

Utilidade clínica de analisadores de ensaio D-dímero *Point-of-Care* para exclusão de tromboembolismo pulmonar em pacientes com COVID-19*Clinical utility of Point-of-Care D-dimer assay analyzers to exclude pulmonary thromboembolism in patients with COVID-19**Utilidad clínica de los analizadores de ensayo de dímero D en el lugar de atención para excluir la tromboembolia pulmonar en pacientes con COVID-19***Roberto Carlos Lyra Silva¹**

ORCID: 0000-0001-9416-9525

Isabelle Vasconcelos de Souza¹

ORCID: 0000-0002-2984-7526

Antônio Augusto de Freitas Peregrino²

ORCID: 0000-0002-6617-480X

Cássio Maia Pessanha³

ORCID: 0000-0002-7296-5923

Isabella Barbosa Meireles³

ORCID: 0000-0001-9416-9525

Carlos Roberto Lyra da Silva¹

ORCID: 0000-0002-4327-6272

¹Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Brasil.

²Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Brasil.

³Hospital Federal Cardoso Fontes. Rio de Janeiro, Brasil.

Como citar este artigo:

Silva RCL, Souza IV, Peregrino AAF, Pessanha CM, Meireles IB, Silva CRL. Utilidade clínica de analisadores de ensaio D-dímero *Point-of-Care* para exclusão de tromboembolismo pulmonar em pacientes com COVID-19. Glob Acad Nurs. 2020;1(3):e58. <https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200058>

Autor correspondente:

Roberto Carlos Lyra Silva
E-mail: proflyra@gmail.com

Editor Chefe: Caroliny dos Santos Guimarães da Fonseca
Editor Executivo: Kátia dos Santos Armada de Oliveira

Submissão: 07-10-2020

Aprovação: 14-10-2020

Resumo

Objetivou-se 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. 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. 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. As evidências sugerem que os usos 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

The aim was to evaluate the clinical utility of D-dimer POC assay analyzers to rule out the diagnosis of PTE in adult patients diagnosed with COVID-19. Systematic review and meta-analysis. The evaluated technology was the Point-of-Care D-dimer assay analyzer. To combine the effect estimates whose measure was the difference between the means, the random effect model was used. We included 10 studies that evaluated 14 Point-of-Care analyzers compared to the Enzyme Linked Immunosorbent Assay. All Point-of-Care analyzers evaluated showed sensitivity and NPV greater than 95 and 97%, respectively, with an average return time of 95 minutes. Evidence suggests that the use of Point-of-Care analyzers for D-dimer is clinically useful to rule out cases of pulmonary thromboembolism and other thromboembolic complications in patients with COVID-19 treated in the emergency room or in primary care units.

Descriptors: Blood Clotting Disorders; Blood Clotting Tests; Pulmonary Embolism; Enzyme Immunoabsorption Tests; Point-of-Care Tests; Coronavirus Infection.

Resumen

El objetivo fue evaluar la utilidad clínica de los analizadores de ensayo POC de dímero D para descartar el diagnóstico de TEP en pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19. Revisión sistemática y metaanálisis. La tecnología evaluada fue el analizador de ensayo de dímero D *Point-of-Care*. Para combinar las estimaciones del efecto cuya medida fue la diferencia entre las medias, se utilizó el modelo de efectos aleatorios. Se incluyeron 10 estudios que evaluaron 14 analizadores de punto de atención en comparación con el ensayo de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Todos los analizadores *Point-of-Care* evaluados mostraron una sensibilidad y VPN superiores al 95 y 97%, respectivamente, con un tiempo de retorno promedio de 95 minutos. La evidencia sugiere que el uso de analizadores de punto de atención para el dímero D es clínicamente útil para descartar casos de tromboembolismo pulmonar y otras complicaciones tromboembólicas en pacientes con COVID-19 tratados en la sala de emergencias o en las unidades de atención primaria.

Descritores: Trastornos de la Coagulación Sanguínea; Pruebas de Coagulación Sanguínea; Embolia Pulmonar; Pruebas de Imunoabsorción Enzimática; Pruebas de Punto de Atención; Infección por Coronavírus.



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 tratamento¹.

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 país²⁻⁴.

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 clínicos⁴⁻⁶.

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^{6,7}.

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 doença⁸⁻¹⁷.

O risco de TEP entre os pacientes infectados pela 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 PaO₂/FiO₂ e instabilidade hemodinâmica, recomenda-se, nos casos suspeitos de trombose venosa profunda aguda (TVP) e 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^{18,19}.

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 e principalmente entre os não sobreviventes (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^{14,19-21}.

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 colorimétrica²².

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 (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*^{22,23}.

Não existe no Brasil nenhuma Diretriz Clínica ou Parecer Técnico Científico (PTC) publicado 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 pela COVID-19²³⁻²⁵.

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.º 10301160185); o *Pathfast D-Dimer*®, fabricado pela *Mitsubishi Chemical Medicine Corporation* do Japão (ANVISA n.º 10071770613); *Stratus CS Stat*®, fabricado pela empresa *Siemens Healthcare Diagnostic*, dos Estados



Unidos da América (ANVISA n.º 10345161924); e o *Nycocard Reader II*®, fabricado *Abbott Diagnostics Technologies da Noruega* (ANVISA n.º 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.

Objetivou-se 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.

Metodologia

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 utilizada 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 ≤ 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 ≤ 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.

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 priorizados: 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.

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 à 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. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2020

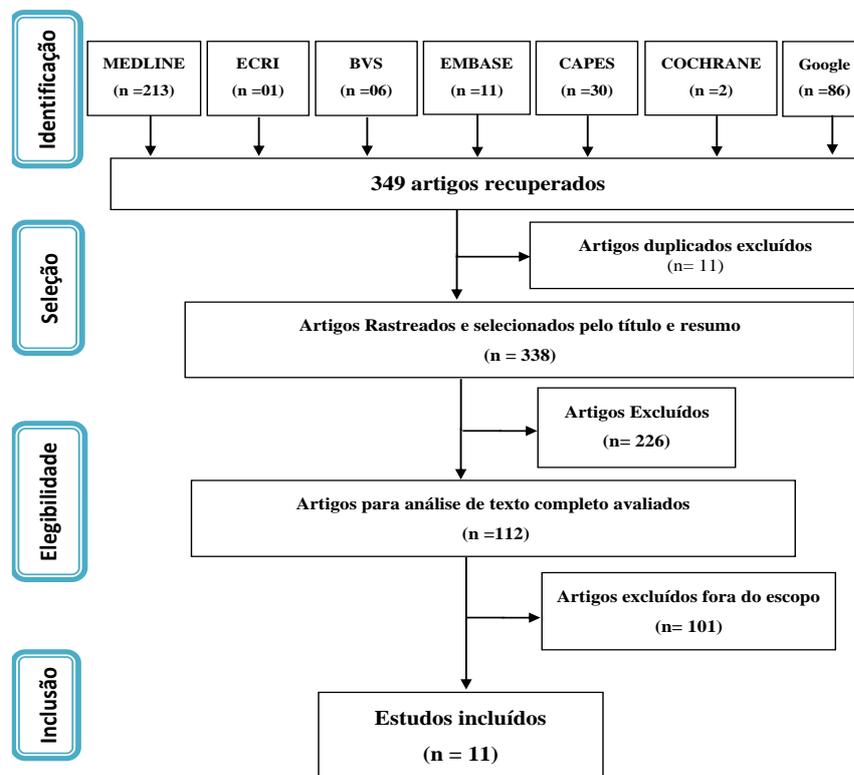
PICOS	DeCS	MeSH	Emtree
População	Embolia Pulmonar; Tromboembolia Pulmonar; Tromboembolismo Pulmonar; Tromboembolia Venosa; Tromboembolia	<i>Pulmonary Embolism; Embolism, Pulmonary; Embolisms, Pulmonary; Pulmonary Thromboembolisms; Pulmonary Thromboembolism; Thromboembolism, Pulmonary; Thromboembolisms,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

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 Inclusão²⁶.

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*). Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2020



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 recuperada 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 (Quadro 2).

A avaliação pelo AMSTAR-2 indicou que 02 revisões sistemáticas apresentaram qualidade metodológica moderada e 01 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.

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 2. Resumo do risco de viés da Cochrane. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2020

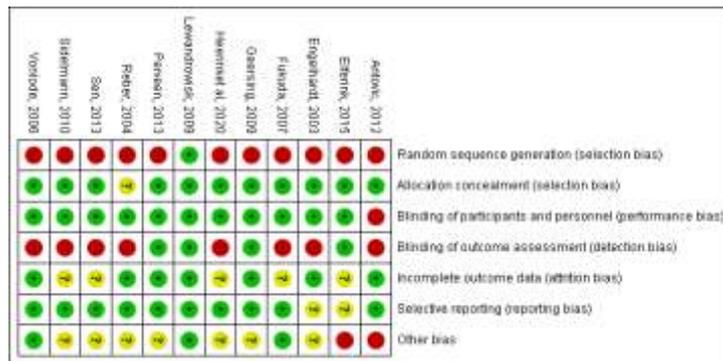
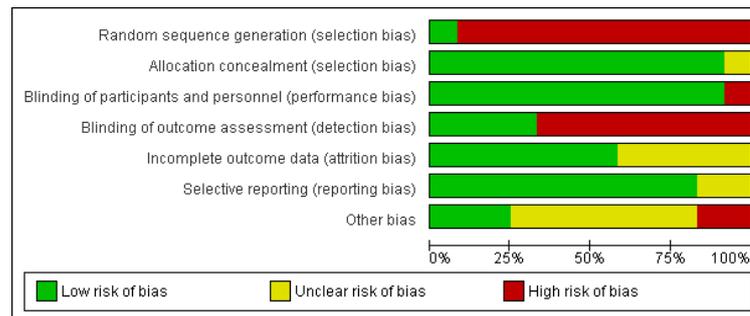


Figura 3. Gráfico do risco de viés da Cochrane. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2020



Quadro 2. Sumário dos dados extraídos dos estudos. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2020

Autores	Objetivo	Método	Resultado
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% (<i>Wells</i> ≤4) e 97% (<i>Wells</i> <2). O VPN foi de 94% a 99% (<i>Wells</i> ≤4) e 99% (<i>Wells</i> <2).



Antovic 2012	Comparar 5 POC D-dímero	Transversal de 60 amostras de sangue foram analisadas.	Usando 0,5lg / mL como valor de corte a concordância entre <i>Pathfast</i> [®] e <i>Tinaquant</i> [®] (K) = 0,81, P <0,0001). A concordância entre o <i>Tinaquant</i> [®] e o <i>Cardiac</i> [®] foi de k = 0,72. Para o <i>Stratus</i> [®] (k = 0,94) e VIDAS [®] (k = 0,92). Com <i>NycoCard</i> [®] (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 <i>Wells</i> .
Vonlode 2006	Avaliar POC <i>Innotrac Aio!</i> [®]	Transversal de 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 <i>Clearview Simplify</i> [®] a 99% para <i>Vidas</i> [®] , e o tempo para os resultados variaram de 10 minutos (<i>Clearview Simplify</i> [®]) para 38 minutos (VIDAS [®]). A análise de usabilidade foram comparáveis.
Elferink 2015	Avaliar a utilidade clínica de 8 POC D-dímero	Transversal de 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 <i>Stratus CS D-dimer</i> [®]	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 I², 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



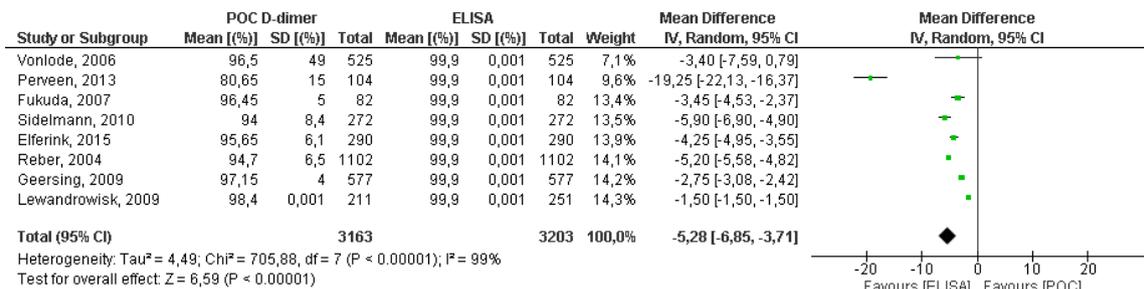
As concentrações de D-dímero obtidas em sangue estabilizado com citratos são comparáveis às registradas em sangue estabilizado com heparina ou EDTA. O fato de poder utilizar sangue total confere ainda mais agilidade no tempo de retorno do resultado do exame. Os testes se mostraram robustos porque variação 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% (Figura 4).

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 0,10²⁷.

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 úteis para análise de uma variedade de analitos rotineiramente solicitados para

Figura 4. Forest Plot da meta-análise da combinação das estimativas de sensibilidade dos testes POC comparados ao ELISA. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2020

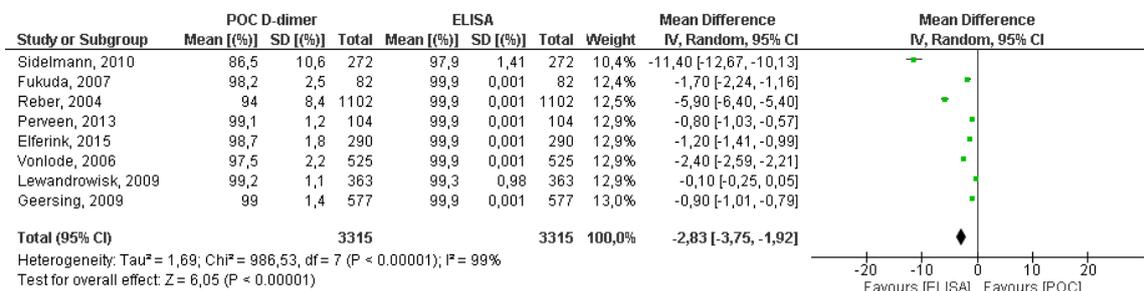


Nota: Análise por meio de diferença entre as médias com intervalo de confiança de oito estudos observacionais prospectivos e retrospectivos. Como o losango não inclui a linha vertical correspondente, a nulidade do efeito (zero) significa que, nesta comparação, a diferença entre as médias foi estatisticamente 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 rastreamento 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. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2020



Nota: 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.

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

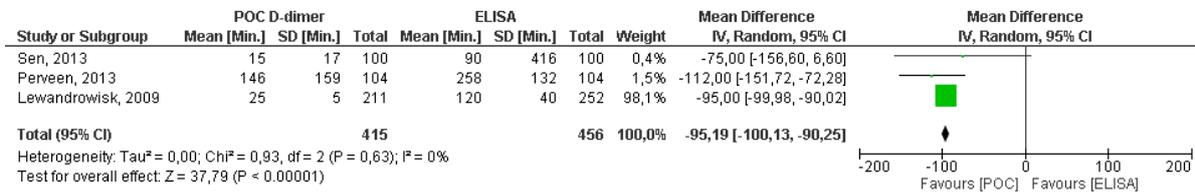
ensaios POC analisados para cumprir o critério de uma hora de laboratório previsto nas normas internacionais para ensaios POC. A combinação das estimativas na meta-análise



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. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2020



Nota: 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 I² 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 ao 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 mortalidade²⁸.

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 é 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^{29,30}.



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 β 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-Dímero e μ -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 analisado ou comparado 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 limitação do estudo. Os resultados parecem confiáveis e reproduzíveis com validade interna, mas podem ser diferentes se aplicados em

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, combinada 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; I² = 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 país³¹.

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



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 pela 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 ≤ 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

1. Jiménez D, 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.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23, Suppl 1):4-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66
3. 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.
4. 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*. 2016. doi: 10.5935/abc.20160001.
5. 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.
6. 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.
7. 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
8. 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
9. Clerkin KJ, Fried JA, Rakhekar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020 Mar 21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
10. 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.
11. Lodigiani C, Lapichino 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
12. 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
13. 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>
14. 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
15. 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
16. Klok FA, Kruijff 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.
17. 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
18. 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.



19. 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.
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
21. Cho ES, McClelland PH, Cheng O, Kim Y, Hu J, Zenilman ME, D'Ayala M. Utility of d-dimer for diagnosis of deep vein thrombosis in coronavirus disease-19 infection. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*. 2020;S2213-333X(20)30420-0. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.07.009
22. 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
23. McRae MP, Simmons GW, Christodoulides NJ, Lu Z, Kang SK, Fenyo 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
24. 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.
25. 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.
26. Ministério da Saúde. (BR) 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
27. 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
28. 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
29. 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.
30. 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
31. 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.

Apêndice

Estratégias de busca utilizadas nas bases pesquisadas.

	<p>((("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields]) AND ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("embolism"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]) OR "embolism pulmonary"[All Fields])) OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("embolisms"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]) OR "embolisms pulmonary"[All Fields]) OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR "pulmonary thromboembolisms"[All Fields]) OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("pulmonary thromboembolism"[All Fields]) OR "pulmonary thromboembolism"[All Fields]) OR ("pulmonary thromboembolism"[All Fields]) OR ("pulmonary thromboembolism"[All Fields]) OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("thromboembolism"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]) OR "thromboembolism pulmonary"[All Fields]) OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("thromboembolisms"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]) OR "thromboembolisms pulmonary"[All Fields]) AND ("point of care systems"[MeSH Terms] OR ("point of care"[All Fields] AND "systems"[All Fields]) OR "point of care systems"[All Fields] OR ("point"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "systems"[All Fields]) OR "point of care systems"[All Fields])) OR ("point of care systems"[MeSH Terms] OR ("point of care"[All Fields] AND "systems"[All Fields]) OR "point of care systems"[All Fields] OR ("point"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "technology"[All Fields]) OR "point of care technology"[All Fields]) OR ("point of care systems"[MeSH Terms] OR ("point of care"[All Fields] AND "systems"[All Fields]) OR "point of care systems"[All Fields] OR ("point"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "enzyme linked immunosorbent assay"[MeSH Terms] OR ("enzyme linked"[All Fields] AND "immunosorbent"[All Fields] AND "assay"[All Fields]) OR "enzyme linked immunosorbent assay"[All Fields] OR ("enzyme"[All Fields] AND "linked"[All Fields]</p>
--	--



Medline (213)	AND "immunosorbent"[All Fields] AND "assay"[All Fields]) OR "enzyme linked immunosorbent assay"[All Fields]) OR ("enzyme linked immunosorbent assay"[MeSH Terms] OR ("enzyme linked"[All Fields] AND "immunosorbent"[All Fields] AND "assay"[All Fields]) OR "enzyme linked immunosorbent assay"[All Fields] OR ("assay"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "linked"[All Fields] AND "immunosorbent"[All Fields]) OR "assay enzyme linked immunosorbent"[All Fields]) OR ("enzyme linked immunosorbent assay"[MeSH Terms] OR ("enzyme linked"[All Fields] AND "immunosorbent"[All Fields] AND "assay"[All Fields]) OR "enzyme linked immunosorbent assay"[All Fields] OR ("assays"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "linked"[All Fields] AND "immunosorbent"[All Fields]) OR "assays enzyme linked immunosorbent"[All Fields]) OR ("enzyme linked immunosorbent assay"[MeSH Terms] OR ("enzyme linked"[All Fields] AND "immunosorbent"[All Fields] AND "assay"[All Fields]) OR "enzyme linked immunosorbent assay"[All Fields] OR ("enzyme linked immunosorbent assay"[MeSH Terms] OR ("enzyme linked"[All Fields] AND "immunosorbent"[All Fields] AND "assay"[All Fields]) OR "enzyme linked immunosorbent assay"[All Fields] OR ("enzyme"[All Fields] AND "linked"[All Fields] AND "immunosorbent"[All Fields] AND "assays"[All Fields]) OR "enzyme linked immunosorbent assays"[All Fields]) OR ("enzyme linked immunosorbent assay"[MeSH Terms] OR ("enzyme linked"[All Fields] AND "immunosorbent"[All Fields] AND "assay"[All Fields]) OR "enzyme linked immunosorbent assay"[All Fields] OR ("immunosorbent"[All Fields] AND "assay"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "linked"[All Fields]) OR "immunosorbent assay enzyme linked"[All Fields]) OR ("enzyme linked immunosorbent assay"[MeSH Terms] OR ("enzyme linked"[All Fields] AND "immunosorbent"[All Fields] AND "assay"[All Fields]) OR "enzyme linked immunosorbent assay"[All Fields] OR ("immunosorbent"[All Fields] AND "assays"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "linked"[All Fields]) OR "immunosorbent assays enzyme linked"[All Fields]) OR ("elisa s"[All Fields] OR "elisas"[All Fields] OR "enzyme linked immunosorbent assay"[MeSH Terms] OR ("enzyme linked"[All Fields] AND "immunosorbent"[All Fields] AND "assay"[All Fields]) OR "enzyme linked immunosorbent assay"[All Fields] OR "elisa"[All Fields])) AND "d dimer"[All Fields]
Embase (6)	((lung AND embolism OR thromboembolism OR venous) AND thromboembolism OR deep) AND vein AND thrombosis AND point AND of AND care AND testing OR d) AND immunoassay AND enzyme AND linked AND immunosorbent AND assay AND d AND dimer AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [review]/lim)
Cochrane (6)	#1- Pulmonary Embolism or Embolism, Pulmonary or Embolisms, Pulmonary or Pulmonary Thromboembolisms or Pulmonary Thromboembolism or Thromboembolism, Pulmonary or Thromboembolisms, Pulmonary (4555 docs) #2- Enzyme-Linked Immunosorbent Assay or Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent or Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent or Enzyme Linked Immunosorbent Assay or Enzyme-Linked Immunosorbent Assays or Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked or Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked or ELISA (13337 docs) #3- Point-of-Care Systems or Point of Care Technology or Point-of-Care (4011 docs) #4- D dimer (1937 docs); #5- #1 and #2 and #3 and #4
BVS (6)	(tw:(Embolia Pulmonar or Tromboembolia Pulmonar or Tromboembolismo Pulmonar or Tromboembolia Venosa or Tromboembolia)) AND (tw:(Sistemas Automatizados de Assistência Junto ao Leito or Tecnologia de Assistência Junto ao Leito)) AND (tw:(Ensaio de Imunoabsorção Enzimática or ELISA or Ensaio Imunoabsorvente Enzima-Associado or Ensaio Imunoabsorvente Ligado à Enzima or Ensaio de Imunoabsorção Ligado à Enzima))
ECRI (1)	Point-of-Care D dimer Assay or POC D dimer assay
CAPES (30)	"d-dímero"
Google (86)	"d dimer assay" and "Thromboembolism, Pulmonary"

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-Mériex	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 Ensaio D-dímero point-of-care		Risco com ensaios imunoenzimáticos	Diferença de risco com Ensaio D-dímero point-of-care	
Sensibilidade (seguimento: média 1 semanas; avaliado com: Percentual de Sensibilidade)*												
6590 (8 estudos observacionais)	grave +	não grave	não grave	grave *	nenhum	⊕⊕⊕⊕ BASTA	3315	3275	-	A média sensibilidade foi 99,9 %	DM 0,07 % mais (0,19 mais para 0,01 mais)	
Usabilidade (seguimento: média 1 semana; avaliado como: Facilidade de uso)*												
62 (3 estudos observacionais)	grave +	não grave	grave *	não grave *	nenhum	⊕⊕⊕⊕ BASTA	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.					
Tempo de Retorno (seguimento: média 1 dia; avaliado como: Tempo para a entrega do resultado)												
1332 (3 estudos observacionais)	grave +	não grave	não grave	grave *	nenhum	⊕⊕⊕⊕ BASTA	666	666	-	A média tempo de Retorno foi 156 minutos	DM 94 minutos mais alto (72 mais alto para 335,5 mais alto)	
Valor Preditivo Negativo (seguimento: média 1 mês; avaliado com: Exames negativos em doentes que de fato não tiveram a doença)												
6590 (8 estudos observacionais)	grave	grave	não grave	grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ MUITO BASTA	3315	3275	-	A média valor Preditivo Negativo foi 99,9 %	0 % (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.

