

Linha Dímero-D

Um ensaio completo para melhorar os cuidados com o paciente

- Completamente automatizado
- Fácil de usar
- Confiável
- Clinicamente Validado



Stago

Uma ferramenta de diagnóstico e acompanhamento

Exclusão do tromboembolismo venoso (TEV): um desafio clínico

A **dosagem do Dímero-D** em conjunto com a análise padronizada da **Probabilidade Pré-teste (PPT)** é usada com sucesso **para a exclusão da TEV sem a necessidade de um estudo por imagem**, desde que o ponto de corte (*cut off*) para o ensaio do Dímero-D tenha sido estabelecido e validado objetivamente para este fim.

Um **teste seguro de Dímero-D** deve mostrar um equilíbrio adequado entre **sensibilidade** e **especificidade**⁸. Desempenho do ensaio clínico de Dímero-D recomendado para a exclusão segura da TEV:

- sensibilidade >95%

Existem dois tipos de ensaios:

- ▶ **Ensaio de Dímero-D de alta sensibilidade**⁹: >95% e especificidade moderada como alguns testes de ELISA e alguns **testes imunoturbidimétricos de látex automatizados**
- ▶ **Ensaio de Dímero-D de sensibilidade moderada**: 85 a 90% e alta especificidade

Pelo fato do Dímero-D ser um teste de exclusão **realizado em situações de emergência**, um ensaio eficiente deve ser **rápido** e possuir um **alto Valor Preditivo Negativo (VPN)**.

APPT*	<i>Teste recomendado em primeira linha^{7,9}</i>	<i>Acompanhamento^{7,9}</i>
ALTA	<i>O teste Dímero-D não deve ser usado para descartar a TVP ou a EP</i>	
MODERADA	<i>Somente um teste de Dímero D altamente sensível</i>	<i>Se o resultado do Dímero-D for negativo, não é necessário nenhum outro teste</i>
BAIXA	<i>Teste de Dímero-D alta ou moderadamente sensível</i>	<i>Se o resultado do Dímero-D for negativo, não é necessário nenhum outro teste</i>

*APPT: Análise de Probabilidade de Pré-Teste segundo um escore bem validado

Uma ferramenta de diagnóstico e acompanhamento

Cut-off de decisão clínica do Dímero-D

O uso de um **único cut off de 0,5 µg/mL FEU** facilitou a padronização do uso das medições de Dímero-D para o diagnóstico da TEV. Entretanto, como um marcador de fibrinólise, o Dímero-D pode aumentar em várias situações. Como os fatores de risco para TEV incluem histórico de TVP, idade superior a 60 anos, cirurgia, obesidade, viagens prolongadas, doenças agudas (incluindo câncer), etc., a utilidade do uso de um único corte para o teste Dímero-D vem sendo discutido em diferentes estudos^{1,2}.

Diagnóstico de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD)

Devido a CIVD ser uma **complicação de doença subjacente** (infecções, complicações obstétricas, trauma...) envolvendo uma situação dinâmica de descompensação da coagulação, **o seu diagnóstico é complexo**. Entre outras classificações clínicas existentes, o algoritmo de diagnóstico da CIVD pela ISTH^{3,4} engloba informações clínicas laboratoriais coletadas na emergência e dosagens repetidas dos marcadores relacionados com a Fibrina.

Em um estudo realizado com 241 pacientes, STA-Liatest D-Di mostrou uma excelente sensibilidade e um valor preditivo negativo muito bom em comparação a outros componentes do algoritmo de diagnóstico CIVD proposto pela ISTH⁵.

Análise do risco de recidiva

Após o primeiro evento trombótico idiopático (TVP ou EP), a **reincidência cumulativa de TEV** (após 6 meses) relatada atingiu **13% em 1 ano**, 23% em 5 anos e 30% em 10 anos¹.

Estudos recentes apontam que **índices elevados de Dímero-D** durante ou após a descontinuação do tratamento anticoagulante, podem estar correlacionados com o **aumento do risco da reincidência**^{1,6}.

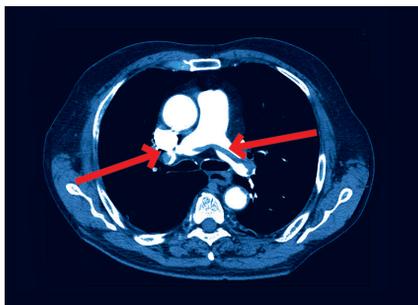


Foram avaliados, em diversos estudos, diferentes métodos para estimar o risco de reincidência ou ajustar os pontos de corte dos ensaios quanto a idade, sexo ou localização dos eventos trombóticos², buscando atingir um equilíbrio entre um maior índice de pacientes em quem a terapia com anticoagulantes poderia ter sido descontinuada e um número mínimo de recidivas.

Desempenhos validados clinicamente

O uso do teste do Dímero-D para a **exclusão de Embolia Pulmonar (EP)** e de **Trombose Venosa Profunda (TVP)** está bem estabelecida^{7,9,15}.

Como este diagnóstico é **crítico**, recentes diretrizes de sociedades científicas ou de órgãos reguladores introduziram novas regulamentações para alcançar **o diagnóstico para a exclusão segura da TEV**.



Exclusão da Embolia Pulmonar (EP) e da Trombose Venosa Profunda (TVP)

A EP resultante da TVP é a causa mais comum de óbito hospitalar:

- **Se não tratadas, de 10 a 30% das EPs são fatais.**
- Se tratadas, de 2 a 8% das EPs são fatais.
- Muitas mortes por EP não são diagnosticadas¹⁰.
- **A EP não pode ser diagnosticada apenas clinicamente** por causa **da falta da sensibilidade e especificidade** dos sinais clínicos e sintomas.
- Exames pulmonares por imagens para o diagnóstico de EP tem um alto custo e são invasivos.

Desta maneira, têm sido desenvolvidos **algoritmos para diagnóstico** que **incluem a análise de probabilidade clínica e a medição do Dímero-D** para selecionar os pacientes que devem ser submetidos a exames por imagem¹¹.



Desempenhos validados clinicamente

Estudo DiET

O estudo DiET é um importante ensaio clínico multicêntrico realizado em conformidade com os mais altos e estritos requisitos das diretrizes **da H59-A-15 (CLSI)**, com a inclusão de mais de **2.000 pacientes** suspeitos de EP ou TVP em 16 locais no mundo: Estados Unidos (9), Canadá (1), França (2) Itália (2) e Espanha (2).



STA-Liatest D-Di				Recomendações da CLSI	
Exclusão da EP ¹⁶	Desempenhos*	Limite inferior do IC*	Limite superior do IC*	Desempenhos	Limite inferior do IC
VPN	99.7%	99.2%	100.0%	≥98%	≥95%
Sensibilidade	97%	91.6%	99.4%	≥97%	≥90%
Especificidade	75.5%	72.8%	78.1%	N/A**	N/A**

* Intervalo de confiança (IC) de 95%

**Não Avaliado



STA-Liatest D-Di				Recomendações da CLSI	
Exclusão da TVP	Desempenhos*	Limite inferior do IC*	Limite superior do IC*	Desempenhos	Limite inferior do IC
VPN	100.0%	99.3%	100.0%	≥98%	≥95%
Sensibilidade	100.0%	95.8%	100.0%	≥97%	≥90%
Especificidade	55.2%	51.9%	58.5%	N/A**	N/A**

Os resultados ultrapassaram os objetivos de desempenho do CLSI exigidos para a sensibilidade e Valor Preditivo Negativo (VPN), os dois critérios relevantes **que permitem a exclusão da EP e da TVP em pacientes com risco baixo ou moderado** como determinam as diretrizes H59-A da CLSI.

Um sistema de teste completo e otimizado

Como parte do compromisso de melhoria contínua da Stago, o STA-Liatest D-Di Plus foi desenvolvido a partir do **STA-Liatest D-Di**. Minimizando as interferências dos anticorpos heterofílicos (incl. HAMA) e Fator Reumatóide (FR), o **STA-Liatest D-Di Plus** foi desenvolvido para aprimorar a especificidade analítica com uma **eficácia e com os mesmos excelentes desempenhos clínicos**.



Menos interferência para uma maior eficácia

- ▶ **Validado:** STA-Liatest D-Di Plus destina-se à exclusão do diagnóstico da TVP e da EP^{8, 12, 13, 14}.
- ▶ **Adaptado para emergência** (disponível 24 h/7 dias): Estável por 15 dias *on board*, resultado em pouco tempo (7 min).
- ▶ **Fácil de usar:** Pré-calibrado, automatizado. Reagente pronto para uso com resultados padronizados pelos analisadores da Stago.
- ▶ **Confiável:** Baixos coeficientes de variação (CV).

Performance de Diagnóstico	Exclusão da EP	Exclusão da TVP
VPN	99.7%	100%
Sensibilidade	97%	100%
Especificidade	75.5%	55.2%

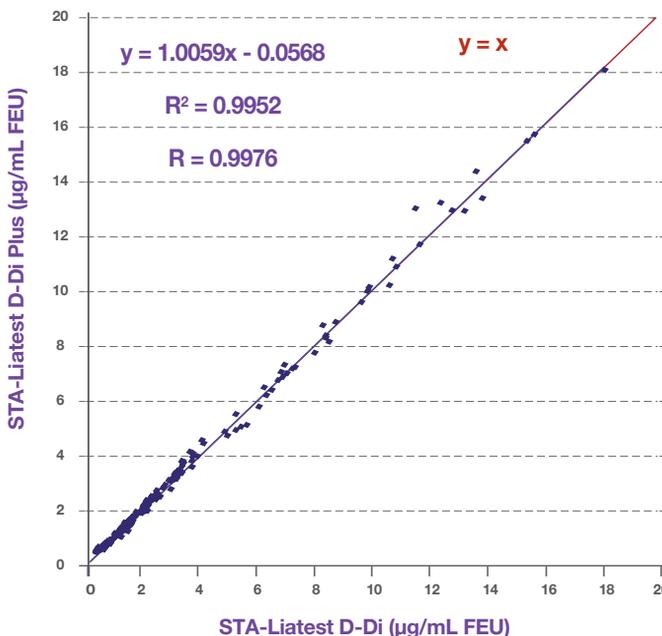
Adaptado para o dia-a-dia do laboratório

Com STA-D-Di Control **Líquido pronto para uso**

- ▶ **Amplio range de controle**
 - Controle 1: Baixo positivo
 - Controle 2: Patológico
- ▶ **Alta estabilidade**
 - **72h no STA-R e no STA Compact**
 - **15 dias** após a aberto entre 2 e 8°C
- ▶ **Frascos de 2 mL** permitem a realização de vários CQ por dia

Um sistema de teste completo e otimizado

Método de comparação entre o STA-Liatest D-Di e STA-Liatest D-Di Plus no STA-R (N=200)



Características importantes do teste

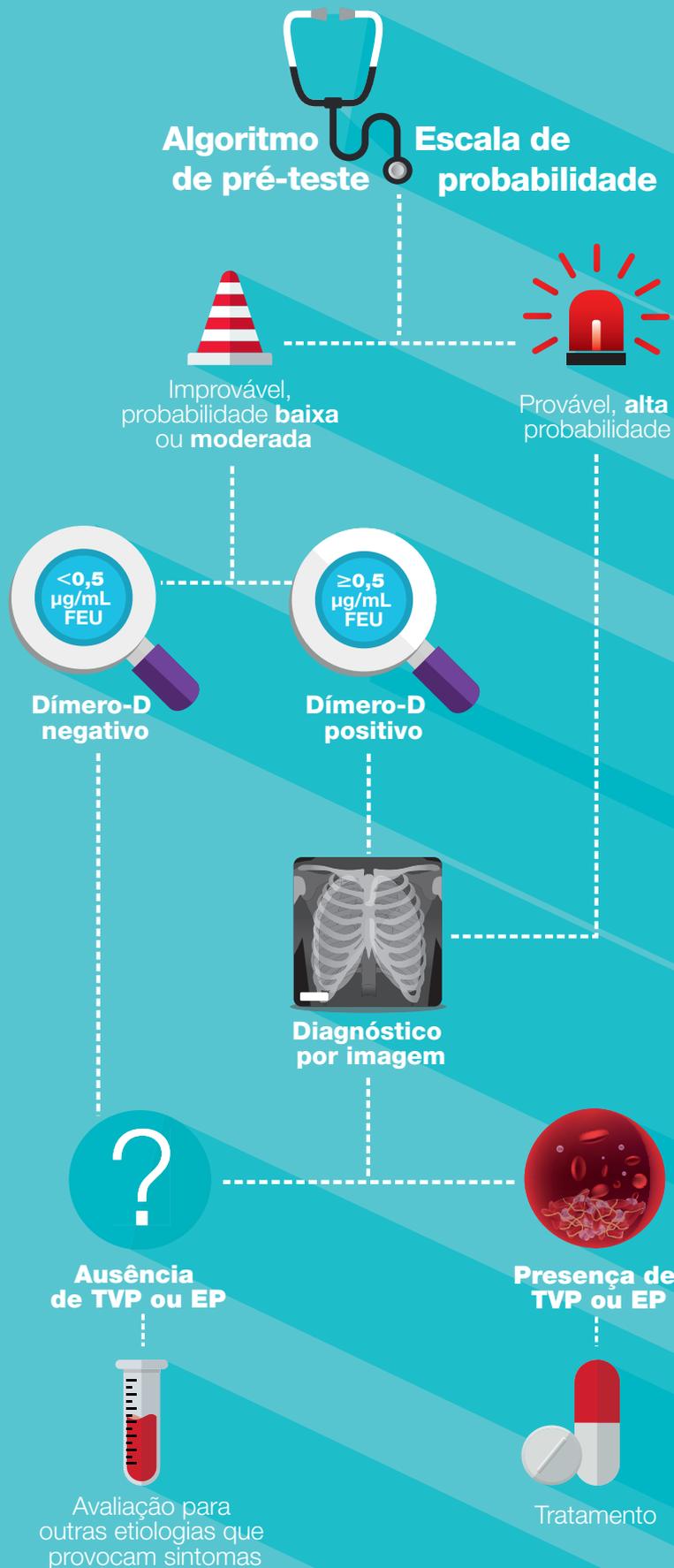
Unidade de medida	$\mu\text{g/mL FEU}$
Faixa de teste	0,27-20 $\mu\text{g/mL FEU}$
Valor de corte	0,5 $\mu\text{g/mL FEU}$
Repetibilidade	6,6% (a 0,69 $\mu\text{g/mL FEU}$) 2,4% (a 2,30 $\mu\text{g/mL FEU}$)
Precisão entre labs	7,6% (a 0,69 $\mu\text{g/mL FEU}$) 3,2% (a 2,30 $\mu\text{g/mL FEU}$)
Calibração	Único pré calibrado nos analisadores da linha STA
Tempo para o resultado	<7 min
Interferências de FR	Eliminadas até 1000 IU/mL
Interferências de HAMA	Minimizadas

Uma solução completa

A Stago oferece uma solução confiável, completamente automatizada e pronto para uso.

- **Reagentes**
 - STA-Liatest D-Di Plus
 - STA-Liatest D-Di
- **Controles**
 - STA-D-Di Control
 - STA-Liatest Control N+P
- **Programa externo de controle de qualidade**
 - Qualiris QC D-Dimer

Exemplo do algoritmo TVP/EP



O processo de diagnóstico^{7,8} deve seguir a análise clínica de probabilidade pré-teste para TVP e EP.

A linha Dímero-D Stago

Nome	Reagentes		Controles		EQA
	STA-Liatest D-Di Plus	STA-Liatest D-Di	STA-D-Di Control	STA-Liatest Control N+P	Qualiris QC D-Dimer
N Cat.	00662	00515	00868	00526	01049
Formato	Líquido	Líquido	Líquido	Liofilizado	Liofilizado
Estabilidade a bordo	15 dias	15 dias	72h no STA-R e STA Compact	8 horas	-
Conteúdo	6x 5 mL de reagente 1 (Tampão) 6 x 6 mL de reagente 2 (Látex)	6x 5 mL de reagente 1 (Tampão) 6 x 6 mL de reagente 2 (Látex)	2 x 6 x 2 mL	2 x 12 x 1 mL	3 níveis, 6 amostras, 6 relatórios (por ano)
Registro Anvisa	80102511286	80102510276	80102511383	80102510277	-

BIBLIOGRAFIA

- HET JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012; 87 Suppl 1:S63–S67
- RIGHINI M. et al. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism. The ADJUST-PE Study. *JAMA* 2014; 311(11):1117-24
- TAYLOR F.B. et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86:1327-30
- TOH J.M. et al. The clinical utility of fibrin-related biomarkers in sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24(8): 839-43
- LEHMAN C.M. et al. Analytical validation and clinical evaluation of the STA LIATEST immunoturbidimetric D-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol* 2004; 122(2): 178-84
- COSMI B. et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010; 115(3): 481–8
- BATES S.M. et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2) Suppl: e351S–418S
- AGUILAR C. et al. Diagnostic value of d-dimer in patients with a moderate pretest probability of deep venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 118: 275-277
- KONSTANTINIDES S.V. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35(45): 3145-6
- Preventing Venous Thromboembolism, CDC Grand Rounds Tuesday, January 15, 2013
- BOUNAMEAUX H. Contemporary management of pulmonary embolism: the answers to ten questions. *J Intern Med* 2010; 268: 218–31
- MULLIER F. et al. Comparison of five D-dimer reagents and application of an age-adjusted cut-off for the diagnosis of venous thromboembolism in emergency department. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25(4): 309-15
- KULSTAD E.B. et al. A rapid quantitative turbidimetric D-dimer assay has high sensitivity for detection of pulmonary embolism in the ED. *Am J Emerg Med* 2004; 22(2): 111-4
- RATHBUN S.W. et al. Negative D-dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: a management trial. *Ann Intern Med* 2004; 141(11): 839-46
- Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Quantitative D-Dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease, approved guideline. CLSI document H59-A, Vol 31(No.6); 2011.
- PERNOD G. et al. Validation of STA-Liatest D-Di Assay for Exclusion of Pulmonary Embolism According to the Latest Clinical and Laboratory Standard Institute/Food and Drug Administration Guideline. Results of a Multicenter Management Study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016. [Epub ahead of print]

STA-Liatest D-Di, STA-Liatest D-Di Plus, Asserachrom D-Di, STA-D-Di Control, STA-R, STA Compact, STA-Liatest Control N+P, Qualiris QC D-Dimer são marcas comerciais do Grupo Stago. Os direitos das marcas comerciais e logótipos utilizados no presente documento pertencem ao Grupo Stago. A utilização destas marcas comerciais não é permitida sem autorização do Grupo Stago.



www.haemoscore.com

Stago
BRASIL
No Coração da Hemostasia

Stago Brasil
Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105
Ed. Berrini One - 28º andar
São Paulo, SP - Brasil
04571-010
Tel. +55 11 4410-4600
info@br.stago.com
www.stago-br.com