatal, cuja incidência vem aumentando nos últimos anos, embora a letalidade esteja reduzindo, possivelmente devido à melhora das estratégias de diagnóstico e de tratamento (Jiménez *et al*, 2015).

Estudos sobre sua epidemiologia no Brasil são escassos e baseados em dados de autópsias, com estimativa de prevalência de 3,9% a 16,6%. Entre 1989 e 2010 foram reportados 92.999 óbitos causados por TEP como causa básica no país (White, 2003; Maffei *et al*, 1980; Darze *et al*, 2016).

O TEP é a complicação aguda mais temível da trombose venosa profunda, sendo a causa de mortes evitáveis mais comumente observada nos pacientes hospitalizados. Essa causa de embolia pulmonar pode estar associada de 5 a 10% das mortes de pacientes hospitalizados. Cerca de 25% do total de casos de tromboembolismo venoso estão associados à hospitalização e desses, 50 a 75% ocorrem em pacientes clínicos (Menna-Barreto *et al*, 1985; Darze *et al*, 2016; Reibschaid, 2016)

A taxa de TEP sem suspeita clínica antes do óbito ainda é muito elevada, podendo variar entre 67 a 91%, mesmo com toda melhoria que tem sido observada em termos de recursos diagnósticos e do avanço do conhecimento sobre a fisiopatologia e manejo da doença. Portanto, sabe-se que quando o diagnóstico não é estabelecido, a taxa de mortalidade devido ao TEP é alta, chegando a cerca de 30%, o que se deve ao fato da impossibilidade de tratamento. (Yoo *et al*, 2004 e Reibschaid, 2016).

O risco de tromboembolismo venoso nos pacientes com a COVID-19 ainda não está devidamente documentado, razão pela qual deve-se avaliar os riscos de o doente apresentar essa complicação tromboembólica, considerando os sinais e sintomas que eles apresentam ao exame físico.

Quadros de hipercoagulabilidade têm sido observados em pacientes infectados pelo novo coronavírus, caracterizados pelo aumento dos níveis de fibrinogênio e D-dímero, e mudanças nas vias da coagulação, particularmente entre pacientes com a forma grave da doença (SRAG). A rápida identificação daqueles que apresentam alto risco é fundamental para fornecer-lhes prontamente a profilaxia e tratamento adequados, de modo a reduzir a morbimortalidade atribuída a esta doença (Driggin *et al*, 2020; Clerkin, 2020; Wu *et al*, 2020; Lodigiani *et al*, 2020; Lew *et al*, 2003; Madjid, 2004; Tang *et al*, 2020 e Fan *et al*, 2020; Klok *et al*, 2020 e Chen *et al*, 2020).

O risco de TEP entre os pacientes infectados pelo COVID-19 tem sido motivo de grande preocupação no Brasil e no mundo, fazendo com que houvesse um substancial aumento na realização de exames de imagens. Para os pacientes com agravamento abrupto inexplicável na PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e instabilidade hemodinâmica, recomenda-se no casos suspeitos de trombose venosa profunda aguda (TVP) e a embolia pulmonar (EP) a confirmação por ultrassonografia das extremidades inferiores e a angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (TC) respectivamente, nem sempre possíveis

de serem realizadas em salas de emergência ou em unidades de atenção primária, o que pode retardar o início do tratamento adequado (Orsi et al, 2020; Wang *et al*, 2020).

Em pacientes com suspeita de tromboembolismo venoso (TEV) os níveis de D-dímero podem ser particularmente úteis para exclusão diagnóstica embora possam ser elevados na presença de outras causas de formação de fibrina. Os níveis de D-dímero apresentam-se particularmente altos em pacientes críticos com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva (Wang *et al*, 2020) e principalmente entre os não sobreviventes (Zhou *et al*, 2020) o que sugere que o D-dímero pode ser utilizado como um marcador de prognóstico na doença, devendo os testes para ele serem realizados inicialmente em todos os pacientes hospitalizados. (Tang *et al*, 2020; Cho *et al*, 2020).

A utilidade dos ensaios D-dímero para exclusão do TEV tem sido enfaticamente demonstrada nos últimos 10 anos, motivo pelo qual tem sido empregado como rotina laboratorial nos serviços de saúde. O ensaio imune enzimático indireto – ELISA (do inglês Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) é considerado o padrão de referência para a quantificação do D-dímero. Este método envolve o carregamento de amostras de plasma em micropoços de microtitulação revestidos com anticorpos que têm alta afinidade de ligação para D-dímero. Após a incubação, um anticorpo marcado é então adicionado, e a quantidade de substância ligada e marcada é medida através de reação colorimétrica (Geersing *et al*, 2009).

O ensaio ELISA tem alta sensibilidade e especificidade, mas são complicados, demorados e requerem mão-de-obra intensa e geralmente só podem ser realizados em laboratórios durante o horário de trabalho. Além disso, as restrições de trabalho intensivo e demorado, típicas desses ensaios, os tornam impraticáveis para uso laboratorial clínico de rotina em salas de emergência e particularmente como exame para afastar o diagnóstico de TEV (TEP, ou TEP) e coagulação intravascular disseminada (CID) em pacientes com COVID-19, dando espaço para a incorporação de ensaios mais rápidos, automatizados e altamente sensíveis para serem utilizados como analisadores de ensaios Point-of-Care. (Geersing *et al*, 2009; McRae *et al*, 2020).

Não existe no Brasil nenhuma Diretriz Clínica ou Parecer Técnico Científico (PTC) publicados sobre a utilidade de ensaios quantitativos de D-dímero, para ser utilizados em salas de emergências ou qualquer outro setor do hospital, ou até mesmo, perfis específicos de pacientes perfil específico de paciente. A possibilidade de acesso a resultados de exames de dosagens de biomarcadores de outras patologias implicadas na COVID-19, como por exemplo, o D-dímero para eventos trombóticos, PCR para infecção ou inflamação, e procalcitonina para coinfeção bacteriana e sepse, em menor tempo possível, coloca os analisadores Point-of-Care (POC) como possíveis alternativas para melhorar as previsões futuras para uma população mais geral, para além daqueles infectados pelo COVID-19 (Kim *et al*, 2012; McRae *et al*, 2020; Huang *et al*, 2020) .

Há apenas 04 marcas de analisadores de ensaios POC D-dímero devidamente registradas (e comercializadas) no Brasil: AQT 90 FLEX®, fabricado pela Radiometer, da Dinamarca

(ANVISA n. 10301160185); o Pathfast D-Dimer®, fabricado pela Mitsubishi Chemical Medicine Corporation do Japão (ANVISA n. 10071770613), Stratus CS Stat®, fabricado pela empresa Siemens Healthcare Diagnostic, dos Estados Unidos da América, (ANVISA n. 10345161924) e o Nycocard Reader II®, fabricado Abbott Diagnostics Technologies da Noruega (ANVISA n. 10071770765).

A tecnologia de analisadores POC encontra-se na fase de difusão inicial NO CENÁRIO NACIONAL e ainda não faz parte do rol de tecnologias do Sistema Único de Saúde (SUS) e nem da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), embora já esteja disponível e comercializado através de alguns representantes comerciais no país. Estão registradas como produtos que apresentam médio risco ao usuário ou ao paciente e baixo risco à saúde pública.

## **OBJETIVO**

Avaliar a utilidade clínica de analisadores de ensaio D-dímero POC para afastar o diagnóstico de TEP em pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19.

## **MÉTODO**

Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise, recorte de um Parecer Técnico-Científico (PTC) desenvolvido pela equipe de pesquisadores, motivo pelo qual o protocolo da revisão não foi submetido para registro no PROSPERO. Na descrição do estudo foi utilizado a lista de verificação proposta pelo PRISMA Flow. A pergunta de pesquisa foi: Para pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 que apresentam quadro clínico sugestivo, porém improvável de tromboembolismo pulmonar (Wells núcleo  $\leq 4$ ), a utilização de analisadores de ensaio D-dímero POC tem utilidade clínica para afastar o diagnóstico?

A questão foi estruturada pelo acrônimo PICO da seguinte forma: População - Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 que apresentam quadro clínico sugestivos, mas improvável de tromboembolismo pulmonar (Wells núcleo  $\leq 4$ ); Intervenção – Analisadores de ensaio D-dímero POC; Comparador – Analisador de ensaios D-dímero *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA); Desfechos: Primário - Sensibilidade e Valor Preditivo Negativo (VPN); Secundários - Tempo de retorno do resultado do exame e facilidade de uso.

Os desfechos foram definidos com base na história clínica das complicações tromboembólicas, na opinião de especialistas e com base na literatura científica que trata da avaliação do desempenho de testes diagnósticos, cujo objetivo é determinar se um teste é útil na prática avaliando-se, entre outras coisas, parâmetros intrínsecos e extrínsecos do teste e factibilidade, bem como seus efeitos nas decisões clínicas e nos desfechos.

Nessa perspectiva, o desfecho primário foi definido como sendo o mais adequado para avaliar a utilidade clínica do teste analisado, entendendo que a sensibilidade e o VPN de um teste são as duas

variáveis mais pertinentes para avaliar a utilidade clínica de ensaios D-dímero para afastar hipótese diagnóstica de TEP, utilizando o resultado do teste como complementar ao score de Wells.

Os desfechos secundários foram definidos como os mais apropriados para avaliar a usabilidade e os custos associados à utilização dos analisadores POC. Portanto, avaliar as eventuais mudanças na suspeita diagnóstica, as mudanças nas rotas e fluxos de atendimento do paciente e, sobretudo, o tempo de retorno do resultado do exame e tempo para início do tratamento definitivo, são também imprescindíveis para avaliar a utilidade clínica da tecnologia.

### **Critérios de elegibilidade dos estudos incluídos**

Os critérios de elegibilidade para inclusão e exclusão de estudos foram definidos a partir da pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICO. Sendo assim, foram incluídos artigos cuja população estudada foi formada por pacientes adultos, sem limite superior de idade, com suspeita de TVP, TEP, EP ou CID, com diferentes doenças de base, atendidos em salas de emergência ou em unidades de atenção primária.

No que se refere à tecnologia avaliada, foram incluídos os estudos que avaliaram dispositivos analisadores quantitativos e qualitativos para ensaio de D-dímero para uso em ponto de atendimento, em serviços de atenção primária e em unidades de atendimento de emergência e unidades de internação de média e alta complexidade.

Em relação aos comparadores, foram incluídos os estudos que avaliaram analisadores de laboratórios centrais para ensaio quantitativos, semiquantitativos e qualitativos de D-dímero utilizando o método ELISA, em serviços de atenção primária e em unidades de atendimento de emergência e unidades de internação de média e alta complexidade.

Como critérios de inclusão em relação aos delineamentos dos estudos, foram priorizadas as revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos de coorte concorrentes e não concorrentes, avaliações econômicas completas e parciais, diretrizes clínicas e pareceres técnico-científicos, avaliações econômicas em saúde e estudos transversais de acurácia diagnóstica, publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português, disponíveis em textos completos e sem limitações relacionadas ao ano de publicação.

A escolha do delineamento dos estudos elegíveis considerou não somente a sua questão de pesquisa, como também a hierarquização das evidências científicas e o modo como os artigos foram planejados e conduzidos para responderem às suas respectivas questões de pesquisa. Nesse sentido, foram priorizados os estudos com melhor qualidade metodológica e aqueles que pudessem ser úteis na análise de utilidade clínica de um teste diagnóstico.

### **Fontes de informações e estratégias de busca**

A definição das fontes e estratégias de busca para a recuperação de informações na literatura científica foi pensada de modo a garantir uma visão geral e ampliada da melhor evidência científica disponível para responder a pergunta de pesquisa.

Foram consultadas no período de 28 de agosto a 09 de setembro de 2020, observando os critérios de elegibilidades, as bases Medline (via PUBMED); Embase; Cochrane; ECRI Institute; BVS; Portal de Teses e Dissertações da CAPES e Google Scholar.

Os termos controlados utilizados nas estratégias de busca foram definidos de acordo com os braços do PICO (quadro 1). Não foi considerada a interseção do braço dos desfechos com os demais braços do PICO, de modo a permitir uma busca mais sensível possível nas estratégias de busca (Apêndice).

Quadro 1- Termos controlados e sinônimos utilizados na construção das estratégias de busca, por braço do acrônimo PICO.

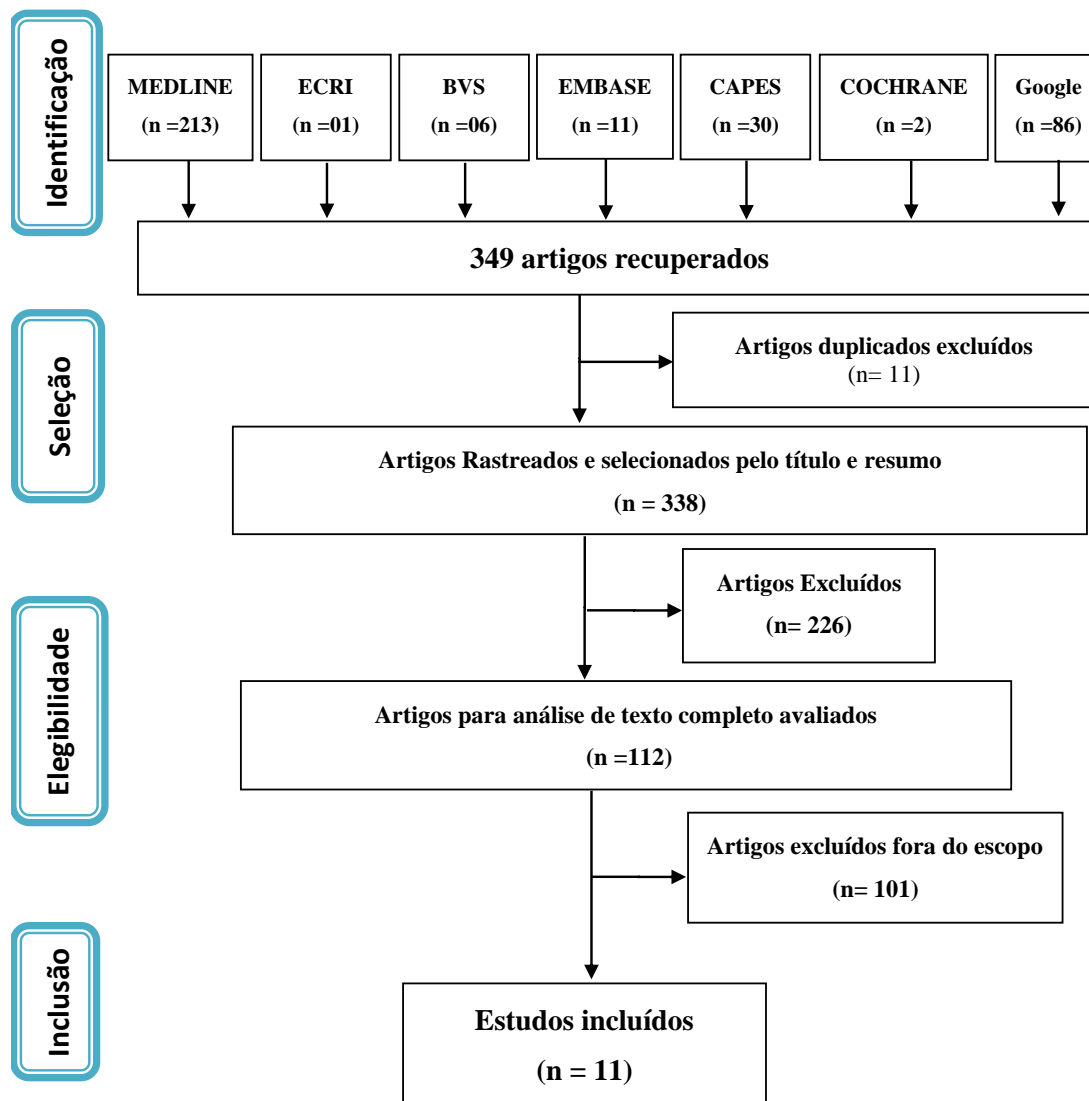
PICOS	DeCS	MeSH	Emtree
<b>População</b>	Embolia Pulmonar; Tromboembolia Pulmonar; Tromboembolismo Pulmonar; Tromboembolia Venosa; Tromboembolia	Pulmonary Embolism; Embolism, Pulmonary; Embolisms, Pulmonary; Pulmonary Thromboembolisms; Pulmonary Thromboembolism; Thromboembolism, Pulmonary; Thromboembolisms, Pulmonary	lung embolism; Thromboembolism; venous thromboembolism deep vein thrombosis
<b>Intervenção</b>	D-dímero (não controlado); Sistemas Automatizados de Assistência Junto ao Leito; Tecnologia de Assistência Junto ao Leito	D dimer; Point-of-Care Systems; Point of Care Technology; Point-of-Care	Point of care testing; D dimer assay; D dimer
<b>Controle</b>	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática; ELISA; Ensaio Imunoabsorvente Enzima-Associado; Ensaio Imunoabsorvente Ligado à Enzima; Ensaio de Imunoabsorção Ligado à Enzima	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent; Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent; Enzyme Linked Immunosorbent Assay; Enzyme-Linked Immunosorbent Assays; Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked; Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked; ELISA	Immunoassay Enzyme Linked Immunosorbent Assay

### Seleção dos estudos

No processo de recuperação das informações até a inclusão dos artigos de acordo com os critérios de elegibilidade seguiu-se as recomendações do PRISMA *Flow Diagram*, atentando para suas quatro etapas: Identificação, Seleção, Elegibilidade e Inclusão (Brasil, 2017).

O fluxograma PRISMA (figura.1) mostra o número de documentos/artigos recuperados durante a busca nas bases consultadas. As estratégias elaboradas para cada busca resultaram em 213 documentos recuperados no Medline (via Portal PUBMED), 11 no Embase, 02 na Cochrane, 06 na BVS, 01 no ECRI Institute, 30 no Portal de Dissertações e Teses da CAPES e 86 documentos no Google Scholar.

Figura 1- Fluxograma da seleção dos artigos (*Prisma Flow*)



### Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos estudos observacionais foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias* (ROB) da Cochrane por meio do software RevMan® 5.4.1. Foram plotados gráfico e sumário de risco de viés utilizando o mesmo software. As revisões sistemáticas foram avaliadas pelo AMSTAR-2.

### RESULTADOS

Foram recuperados um total de 349 documentos. Após eliminação de 11 documentos duplicados, 338 foram rastreados e avaliados pelo título e pelo resumo. Um total de 226 documentos foram excluídos por problemas metodológicos, relacionados aos delineamentos, ou por não atendimento dos critérios de elegibilidade. A maioria desses documentos foi recuperado no portal de

Dissertações e Teses da Capes e do Google Scholar. Para leitura em texto completo, restaram 112 documentos dos quais 101 foram excluídos por estarem fora do escopo da pesquisa. Um total de 11 documentos foram incluídos na meta-análise.

Dos 11 documentos incluídos, 04 são estudo transversais de avaliação de acurácia diagnóstica, 03 revisões sistemáticas, 04 estudos observacionais prospectivos. Todos os estudos foram desenvolvidos fora do Brasil (quadro4).

### Risco de Viés

A avaliação pelo AMSTAR-2 indicou que 2 revisões sistemáticas apresentaram qualidade metodológica moderada e 1 criticamente baixa (apêndice).

Com relação aos estudos observacionais de acurácia diagnóstica dos analisadores de ensaios POC, o resultado da avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão (figuras 2 e 3) mostra que o risco de viés deve ser considerado como alto, sobretudo por conta do risco de viés relativos ao processo de seleção e alocação dos pacientes, a falta de aleatorização e a falta de cegamento sobretudo no nível dos avaliadores dos desfechos.

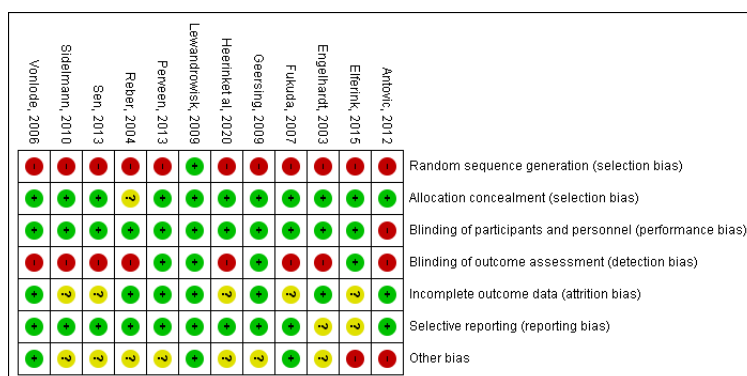


Figura 2- Resumo do risco de viés da Cochrane.

Apenas um único estudo apresentou claramente os critérios utilizados para a seleção dos pacientes, inclusive, aleatorizado e cegando pelo menos no nível dos avaliadores dos desfechos.

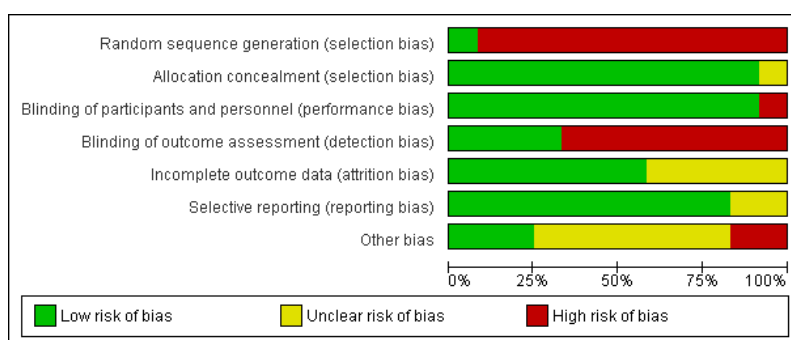


Figura 3- Gráfico do risco de viés da Cochrane

Quadro 2- Sumário dos dados extraídos dos estudos.

<b>Autores</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Método</b>	<b>Resultado</b>
Reynen 2017	Avaliar a utilidade clínica de POC D-dímero	Revisão sistemática limitada a documento em inglês publicados entre 1 de janeiro de 2012 e 17 de outubro de 2017.	Uma revisão sistemática incluída. Sensibilidade do POC foi de 94% a 95% (Wells $\leq$ 4) e 97% (Wells <2). O VPN foi de 94% a 99% (Wells $\leq$ 4) e 99% (Wells <2).
Antovic 2012	Comparar 5 POC D-dímero	Transversal de Acurácia com 60 amostras de sangue foram analisadas.	Usando 0,51g / mL como valor de corte a concordância entre Pathfast® e Tinaquant® (K) = 0,81, P <0,0001). A concordância entre o Tinaquant® e o Cardiac® foi de k = 0,72. Para o Stratus® (k = 0,94) e VIDAS® (k = 0,92). Com NycoCard® (ponto de corte, 0,3 lg / mL) a concordância foi k = 0,24, e o CV de 41%. O CV para os outros quatro ensaios investigados foi <12%.
Perveen 2013	Comparar os POC VIDAS® D-dímero e AQT90 FLEX®	Observacional Prospectivo com 104 pacientes.	O tempo médio para o D-dímero pelo VIDAS® foi de 258 min ( [IQR], 173-360) e por POC de 146 min (IQR, 55-280,5); a diferença de tempo mediana foi 101,5 min (IQR, 82-125,5). Sensibilidade de 83,3% (70,4 a 91,3%); especificidade, 100% ( 93,6-100%).
Sem 2013	Avaliar o POC Alere Triage®	Prospectivo com 100 pacientes. Seguimento de 2 meses.	O Tempo de resposta do dímero D diminuiu 83% com o POC. Os níveis medianos de D-dímero de POC mostraram boa correlação entre pacientes com D-dímero positivo e a pontuação de Wells.
Vonlode 2006	Avaliar POC Innotrac Aio!®	Transversal de Acurácia com 525 pacientes aparentemente hígidos.	Os VPN e VPP foram 99,1% e 55,1% (0,6 mg/L) e 95,9% e 68,3% (1,0 mg/L), com eficiências de teste de 74,9% e 84,5%, respectivamente.
Geersing 2009	Avaliar utilidade clínica de POC D-dímero	Prospectivo com 577 pacientes em unidades de cuidados primários com sinais e sintomas de TVP os Técnicos foram cegados.	Todos os POC tiveram VPN de mais de 98%, com sensibilidade variando de 91% para Clearview Simplify® a 99% para Vidas®, e o tempo para os resultados variaram de 10 minutos (Clearview simplifique®) para 38 minutos (Vidas®). A análise de usabilidade foram comparáveis.
Elferink 2015	Avaliar a utilidade clínica de 8 POC D- dímero	Transversal de Acurácia com 290 pacientes de cuidados primários com suspeita de TVP.	A sensibilidade dos testes foi em média superior a 95% IC 95% (78 - 100%) para POC quantitativo e 91% IC 95% (72 - 99%) para POC qualitativo. Com baixa prevalência de TVP proximal (8,2%), todos os testes atingiram um VPN de pelo menos 99%.
Reber 2004	Avaliar a performance do POC Stratus CS D-dimer®	Observacional prospectivo com 1102 pacientes suspeitos de TVP ou EB.	Com ponto de corte de 400 ng / ml FEU a sensibilidade, especificidade e VPN para exclusão de TEV foram de 96,5% IC 95% (90,1 a 99,3), 46,3% IC 95% (39,4 a 53,2) e IC 95% 96,9% (91,3 a 99,4), respectivamente. Um ponto corte de 300 ng/ml resultou em sensibilidade e VPN ainda maiores.
Geersing 2009	Avaliar a utilidade clínica de POC para D-dímero	Revisão sistemática. Regressão bivariada para examinar fontes de variação e para estimar a sensibilidade e especificidade dos testes.	23 estudos e 13.959 pacientes foram incluídos na meta-análise. A sensibilidade e especificidade combinadas de todos os estudos foi de 0,88 IC 95% (0,83 a 0,92) e 0,70 IC 95% (0,62 a 0,77), respectivamente.
Lewandrowisk 2009	Avaliar o impacto da implementação de um teste D-dímero POC	Transversal com 363 pacientes. Todas as amostras pareadas foram coletadas simultaneamente.	O tempo de retorno do D-dímero (da retirada de sangue para resultado) diminuiu aproximadamente 79% (de 120 minutos para 25 minutos).

## Síntese quantitativa

Nos 11 estudos incluídos na revisão, 08 avaliaram a utilidade clínica do uso de analisadores POC para ensaios de D-dímero em termos de sensibilidade e valor preditivo negativo e outros 03 estudos, em relação tempo para o retorno do resultado do exame. Todos os estudos foram desenvolvidos fora do Brasil. Ao todo, 14 marcas de analisadores de ensaios POC D-dímero quantitativo, qualitativo e semiquantitativo, foram avaliados (apêndice).

A heterogeneidade os estudos incluídos, foi identificada por inspeção visual dos gráficos da meta-análise, ou pelo teste de qui-quadrado. A Quantificação da heterogeneidade foi analisada pelo teste do  $I^2$ , cujos resultados podem variar de 0% a 100%, com intervalo de confiança de 95%, para demonstrar o percentual da variação total entre os estudos devido à heterogeneidade, sendo, portanto, a melhor estimativa utilizada para avaliar a consistência das evidências. É considerada heterogeneidade estatisticamente significativa quando o  $I^2$  é maior que 50% e o valor de  $p$  é menor do que 0,10 (Higgins, 2009).

## Sensibilidade e Valor Preditivo Negativo

Os testes quantitativos se mostraram mais precisos, e provavelmente, por essa razão, podem ser mais úteis nos serviços de emergência. Alguns fabricantes fornecem analisadores que podem ser utilizados para uma gama de biomarcadores, podendo ser uteis para análise de uma variedade de analitos rotineiramente solicitados para pacientes atendidos nestes serviços.

As concentrações de D-dímero obtidas em sangue estabilizado com citratos são comparáveis às registadas em sangue estabilizado com heparina ou EDTA. O fato de poder utilizar sangue total confere ainda mais agilidade no tempo de retorno do resultado do exame. Os testes se mostraram robustos porque variação dos valores de corte de 0,35 a 0,50 mg/L são praticamente sem efeito sobre o NPV. A combinação das estimativas resultou em uma sensibilidade média dos analisadores de ensaio POC para D=Dímero superior a 95% (figuras 4).

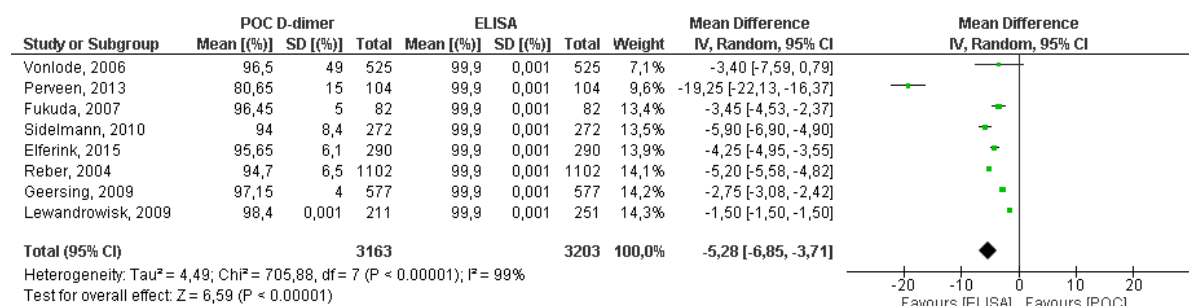


Figura 4- Forest Plot da meta-análise da combinação das estimativas de sensibilidade dos testes POC comparados ao ELISA. Análise por meio de diferença entre as médias com intervalo de confiança de oito estudos observacionais prospectivos e retrospectivos. Como o losango não inclui a linha vertical correspondente a nulidade do efeito (zero) significa que nesta comparação a diferença entre as médias foi estatisticamente significativa, e como o  $I^2$  foi 99%, então a meta-análise não rejeita a hipótese de heterogeneidade.

Todos os analisadores de ensaios POC avaliados apresentaram VPN superior a 97% o que pode ser considerado muito bom quando se pretende afastar hipótese diagnóstica, sugerindo, portanto, existir evidências de que esses analisadores são suficientemente precisos para que possam ter utilidade clínica como sistema de rastreio em combinação com pontuações pré-clínicas. Dessa forma, constituem-se uma ferramenta valiosa para a exclusão de complicações relacionadas a quadros de hipercoagulabilidade, sobretudo TEV em pacientes sintomáticos e classificados com baixo risco pela escala de Wells, quer seja em sala de emergência ou na atenção primária, independente da sua doença de base (figura 5).

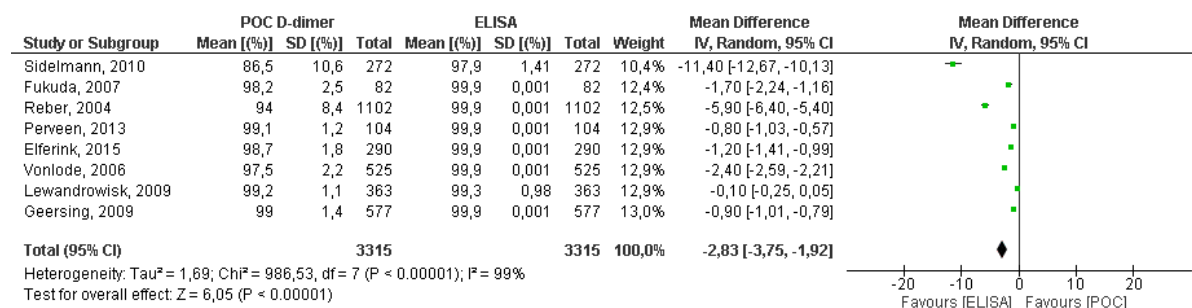


Figura 5- Forest Plot da meta-análise da combinação das estimativas de valor preditivo negativo dos testes POC comparados ao ELISA. Análise por meio de diferença entre as médias com intervalo de confiança de oito estudos observacionais prospectivos e retrospectivos. Como o losango não inclui a linha vertical correspondente a nulidade do efeito (zero) significa que nesta comparação a diferença entre as médias foi estatisticamente significativa, e como o I<sup>2</sup> foi 99%, então a meta-análise não rejeita a hipótese de heterogeneidade.

### Tempo de retorno do exame

O tempo entre a requisição do exame e a entrega dos resultados foi curto o suficiente em todos os analisadores de ensaios POC analisados para cumprir o critério de uma hora de laboratório previsto nas normas internacionais para ensaios POC. A combinação das estimativas na meta-análise para o desfecho tempo de retorno do resultado do exame foi favorável aos analisadores POC. O tempo para a obtenção do resultado do exame utilizando analisadores POC para D-dímero é no mínimo 90 minutos menor do que no teste ELISA (figura 6).

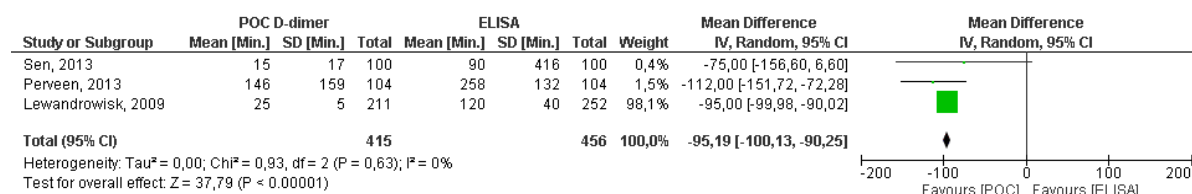


Figura 6- Forest Plot da meta-análise da combinação das estimativas de valor preditivo negativo dos testes POC comparados ao ELISA. Análise por meio de diferença entre as médias com intervalo de confiança de três estudos observacionais prospectivos e retrospectivos. Como o losango não inclui a linha vertical correspondente a nulidade do efeito (zero) significa que nesta comparação a diferença entre as médias foi estatisticamente significativa, e como o I<sup>2</sup> foi 0%, então a meta-análise rejeita a hipótese de heterogeneidade.

Os testes POC se mostraram rápidos para determinação do D-dímero com desempenho analítico comparável com os ensaios realizados em analisadores de laboratório central. Importante

destacar que quase todos os testes quantitativos requerem algum tipo de analisador, que precisa ser mantido e verificado quanto à qualidade.

### **Usabilidade e custos**

Os resultados mostraram que os analisadores POC são de fácil execução e de interpretação dos resultados simplificada, uma vez que seja básica a formação profissional. O teste mais simples de se utilizar foi o Simplify®, que utilizou amostra de sangue total retirada de uma picada num dedo.

Embora os testes POC D-dímero possam ser um pouco menos sensíveis do que aqueles baseados em laboratório, as evidências sugerem que eles são capazes de limitar a carga e os custos adicionais associados aos encaminhamentos e realizações de exames complementares, como por exemplo, tomografias ou ultrassonografias de compressão podendo reduzir os custos e melhorar os desfechos clínicos.

Os custos adicionais devidos a investimentos em analisadores, controles e manutenção dependerão do número de testes realizados por ano. Os custos serão maiores quanto mais baixos forem os volumes de testes demandados no serviço.

### **Qualidade da evidência**

Avaliação da qualidade da evidência foi realizada por desfecho considerando o conjunto das evidências oriundas dos estudos incluídos e foi determinada usando o sistema GRADE, a partir da qual, a qualidade da evidência foi considerada baixa (Apêndice).

## **DISCUSSÃO**

A pandemia causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 se alastrou rapidamente, causando muitas mortes e pressionando os sistemas de saúde em todo o mundo, sobretudo diante da necessidade de incorporação de tecnologias em saúde destinadas não apenas ao diagnóstico e tratamento da doença, mas do manejo de suas complicações também.

Entre a segunda quinzena de agosto e o início de setembro de 2020, uma segunda onda de novos casos de infecção causada pelo SARS-CoV-2 começou a ser reportada em alguns países da Europa, particularmente, no Reino Unido o que está servindo de alerta para outros países, entre eles o Brasil, que no mesmo período começou a apresentar sinais de estabilização das curvas de infecção e de mortes provocadas pela doença, fazendo com que hospitais de campanha fossem desativados em muitos estados e municípios.

Particularmente em pacientes que desenvolvem a forma grave da doença e que evoluem com quadros de pneumonia grave, o desenvolvimento de anormalidades no sistema de coagulação sanguínea, está sendo reportado com frequência na literatura, e reafirmando a relevância da dosagem do D-dímero como estratégia coadjuvante para a estratificação de risco dos pacientes, para os quais,

valores elevados, estão associados com mau prognóstico e alta taxa de mortalidade (Ghys *et al*, 2008).

O D-dímero é um produto da degradação da fibrina e sua quantificação tem sido considerada muito útil na avaliação laboratorial de diversas situações que cursam com distúrbios da hemostasia como na trombose venosa, tromboembolismo pulmonar, sepse, além de várias outras, incluindo a infecção pelo novo coronavírus.

Na tentativa de se reduzir o tempo de retorno do resultado de exames de dosagem do D-dímero para afastar o quanto antes as suspeitas de TEV(TVP ou EP) ou CID em pacientes graves com COVID-19, a utilização de analisadores POC são uma alternativa que pode ser clinicamente útil em unidades nas quais, assim como nas salas de emergência, o tempo para se tomar decisões clínicas pode impactar nos desfechos, ou naquelas onde o acesso aos testes realizados em laboratórios centrais ou a exames de imagens podem ser difícil, como em unidades de atenção primária (Kabrhel, 2013; Lucassen *et al*, 2015).

Diante da gravidade da doença e da possibilidade de uma segunda onda de infecções no Brasil, se tornou urgente a necessidade de se obter resultados confiáveis de testes de D-dímero com boas taxas de sensibilidade e valor preditivo negativo e em curto prazo para, com acurácia e de forma rápida, afastar os casos de complicações relacionadas aos distúrbios da hemostasia e com isso, estabelecer as prioridades e as melhores abordagens terapêuticas possíveis, o que pode ser um diferencial, tendo em vista o esperado aumento na demanda diante na iminente possibilidade de uma segunda onda no país.

As evidências sugerem que realização de testes de D-dímero no ponto de atendimento, combinado com pontuações de probabilidade pré-teste (escala de Wells), pode ser uma maneira rápida e segura de descartar TEP e melhorar experiência dos pacientes nos serviços de saúde.

O melhor resultado em percentual médio de sensibilidade dos testes analisados foi de 98,4% e para o valor preditivo negativo, 99,2%. Melhor tempo (tempo de resposta mais curto) observado utilizando POC foi de 14 minutos. A análise conjunta dos resultados dos estudos revelou que, com o uso do POC, é possível encurtar o tempo para acesso ao resultado do exame em no mínimo 95 minutos (DM = -95,19 min; IC95% -100,13 a -90,25;  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,63$ ).

Como já se esperava, os analisadores POC apresentaram em média menor sensibilidade e menor valor preditivo negativo do que o teste ELISA que podem ser superiores a 99%. Na análise conjunta dos resultados dos estudos a sensibilidade e o VPN dos analisadores POC foram, respectivamente 5,28 e 2,83 pontos percentuais menores do que aqueles observados no ELISA.

Os testes quantitativos são mais precisos, e por isso possivelmente mais úteis na prática clínica para afastar o diagnóstico de TEP. Deve-se destacar o fato de que em alguns analisadores POC ser possível quantificar também uma gama de biomarcadores, pelo que poderiam ser utilizados para uma

gama de testes normalmente realizados nestes serviços, sobretudo diante de pacientes com suspeitas de síndrome coronariana aguda ou sepse não se restringindo apenas à dosagem do D-dímero. Nesse sentido, é possível que, quando adequadamente utilizados, os analisadores POC podem se constituir de fato em um legado deixado pelos gestores que optaram pela sua incorporação nesse período de pandemia pela qual estamos passando no país (Giannitsis *et al*, 2017).

Em relação aos analisadores POC disponíveis no Brasil, cabe destacar algumas de suas principais vantagens e desvantagens. Uma vantagem dos analisadores POC Pathfast® e AQT90 FLEX® é a capacidade de utilizar uma variedade de espécimes de amostras, incluindo sangue total e plasma, em citrato ou em heparina, eliminando assim a necessidade de centrifugação de amostras para analisar diferentes analitos.

O Pathfast®, tem a vantagem de estar equipado com um leitor de código de barras, o que pode agilizar e dar maior segurança ao processo e pode analisar até seis amostras ou parâmetros por execução, a partir de uma única amostra de sangue total. Está limitado, entretanto, a análise de apenas mais 6 analitos além do D-dímero, incluindo troponina I, NTproBNP, PCR, mioglobina, HCG e CKMB.

O analisador Stratus CS® tem como principal vantagem oferecer um dos menores tempos de retorno do exame para D-dímero (14 minutos), porém com a desvantagem em relação ao AQT 90 FLEX relativa ao limitado número de analitos passíveis de serem dosados pelo POC. Além do D-dímero, o analisador é capaz de dosar a troponina I, PCR, NT-proBNP, mioglobina, CKMB e  $\beta$ hCG, à exemplo do que acontece com o Pathfast®.

O AQT90 FLEX® tem a vantagem de utilizar o marcador Európio que possibilita maior desvio de Stoke em relação ao marcador fluoróforo que é comumente utilizado, proporcionando ao analisador um comprimento de onda da luz emitida maior do que o da luz usada para excitação (200 a 300 nm), garantindo maior precisão na análise de mais nove diferentes analitos além do D-dímero, sendo o único analisador POC disponível no país capaz de dosar troponinas I e II e procalcitonina, além dos demais analitos analisados pelos outros POC. Sua desvantagem em relação ao NycoCard, e o mesmo ocorre com o Pathfast®, são suas dimensões físicas, bem maiores.

A principal vantagem do NycoCard® é a sua portabilidade. O analisador tem as seguintes dimensões: 200x170x70 mm e pesa apenas 540g, incluindo a caneta de leitura e baterias. Entretanto, sua desvantagem em relação ao AQT 90 FLEX® é a limitação de analitos que podem ser a dosados pelo analisador, limitando-se a PCR, HbA1c, D-Dimero e  $\mu$ -Albumina e sua precisão.

Portanto, o AQT 90 FLEX® e Pathfast® parecem mais úteis do que NycoCard®, considerando as diferentes possibilidades de análises para diferentes analitos, embora em termos de portabilidade o NycoCard® possa ser mais útil. O Vidas® não pode ser considerado um ensaio POC porque no mesmo, a amostra precisa ser centrifugada antes dos testes.

Dois estudos avaliaram os custos e as consequências da utilização de POC para dosagem de D-dímero. Em todos eles, os POC resultaram em resultados de saúde (QALY) comparáveis, embora houvesse diferenças muito pequenas, razão pelas quais os autores optaram pela análise de custo-minimização, demonstrando que, embora sejam um pouco menos sensíveis do que os testes de D-dímero baseados em laboratório, eles são capazes de limitar a carga e os custos adicionais associados aos encaminhamentos e realizações de testes adicionais, com redução no tempo de entrega dos resultados do teste, que se refletiu na redução dos tempos de permanência e de tomada de decisões clínicas.

A qualidade metodológica dos estudos analisados foi moderada; a maioria foi bem desenhada, mas não foi aleatorizada ou às cegas. O número de testes D-dímero de ponto de atendimento analisados ou comparados em cada estudo foi pequeno, utilizando-se de diferentes pontos de corte e alguns estudos utilizaram a acurácia como medida primária de desfecho para análise de desempenho, o que deve ser considerado como limitações do estudo. Os resultados parecem confiáveis e reproduzíveis com validade interna, mas podem ser diferentes se aplicados em populações maiores e entre diferentes perfis de profissionais de saúde, o que reduz a validade externa e consequentemente o poder de extrapolação dos resultados, sobretudo relativos aos custos, para a realidade brasileira.

## **CONCLUSÃO**

O perfil dos pacientes avaliados nos estudos, diferente do mundo real, no caso, pacientes infectados pelo COVID-19 e a ausência de estudos desenvolvidos no Brasil na revisão, devem ser considerados como limitações do estudo, ainda que o objetivo da revisão fosse avaliar a utilidade clínica do uso de analisadores POC D-dímero para afastar o diagnóstico de TEP e não de COVID-19. Deve-se considerar, entretanto que, por se tratar de uma tecnologia que no país ainda se encontra na fase de difusão inicial, portanto, ainda no início da curva do seu ciclo de vida, é razoável que ainda não exista estudos desenvolvidos no país.

A partir do exposto, o estudo mostrou que existem evidências científicas que sugerem que os uso de analisadores POC para dosagem de D-dímero tem utilidade clínica para afastar os casos de TEV (TEP e EP) CID, em pacientes com diagnóstico de COVID-19 atendidos em sala de emergência ou em unidades de atendimento de Atenção Primária, como complementar à estratificação de risco pela escala de Wells, classificados no núcleo  $\leq 4$  na escala.

Os analisadores, além de possibilitar menor tempo para o retorno do resultado do exame, que pode ser feito no local do atendimento e por pessoal não especializado, são capazes de realizar também a dosagem de outros biomarcadores, em particular, PCR, troponinas I e II e procalcitonina, muito úteis no cotidiano da assistência de pacientes com infarto agudo do miocárdio e portadores de infecções bacterianas, incluindo a sepse, de modo que se possa garantir um legado da incorporação desta tecnologia após a pandemia da COVID-19.

## REFERÊNCIAS

- Antovic JP, Hammarstrom KH, Forslund G, Eintrei J, Sten-Linder M. Comparison of five Point-of-Care D-dimer assays with the standard laboratory method. *Int J Lab Hematol*. 2012 Oct;34(5):495-501. doi: 10.1111/j.1751-553X.2012.01421.x
- Yoo HHB; Mendes FG; Alem CER; Fabro AT; Corrente JE; Queluz TT. Clinicopathological findings in pulmonary thromboembolism: a 24-year autopsy study. *J Bras Pneumol*. 2004;30(5):426-32. doi: 10.1590/S1806-37132004000500005
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médicos assistenciais / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Ministério da Saúde, 2013. [Internet]. 2020 [citado 24 de set 2020]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas Equipamentos Medicos\\_1edicao.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas Equipamentos Medicos_1edicao.pdf)
- Brasil. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - 32 | SE 38 - 19 de setembro de 2020. [Internet]. 2020 [citado 24 de set 2020]. Disponível em: [https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/23/Boletim-epidemiologico-COVID-32-final-23.09\\_18h30.pdf](https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/23/Boletim-epidemiologico-COVID-32-final-23.09_18h30.pdf).
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. [Internet]. 2020 [citado 24 de set 2020]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grade.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf) Acesso em: mai. 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4. ed., revisada e atualizada – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [Internet]. 2020 [citado 24 de ago 2020]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_3ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_3ed.pdf)
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Secretaria Especial de Saúde Indígena. Orientações para manejo de pacientes com COVID-19.– Brasília: Ministério da Saúde, 2020. [Internet]. 2020 [citado 14 de ago 2020]. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/18/Covid19-Orientac--o esManejoPacientes.pdf>.
- CADTH, 2017. Environmental scan: approaches to diagnosing acute pulmonary embolism in Canada: current practice, challenges, and availability of testing. Ottawa: CADTH; 2017. [Internet]. 2020 [citado 14 de set 2020]. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0307\\_PE\\_Imaging\\_in\\_Canada.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0307_PE_Imaging_in_Canada.pdf).
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Chen T,Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368(March):m1091. doi:10.1136/bmj.m1091
- Cho, E. S., McClelland, P. H., Cheng, O., Kim, Y., Hu, J., Zenilman, M. E., & D'Ayala, M. (2020). Utility of d-dimer for diagnosis of deep vein thrombosis in coronavirus disease-19 infection. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, S2213-333X (20)30420-0. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.07.009>
- Clerkin KJ, Fried JA, Rakhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020 Mar 21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
- Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL. Mortalidade por embolia pulmonar no Brasil entre 1989 e 2010: disparidades regionais e por gênero. *Arq Bras Cardiol [revista eletrônica]*. 2016. Doi: 10.5935/abc.20160001.

- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:2352–71. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
- Elferink RFM, Loot AE, Van de Klashorst CGJ, Hulsebos-Huygen M, Piersma-Wichers M, Oudega R. Clinical evaluation of eight different D-dimer test for the exclusion of deep venous thrombosis in primary care patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015; 75:230-8. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.993697>
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020 Mar 4. doi: 10.1002/ajh.25774
- Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, Moons KG. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009;339: b2990. doi: 10.1136/bmj.b2990
- Geersing GJ, Petra EMG, Lucassen WAM, Büller HR, Cate H, Hoes AW et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study *BMJ* 2012; 345 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e6564>
- Ghys T, Achtergael W, Verschraegen I, Leus B, Jochmans K. Diagnostic accuracy of the Triage® D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism in outpatients. *Thrombosis Research* Volume 121, Issue 6, 2008, Pages 735-741 *Thrombosis Research*. doi: 10.1016/j.thromres.2007.07.012
- Giannitsis E, Mair J, Christersson C, Siegbahn A, Huber K, Jaffe AS, Peacock WF, Plebani M, Thygesen K, Möckel M, Mueller C, Lindahl B; Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology (ESC) Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017 Feb;6(1):69-80. doi: 10.1177/2048872615610870.
- Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. 2009. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* 172: 137–159. doi: 10.1111/j.1467-985X.2008.00552.x
- Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;14:1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175.
- Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162-170. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.060.
- Huang, I, Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14, 1753466620937175. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>
- Kabrhel C. Pretest probability assessment combined with Point-of-Care D-dimer testing allows primary care physicians to rule out pulmonary embolism. *Evid Based Med*. 2013 Oct;18(5):187-8. doi: 10.1136/eb-2012-101120.
- Kim TK, Oh SW, Mok YJ, Choi EY. Fluorescence immunoassay of human D-dimer in whole blood. *J Clin Lab Anal*. 2014 Jul;28(4):294-300. doi: 10.1002/jcla.21683.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. Published online April 10, 2020. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Lewandrowski E, Nichols J, Van Cott E, Grisson R, Louissaint A, Benzer T, Lewandrowski K. Implementation of a rapid whole blood D-dimer test in the emergency department of an urban academic medical center: impact on ED length of stay and ancillary test utilization. *Am J Clin Pathol*. 2009 Sep;132(3):326-31. doi: 10.1309/AJCP6US3ILGEAREE.
- Lew TW, Kwek TK, Tai D, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003; 290:374–80. doi: 10.1001/jama.290.3.374
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy *Thromb*. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
- Lucassen WA, Erkens PM, Geersing GJ, Büller HR, Moons KG, Stoffers HE, van Weert HC. Qualitative Point-of-Care D-dimer testing compared with quantitative D-dimer testing in excluding pulmonary embolism in primary care. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(6):1004-9. doi: 10.1111/jth.12951

- Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J* 2004;31:4–13. [Internet]. 2020 [citado 14 de set 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC387426/pdf/20040300s00003p4.pdf>
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27 [E-pub ahead of print]. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286
- Maffei FH, Faleiros AT, Venezian CA, Franco MF. Contribuição ao estudo da incidência e anatomia patológica do tromboembolismo pulmonar em autópsias. *Rev Assoc Med Bras*. 1980; 26:7-9.
- Marquardt U, Apau D. Point-of-Care D-dimer testing in emergency departments. *Emerg Nurse*. 2015 Sep;23(5):29-35. doi: 10.7748/en.23.5.29. e1459.
- McRae MP, Simmons GW, Christodoulides NJ, Lu Z, Kang SK, Fenyó D, Alcorn T, Dapkins IP, Sharif I, Vurmaz D, Modak SS, Srinivasan K, Warhadpande S, Shrivastav R, McDevitt JT. Clinical decision support tool and rapid Point-of-Care platform for determining disease severity in patients with COVID-19. *Lab Chip*. 2020 Jun 21;20(12):2075-2085. doi: 10.1039/d0lc00373e
- Menna-Barreto S, Cerski MR, Gazzana MB, Stefani SD, Rossi R. Tromboembolia pulmonar em necropsias no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1985-1995. *J Bras Pneumol*. 1997;23(3):131-6.
- Michiels JJ, Gadisseur A, van der Planken M, Schroyens W, De Maeseneer M, Hermsen JT, Trienekens PH, Hoogsteden H, Pattynama PM. Different accuracies of rapid enzyme-linked immunosorbent, turbidimetric, and agglutination D-dimer assays for thrombosis exclusion: impact on diagnostic work-ups of outpatients with suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Oct;32(7):678-93. doi: 10.1055/s-2006-951296.
- Orsi FA, et al. Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.001.
- Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos IC, Goekoop RJ, Rodger MA, et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010 Apr;125(4): e123-e127. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.009
- Perveen S, Unwin D, Shetty AL. Point of Care D-Dimer Testing in the Emergency Department: A Bioequivalence Study. *Ann Lab Med* 2013; 33(1): 34-38. doi:10.3343/alm.2013.33.1.34
- Reber G, Bounameaux H, Perrier A, Moerloose P. A new rapid Point-of-Care D-dimer enzyme-linked immunosorbent assay (Stratus CS D-dimer) for the exclusion of venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004 Jul;15(5):435-8. doi: 10.1097/01.mbc.0000114443.59147.c4.
- Reibschied SM. Tromboembolia pulmonar: incidência, etiopatogenia e fisiopatologia. In: Maffei FH, Yoshida WB, Moura R. et al. *Doenças vasculares periféricas*. vol. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S/A; 2016. p. 1862.
- Reynen E, Severn M. Point-of-Care D-Dimer Testing: A Review of Diagnostic Accuracy, Clinical Utility, and Safety. Ottawa: CADTH; 2017 Nov. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal). [Internet]. 2020 [citado 14 de set 2020]. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526296/pdf/Bookshelf\\_NBK526296.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526296/pdf/Bookshelf_NBK526296.pdf)
- Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1251-1261. doi: 10.1111/jth.13694
- Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Lab Med*. 2016 May;47(2):90-102. doi: 10.1093/labmed/lmw001
- Sen B, Kesteven P, Avery P. Comparison of D-dimer point of care test (POCT) against current laboratory test in patients with suspected venous thromboembolism (VTE) presenting to the emergency department (ED). *J Clin Pathol*. 2014 May;67(5):437-40. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201975.
- Sidemann JJ, Gram J, Larsen A, Overgaard K, Jespersen J. Analytical and clinical validation of a new Point-of-Care testing system for determination of D-Dimer in human blood. *Thromb Res*. 2010;126(6):524-530. doi:10.1016/j.thromres.2010.08.012
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768

von Lode, P., Rainaho, J., Laiho, M. K., Punnonen, K., Peltola, O., Harjola, V-P., & Pettersson, K. (2006). Sensitive and quantitative, 10-min immunofluorometric assay for D-dimer in whole blood. *Thrombosis Research*, 118, 573-585. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.013

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23, Suppl 1):4-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66

Wu Z, McGoogan JM. Características e lições importantes do surto de doença coronavírus 2019 (COVID-19) na China: resumo de um relatório de 72 314 casos do Centro Chinês de Controle de Doenças e Prevenção. *JAMA* 2020; publicado online em 24 de fevereiro. doi: 10.1001/jama.2020.2648.



Marcas e modelos dos analisadores POC avaliados nos estudos incluídos na revisão.

Marcas/Modelos	Princípio do Teste/Amostra	Fabricante	Registro ANVISA
Cardiac®	Anticorpo monoclonal/sangue total	Roche	Não
Alere Triage®	Fluorescência/sangue/plasma	Biosite	Não
Nycocard®	Método sanduiche/plasma	Nycomed Pharma	25351667977/2013-31
Simplify®	Imunocromatografia/sangue/plasma	Inverness Medical	Não
AQT 90 FLEX®	Imunofluorescência/Európio/sangue/plasma	Radiometer	25351589718/2008-49
SimpliRed®	Aglutinação/Qualitativo/sangue	AGEN Biomedical	Não
Stratus CS®	Método sanduiche/sangue/plasma	Siemens	25351725689/2013-94
Mini VIDAS®	Método sanduiche/plasma	Bio-Mérieux	Não
PATHFAST®	Imunoensaio enzimático/sangue/plasma	Mitsubishi	25351126161/2009-24
Hipro AFS/1®	Imunoturbidimétrico/citrato de sódio	Hipro Biotechnology	Não
Standard F200®	Imunoensaio de fluxo lateral/plasma	SD Biosensor	Não
iChroma-II®	Imunoensaio de fluxo lateral/plasma	Boditech Med	Não
AFIAS-1®	Imunoensaio de fluxo lateral/plasma	Boditech Med	Não
Nano-Checker 710®	Imunocromatografia/sangue/plasma	Nano-Ditech	Não

### Sumário de resultados da avaliação da qualidade da evidência (GRADE)

Certainty assessment							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com ensaios ensaios imunoenzimáticos	Com Ensaios D-dímero point-of-care		Risco com ensaios imunoenzimáticos	Diferença de risco com Ensaios D-dímero point-of-care	
<b>Sensibilidade (seguimento: média 1 semanas; avaliado com: Percentual de Sensibilidade)*</b>												
6590 (8 estudos observacionais)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>e</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	3315	3275	-	A média sensibilidade foi <b>0.95 %</b>	DM <b>0.07 % mais</b> (0.19 mais para 0.01 mais)	
<b>Usabilidade (seguimento: média 1 semana; avaliado como: Facilidade de uso)*</b>												
62 (3 estudos observacionais)	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>e</sup>	não grave <sup>f</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	A diversidade dos estudos recuperados e as técnicas e desfechos utilizadas para avaliar a usabilidade em termos de facilidade de uso dificulta fazer comparações diretas.					
<b>Tempo de Retorno (seguimento: média 1 dia; avaliado como: Tempo para a entrega do resultado)</b>												
1332 (3 estudos observacionais)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>f</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	666	666	-	A média tempo de Retorno foi <b>156 minutos</b>	DM <b>94 minutos mais alto</b> (72 mais alto para 335,5 mais alto)	
<b>Valor Preditivo Negativo (seguimento: média 1 mês; avaliado com: Exames negativos em doentes que de fato não tiveram a doença)</b>												
6590 (8 estudos observacionais)	grave	grave	não grave	grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	3315	3275	-	A média valor Preditivo Negativo foi <b>99.9 %</b>	<b>0 %</b> (0 para 0)	

#### Explicações:

- Considerou-se os percentuais de sensibilidade e valor preditivo negativo (VPN).
- Estudos observacionais na maioria transversal, sem a devida descrição dos critérios utilizados para a seleção dos participantes e sem aleatorização.
- Diferentes delineamentos embora utilizando as mesmas medidas de desfecho na maioria.
- Considerou-se as taxas, chances ou probabilidades de mudanças na suspeita diagnóstica, nas rotas e fluxos de atendimento do paciente, tempo de retorno do resultado do exame e no tempo para início do tratamento definitivo.
- Diferentes estratégia e desfechos foram utilizados nos estudos para avaliar a usabilidade em termos de facilidade de uso, mas nenhuma resultou e dados quantitativos.
- Os estudos consideraram diferentes critérios para mensuração do tempo de retorno.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE DOS AUTORES

Em relação ao artigo “Utilidade clínica de analisadores de ensaio D-Dímero *Ponit-of-Care* para exclusão de tromboembolismo pulmonar em pacientes com COVID-19”, na condição de responsável pela submissão, eu, Roberto Carlos Lyra Silva (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9416-9525>), Idealizador do estudo, declaro não haver conflitos de interesses de ordem financeira na publicação do referido artigo. Todos os autores são servidores públicos federais e pesquisadores na área de avaliação de tecnologias em saúde (ATS).

## DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Em relação ao artigo “Utilidade clínica de analisadores de ensaio D-Dímero *Ponit-Of-Care* para exclusão de tromboembolismo pulmonar em pacientes com COVID-19”, na condição de responsável pela submissão, eu, Roberto Carlos Lyra Silva (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9416-9525>), Idealizador do estudo e responsável pela análise dos dados e discussão dos resultados declaro que os demais autores contribuíram na elaboração do referido artigo, na forma como descrita abaixo:

- 1- Isabelle Vasconcelos de Souza: Foi responsável pela discussão dos resultados
- 2- Antônio Augusto de Freitas Peregrino: Foi responsável pela análise dos dados
- 3- Cássio Maia Pessanha: Foi responsável pela análise crítica dos estudos incluídos
- 4- Isabella Barbosa Meireles: Foi Responsável pela revisão do texto
- 5- Carlos Roberto Lyra da Silva: Foi Responsável pela revisão e formatação do texto