

Revisão sistemática de testes rápidos para diagnóstico de Dengue

Edital REBRATS CNPQ DECIT/SCTIE/MS 2013
Equipe CDTS/FIOCRUZ

Raissa Domingues
Daniel Savignon Marinho
Gizele da Rocha Ribeiro
Flávia Tavares Elias

Objetivo

- Avaliar a acurácia de testes rápidos para dengue.

Testes rápidos com foco na detecção do antígeno NS₁.

Tecnologias avaliadas:

- Teste de captura de antígeno NS₁:
 - Dengue NS₁ Ag STRIP (Bio-Rad);
 - Dengue Early Rapid Test – Panbio (Alere);
 - SD BIOLINE Dengue Duo (Standard Diagnostic).
- Teste de captura de antígeno NS₁ e anticorpo IgM/IgG
 - SD BIOLINE Dengue Duo (Standard Diagnostic).

Teste Rápido (TR) para o diagnóstico de Dengue

- Tecnologia: Imunocromatografia.

- Vantagens:

- Praticidade e baixo custo:
 - não requer infraestrutura laboratorial e mão de obra qualificada.
- Rapidez: tempo de leitura 15 a 30 min;
 - ELISA: 4 a 6 hora.

- Desvantagens:

- Período de janela de detecção do antígeno NS1 (até 4 dias após o surgimento dos sintomas);
- Acurácia comparado ao padrão-ouro (PCR ou Isolamento viral).



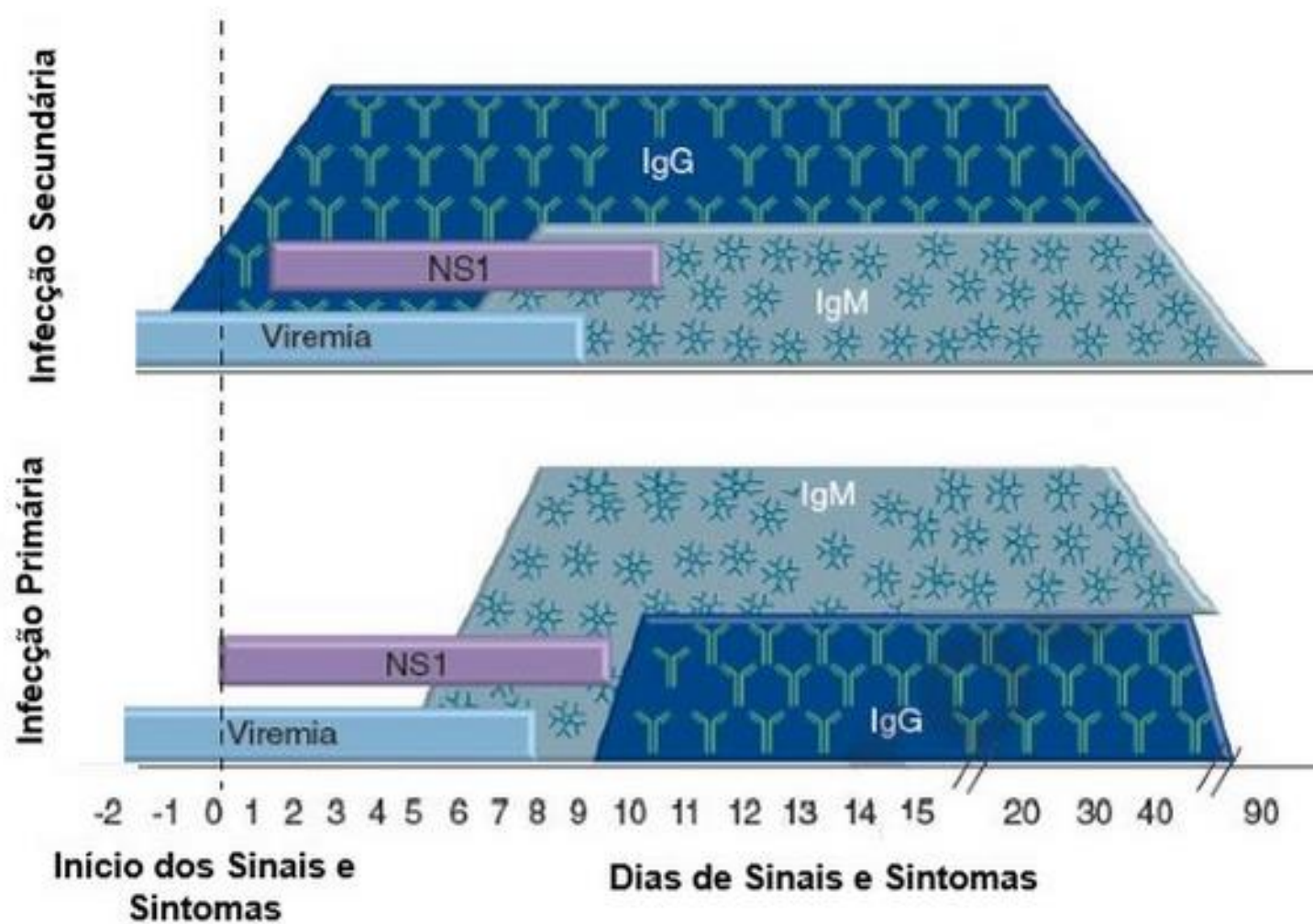


Figura 1.9: Cinética antígeno e anticorpo nas infecções por DENV (Adaptado de Lima *et al.*, 2014).

MÉTODOS

- Estratégia de busca envolvendo as bases de dados: Medline, Cochrane Library, Web of Science, Science direct, Scopus e LILACS, sem restrição de idioma ou ano de publicação;
- Exclusão de duplicidade com gerenciador Zotero;
- Seleção de estudos e extração de dados realizados por dois avaliadores de forma independente;
- Avaliação de qualidade dos estudos pelo QUADAS-2.

Critérios de inclusão

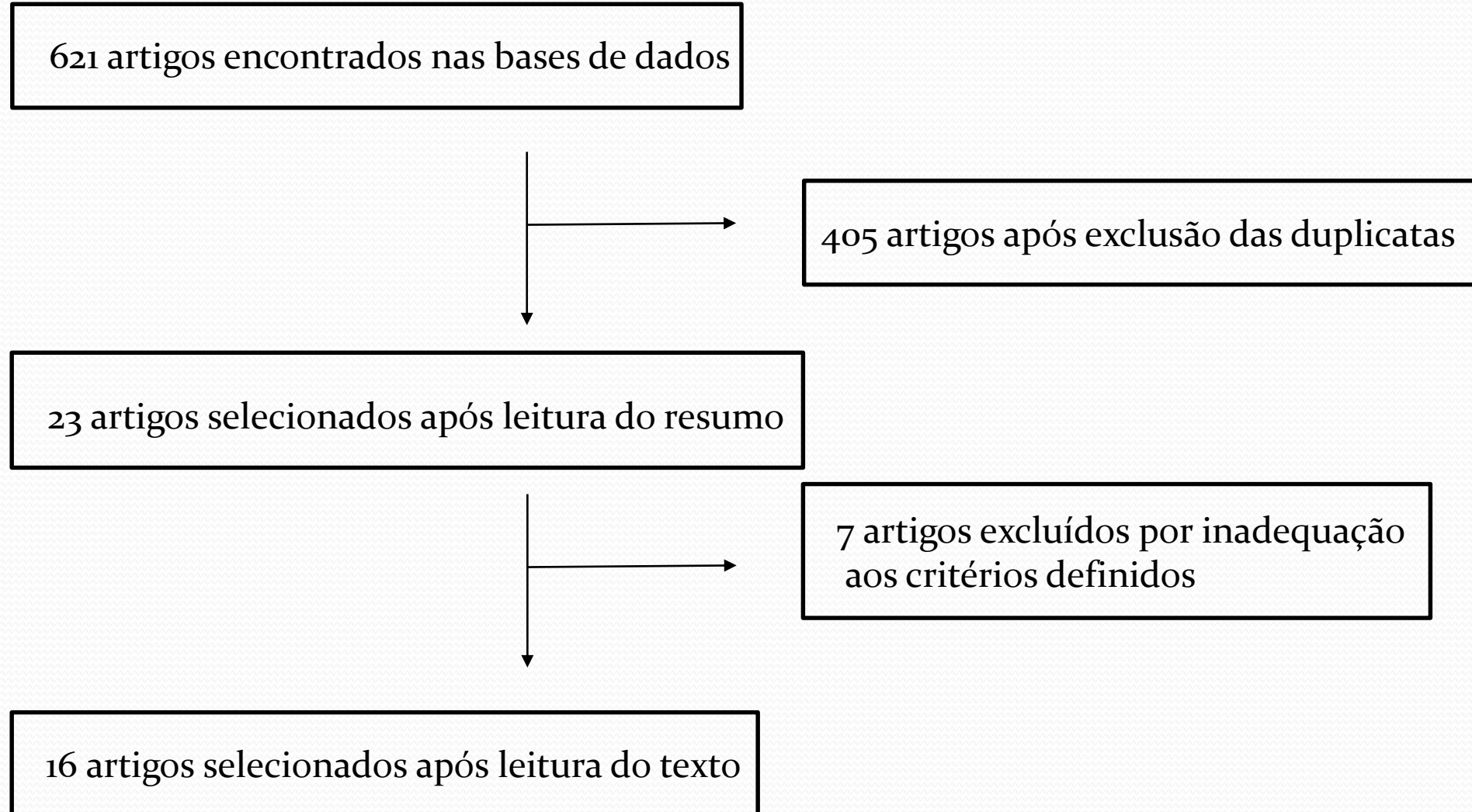
- Dengue clássica ou hemorrágica;
- Sorotipos: DENV 1 a 4;
- Teste índice: Teste Rápido por metodologia de imunocromatografia;
- Antígeno de referência NS₁ ou antígeno NS₁ associado a anticorpo IgM ou IgM/IgG;
- Comparador: PCR convencional, Q-PCR ou isolamento viral.

Critério de exclusão

- Testes rápidos que não eram atribuídos ao diagnóstico de Dengue;
- Estudos com comparador ELISA ou outro teste;
- Teste índice com detecção de somente IgM e/ou IgG.

Resultados:

Fluxograma de inclusão de artigos



Resumo dos estudos incluídos (1)

ID	Autor	Ano	País	Amostras		Dia da doença	Diagnostico	NS1 diagnostico
				Positivas	Negativas			
1	Chaterji et al.	2011	Singapura	154	200	0 a 3	RT-PCR e/ou IV	NS1 Ag STRIP
2	Osorio et al.	2010	Colômbia	218	92	4 a 7	RT-PCR e/ou IV	NS1 Ag STRIP SD BIOLINE
3	Lima et al.	2010	Brasil	220	230	1 a 9	RT-PCR IV	NS1 Ag STRIP
4	Tricou et al.	2011	Vietnã	245	47	1º e 7 a 14	RT-PCR	NS1 Ag STRIP SD BIOLINE
5	Gan et al.	2014	Singapura	119	125	1 a 14	qRT-PCR	SD BIOLINE
6	Wang et al.	2010	Malasia	270	150	1 a 15	RT-PCR IV	SD BIOLINE
7	Chaiyaratanaa et al.	2009	Tailândia	89	15	2 a 8	RT-PCR	NS1 Ag STRIP
8	Bisordi et al.	2011	Brasil	216	50	1 a 3	RT-PCR	NS1 Ag STRIP

RT-PCR: reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa.

qRT-PCR: reação quantitativa em cadeia da polimerase por transcriptase reversa.

IV: Isolamento viral.

Resumo dos estudos incluídos (2)

ID	Autor	Ano	País	Amostras		Dia da doença	Diagnostico	NS1 diagnostico
				Positivas	Negativas			
9	Ramirez et al.	2009	Venezuela	87	60	2 a 6	RT-PCR e/ou IV	NS1 Ag STRIP
10	Pok et al.	2010	Singapura	321	0	≤ 3 e 1 a 8	RT-PCR	NS1 Ag STRIP
11	Tontulawat et al.	2011	Tailândia	287	0	7º	RT-PCR	SD BIOLINE
12	Blacksell et al.	2011	Sri Lankan	99	160	3 a 7	RT-PCR	NS1 Ag STRIP SD BIOLINE Early Rapid Test
13	Dussart et al.	2008	Guiana Francesa	272	48	0 a 7	RT-PCR e/ou IV	NS1 Ag STRIP
14	Andries et al.	2012	Cambodia	204	120	2 a 7	RT-PCR e/ou IV	SD BIOLINE
15	Huang et al.	2013	Taiwan/ China	392	0	0 a 8	RT-PCR	NS1 Ag STRIP
16	Fry et al.	2011	Vietnã/ Malasia	198	100	1 a 4 e 1 a 15	RT-PCR	Early Rapid Test

NS₁ Ag STRIP: Teste Rápido - Dengue NS₁ Ag STRIP (Bio-Rad).

Early Rapid Test: Teste Rápido- Dengue Early Rapid Test – Panbio (Alere).

SD BIOLINE: Teste Rápido SD BIOLINE Dengue Duo (Standard Diagnostic).

Medidas de acurácia

- Sensibilidade
- Especificidade
- Valor preditivo positivo (VPP)
- Valor preditivo negativo (VPN)

Acurácia dos testes obtida em meta-análise dos estudos estratificados

Captura do antígeno NS1

Acurácia por detecção do antígeno NS1

	Nº de estudos	Sensibilidade	IC 95%	I ²	Especificidade	IC 95%	I ²
NS1	16	0,707	0,691-0,723	94,5 %	0,978	0,971-0,984	78,1 %

Captura do antígeno NS1 analisando o tempo de leitura

Acurácia por tempo de leitura - Dengue NS1 Ag STRIP (Bio-Rad)

Tempo de leitura	Nº de estudos	Sensibilidade	IC 95%	I ²	Especificidade	IC 95%	I ²
15 min	6	0,763	0,735-0,790	91,8 %	0,992	0,983-0,997	39,8 %
30 min	4	0,742	0,705-0,776	79,6 %	0,742	0,705-0,776	74,1 %

Captura do antígeno NS1 associado aos anticorpos IgM/IgG

Acurácia do teste SD BIOLINE NS1 X DUO (NS1/IgM/IgG)

	Nº de estudos	Sensibilidade	IC 95%	I ²	Especificidade	IC 95%	I ²
SD BIOLINE NS1	3	0,555	0,513-0,597	76,9 %	0,987	0,966-0,996	48,4 %
SD BIOLINE NS1/IgM/IgG	20	0,745	0,730-0,759		0,908	0,893-0,921	

Testes Rápidos:

SD BIOLINE Dengue Duo (Standard Diagnostic): com detecção de NS1 e de NS1/IgM/IgG.

Desempenho dos testes rápidos SD Bioline Dengue DUO

ID	ANTIGENO/ ANTICORPO DE LEITURA		SENS(IC 95%)		ESP (IC 95%)		VPP (IC 95%)		VPN (IC 95%)
2	NS1	↓	51.0% (44.1 - 57.7)	↑	96.7% (90.8 - 99.3)	↑	97.4% (92.5 - 99.5)	↓	45.4% (38.2 - 52.7)
2	NS1/IgM		78.4% (72.4 - 83.7)	↑	91.3% (83.6 - 96.2)		95.5% (91.4 - 98.1)		64.1% (55.3 - 72.3)
2	NS1/IgM/IgG	↓	80.7% (75.0 - 85.7)		89.1% (81.0 - 94.7)	↑	94.6% (90.3 - 97.4)	↓	66.1% (57.1 - 74.4)
4	NS1	↓	62,4% (55.2 - 67.8)	↑	100% (93.8 - 100)	↑	100% (98.1 - 100)	↓	33,8% (26.0 - 42.3)
4	NS1/IgM		75,5% (69.6 - 80,8)	↑	100% (93.8 - 100)		100% (98.4 - 100)	↓	43,9% (34.3 - 53.9)
4	NS1/IgM/IgG	↓	83.7% (78.4 - 88.1)	↑	97.9% (88.7 - 99.9)	↑	99.5% (97.3 - 100)	↓	53.5% (42.4 - 64.3)
5	NS1	↓	81.6% (74.6 - 87.1)	↑	98.0% (89.5 - 99.7)	↑	99.2% (95.5 - 99.9)	↓	64.5% (53.3 - 74.3)
5	NS1/IgM		91.8% (86.3 - 95.3)	↑	96.0% (86.5 - 98.9)		98.5% (94.8 - 99.6)	↓	80.0% (68.2 - 88.2)
5	NS1/IgM/IgG	↓	93.9% (88.8 - 96.8)	↑	92.0% (81.2 - 96.9)	↑	97.2% (93.0 - 98.9)	↓	83.6% (71.7 - 91.1)
6	NS1	↓	65.41% (58.49 - 72.32)		98.75% (96.26 - 100)		99.18% (97.56 - 100)	↓	55.24% (46.99 - 63.49)
6	NS1/IgM	↓	88.65% (84.04 - 93.26)		98.75% (96.26 - 100)		99.39% (91.68 - 100)	↓	79.00% (71.29 - 86.71)
12	NS1	↓	48.5% (38.5 - 58.7)	↑	99.4% (96.6 - 100)	↑	98.0% (89.1 - 100)	↓	75.5% (69.3 - 81.4)
12	NS1/IgM	↓	92.9% (83.9 - 97.1)	↑	88.8% (82.8 - 93.2)	↑	83.6% (75.4 - 90.0)	↓	95.4% (90.6 - 98.1)
14	NS1	↓	44.4% (35.6 - 53.6)	↑	96.8% (83.3 - 99.9)	↑	98.2% (90.6 - 100)	↓	30.0% (21.2 - 40.0)
14	NS1/IgM/IgG		45.2% (36.4 - 54.3)	↑	96.8% (83.3 - 99.9)		98.3% (90.8 - 100)	↓	30.3% (20.6 - 39.3)
14	NS1	↓	85.7% (78.4 - 91.3)		83.9% (66.3 - 94.5)		95.6% (90.0 - 98.5)	↓	59.1% (43.2 - 73.7)
14	NS1/IgM/IgG	↓	94.4% (88.9 - 97.7)	↑	90.0% (73.5 - 97.9)		97.5% (93.0 - 99.5)		77.1% (59.9 - 89.6)
14	NS1	↓	58.4% (40.5 - 66.0)	↑	98.3% (94.1 - 99.8)		NR		NR
14	NS1/IgM/IgG	↓	94.6% (90.0 - 97.5)	↑	94.2% (88.4 - 97.6)		NR		NR

Acurácia obtida em meta-análise dos estudos estratificados por marca do teste

Acurácia por marca de teste

	Nº de estudos	Sensibilidade	IC 95%	I ²	Especificidade	IC 95%	I ²
NS1 Ag STRIP	13	0,765	0,746-0,783	94,3 %	0,765	0,746-0,783	80,0 %
Early Rapid Test	3	0,639	0,598-0,679	50,9 %	0,941	0,908-0,965	0,0%
SD BIOLINE NS1	3	0,555	0,513-0,597	76,9 %	0,987	0,966-0,996	48,4 %
SD BIOLINE NS1/IgM/IgG	20	0,745	0,730-0,759	95,9%	0,908	0,893-0,921	85,9%

Dengue NS1 Ag STRIP (Bio-Rad).

Dengue Early Rapid Test – Panbio (Alere).

SD BIOLINE Dengue Duo (Standard Diagnostic): com detecção de NS1 e de NS1/IgM/IgG.

Limitações

- Em concordância com outras meta-análises realizadas, Zhang et al, 2014 e Shan et al, 2015 as análises possuem alta heterogeneidade, limitando a interpretação dos resultados.

NS1-based tests with diagnostic utility for confirming dengue infection: a meta-analysis

Hao Zhang^{a,b}, Wei Li^a, Junjie Wang^a, Hongjuan Peng^b, Xiaoyan Che^c, Xiaoguang Chen^{b,*}, Yuanping Zhou^{a,*}

Evaluation of the diagnostic accuracy of nonstructural protein 1 Ag-based tests for dengue virus in Asian population: a meta-analysis



Xiaoyun Shan¹, Xiangmei Wang¹, Qing Yuan¹, Yaping Zheng¹, Honghe Zhang², Yihua Wu^{2,3*} and Jun Yang^{2,3*}

Discussão

- Na RS quando avaliamos o desempenho do teste NS1 combinado com IgM ou IgM/IgG encontramos um aumento da sensibilidade de 0,555 (IC 95% 0,513-0,597) para 0,745 (IC 95% 0,730-0,759).
- A especificidade diminuiu de 0,987 (IC 95% 0,966-0,996) para 0,908 (IC 95% 0,893-0,921).
- O estudo de Zhang et al, 2014 corrobora esses resultados para a detecção de NS1 combinada com IgM.
- A diminuição na especificidade decorre do fato que o resultado IgM positivo isolado não confirma dengue, podendo gerar falsos positivos.

Considerações

- O teste que realiza a captura de NS₁ isolada pode ser usado como método de confirmação de infecção por dengue, sendo útil para a clínica, se realizado até o 4º dia após o aparecimento dos sintomas.
- Enquanto que o teste combinado NS₁/IgM ou NS₁/IgM/IgG pode ser usado na triagem de infecção por dengue.