



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM GESTÃO E ECONOMIA DA SAÚDE

JÉSSICA VASCONCELOS DE LACERDA MACÊDO

**ACURÁCIA DE TESTES RÁPIDOS COMERCIAIS PARA O DIAGNÓSTICO
DA DENGUE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Recife
2021

JÉSSICA VASCONCELOS DE LACERDA MACÊDO

**ACURÁCIA DE TESTES RÁPIDOS COMERCIAIS PARA O DIAGNÓSTICO
DA DENGUE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Gestão e Economia da Saúde.

Orientador: Prof^o. Dr. César Augusto Souza de Andrade

Coorientador: Fernando Zanghelini

Recife

2021

M141a Macêdo, Jéssica Vasconcelos de Lacerda.
Acurácia de testes rápidos comerciais para o diagnóstico da dengue: uma revisão sistemática / Jéssica Vasconcelos de Lacerda Macêdo. – 2021.
113 folhas: il. 30 cm.

Orientador: Prof^o. Dr. César Augusto Souza de Andrade.
Coorientador: Fernando Zanghelini.
Dissertação (Mestrado em Gestão e Economia da Saúde) – Universidade Federal de Pernambuco, CCSA, 2021.
Inclui referências e apêndices.

1. Dengue. 2. Diagnóstico de laboratório - qualidade. 3. Teste imunoenzimático. 4. Saúde pública. I. Andrade, César Augusto Souza de (Orientador). II. Zanghelini, Fernando (Coorientador). III. Título.

614.981 CDD (22. ed.) UFPE (CSA 2021 – 108)

JÉSSICA VASCONCELOS DE LACERDA MACÊDO

**ACURÁCIA DE TESTES RÁPIDOS COMERCIAIS PARA O DIAGNÓSTICO
DA DENGUE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Gestão e Economia da Saúde.

Orientador: Prof^o. Dr. César Augusto Souza de Andrade

Coorientador: Fernando Zanghelini

Aprovada em: 26/11/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra. Michelly Cristiny Pereira
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a Dra. Roberta de Moraes Rocha
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o Dr. Mardonny Bruno de Oliveira Chagas
Universidade Federal de Pernambuco – Campus Agreste

Dedico a todas as mulheres que vivem uma jornada dupla de trabalho, são mães, esposas, donas de casa e, ainda assim, encontram tempo para estudar, e jamais se deixam vencer pelo cansaço e comodismo.

AGRADECIMENTOS

- À Deus, em primeiro lugar. Por me permitir conquistar tantas coisas boas. Por me dar força e persistência em tudo aquilo que almejo para minha vida;
- Aos meus pais e irmão, por serem minha base e alicerce na vida. Por tudo que sempre fizeram e ainda fazem por mim. Por tantas vezes se colocarem a disposição para viajar e cuidar do meu filho, todas as vezes em que precisei me ausentar;
- Ao meu esposo, José Eloim, por me apoiar desde o início, quando o mestrado era apenas um sonho distante. Por me incentivar, por tantas vezes viajar comigo até a UFPE, por acompanhar todas as dificuldades e preocupações durante minha jornada;
- À Levi, o anjo que Deus me enviou em forma de filho. Mesmo em sua inocência contribuiu me dando força e compreendendo tantas vezes a minha ausência;
- À minhas primas queridas Valkiria e Keyla, por sempre me receberem com muito carinho em sua casa, por todo apoio que sempre me deram, pela cumplicidade e atenção fundamentais na minha vida. Serei eternamente grata;
- Ao meu orientador, professor Dr. César, pela paciência, disponibilidade e companheirismo que sempre demonstrou desde o início da minha pesquisa;
- À minhas amigas do Hemope: Luciana, Marileide e Marília. Por sempre me apoiarem, e segurarem todas as pontas enquanto eu estive ausente;
- Aos meus chefes, Angela e Dr Luís, que me liberaram para assistir às aulas. Sempre muito compreensivos e prestativos. Sem esse apoio jamais conseguiria.
- À minhas colegas do Laboratório Municipal de Lagoa do Ouro, Juraneide e Jaqueline por toda compreensão e companheirismo que sempre tiveram comigo
- Aos meus colegas de turma do PPGES por contribuírem na minha formação através da troca de conhecimentos e experiências. Em especial à Sheilla Melo, amiga muito especial que o mestrado me trouxe;
- À todos os funcionários e professores que fazem parte do PPGES

“Há uma força motriz mais poderosa que o vapor, a eletricidade e a energia atômica: a vontade” – Albert Einstein

RESUMO

O diagnóstico laboratorial da dengue desempenha um papel fundamental no manejo clínica da doença. Os testes imunocromatográficos rápidos são frequentemente utilizados pela sua rapidez e simplicidade. Com isso, surgiu a necessidade de verificação da precisão desses testes para subsidiar sua utilização em larga escala. Esta revisão sistemática objetiva avaliar a acurácia (sensibilidade e especificidade) de testes rápidos comerciais para o diagnóstico da dengue. A pesquisa foi realizada nas bases: LILACS, Medline (Pubmed), CRD, The Cochrane Library, Trip Medical Database e Google Scholar. O diagnóstico sorológico através de ELISA foi adotado como teste de referência. Foram incluídos 17 artigos científicos, totalizando 6.837 indivíduos participantes. Foram gerados gráficos Forest Plot e curvas ROC através do Meta-DiSc 1.4. O QUADAS-2 foi utilizado para avaliar o risco de viés dos estudos. A qualidade da evidência foi avaliada usando o GRADE. A sensibilidade do IgM nos testes variou de 13,8% a 90%, enquanto a do IgG variou de 27,8 a 94,3% (IC 95%). A detecção da NS1 (do Inglês *Non-structural Protein*) obteve sensibilidade entre 14,7% a 100%. Quando houve associação na detecção dos anticorpos com a NS1, a sensibilidade aumentou. Os três analitos juntos obtiveram sensibilidade que variou entre 77.3% a 98.7%. A detecção da proteína NS1 nos testes imunocromatográficos, principalmente se associada à detecção de anticorpos, aumentou a acurácia e tornou sua aplicação mais segura e confiável. Os resultados apresentados nesta revisão trazem subsídios relevantes para os gestores da saúde, os auxiliando na tomada de decisões quando se tratar da aquisição de RDTs e, dessa forma, proporcionar um diagnóstico correto e precoce para guiar condutas adequadas que elevam as chances de desfechos favoráveis e com menores custos financeiros e sociais.

Palavras-chave: Dengue. Diagnóstico laboratorial. Testes Imunocromatográficos rápidos, ELISA. Acurácia.

ABSTRACT

The laboratory diagnosis of dengue plays a fundamental role in the clinical management of the disease. Rapid immunochromatographic tests are often used for their speed and simplicity. As a result, there was a need to verify the condition for tests to support its large-scale use. This systematic review aims to assess rapid commercial tests' accuracy (sensitivity and specificity) for diagnosing dengue. The search was carried out using the following databases: LILACS, Medline (Pubmed), CRD, The Cochrane Library, Trip Medical Database and Google Scholar. Serological diagnosis through ELISA was adopted as a reference test. Seventeen scientific articles were included, totalling 6,837 participants. Forest Plot graphs and ROC curves were generated using Meta-DiSc 1.4. The QUADAS-2 was used to assess the risk of bias in the studies. The quality of evidence was assessed using GRADE. The sensitivity of IgM in the tests ranged from 13.8% to 90%, while that of IgG ranged from 27.8 to 94.3% (95% CI). The detection of NS1 received sensitivity between 14.7% to 100%. When there was an association of the increase with NS1, the sensitivity increased. The three analytes together obtained sensitivity ranging from 77.3% to 98.7%. The detection of the NS1 protein in immunochromatographic testis, mainly if associated with the detection of calcium, increases its accuracy and makes its application safer and more reliable. Our results provide subsidies for health managers, helping them in decision making when it comes to the acquisition of RDTs and, in this way, providing a correct and early diagnosis to guide appropriate behaviours that increase the chances of favourable outcomes and with lower financial and social costs.

Keywords: Dengue. Laboratory diagnosis. Rapid Immunochromatographic Tests, ELISA. Accuracy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Mosquito <i>Aedes aegypti</i>	16
Figura 2- Representação das cinco classes de anticorpos.	18
Figura 3- Demonstração da concentração dos marcadores diagnósticos para dengue em decorrência dos dias de infecção.	20
Figura 4- Teste Rápido para Dengue com capacidade para detectar NS1, IgM e IgG..	21
Figura 5- Ciclo evolutivo do mosquito <i>Aedes aegypti</i>	28
Figura 6- Ciclos de transmissão da dengue.	28
Figura 7- Disposição do genoma do DENV.	29
Figura 8- Estrutura do vírus da dengue.	30
Figura 9- Esquema de classificação dos casos de dengue em 2009.	34
Figura 10- Placa de 96 poços utilizada para o teste de ELISA.	37
Figura 11- Etapas da técnica de ELISA para pesquisa de anticorpo. Cada etapa é seguida por um processo de lavagem.	37
Figura 12- Demonstração ilustrativa de alguns tipos de ELISA.	39
Figura 13- Demonstração do ELISA competitivo na detecção de antígenos.	39
Figura 14- Demonstração das etapas de um ciclo de PCR.	42
Figura 15- Representação esquemática de um teste imunocromatográfico de fluxo lateral.	44
Figura 16- Esquema de teste imunocromatográfico de fluxo lateral para detecção do antígeno NS1 do vírus da dengue.	45
Figura 17- Interpretação dos RDTs. Nas amostras positivas, as linhas T e C tornam-se visíveis. Qualquer intensidade de cor na linha T deve ser considerada. As amostras negativas apresentam a coloração apenas da linha C. Resultados inválidos ocorrem quando a linha C não está visível.	46
Figura 18- Fluxograma de seleção dos estudos da revisão sistemática.	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Elaboração da pergunta estruturada.....	48
Quadro 2- Qualidade das evidências e força da recomendação através do GRADE....	77

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Forest plot para a meta-análise dos RDTs de acordo com a análise da proteína NS1	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 2- Forest plot para a meta-análise dos RDTs de acordo com a análise do IgM	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 3- Forest plot para a meta-análise dos RDTs de acordo com a análise do IgG.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 4- Forest plot para a meta-análise dos RDTs de acordo com a análise do NS1 associado com o IgM.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 5- Forest plot para a meta-análise dos RDTs de acordo com a análise do NS1 associado com o IgM e IgG.....	69
Gráfico 6- Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).	71
Gráfico 7- Avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos selecionados usando a Avaliação da Qualidade de Estudos de Precisão de Diagnóstico (QUADAS 2).....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Acurácia dos testes ELISA para detecção de NS1, IgM e IgG.	40
Tabela 2- Características dos estudos avaliados.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
DC	Dengue Clássica
DENV	Vírus da Dengue
DG	Dengue Grave
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSA	Dengue com Sinais de Alarme
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FC	Fração Complemento
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HI	Hemaglutinação
IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IgA	Imunoglobulina de classe A
IgD	Imunoglobulina de classe D
IgE	Imunoglobulina de classe E
IgG	Imunoglobulina de classe G
IgM	Imunoglobulina de classe M
IL	Interleucina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
NS1	<i>Non-structural protein 1</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PNI	Plano Nacional de Imunização
POCT	<i>Point of Care Testing</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
RDT	Teste Diagnóstico Rápido
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Real Time Polymerase Chain Reaction
SCD	Síndrome do Choque da Dengue
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TED	Testes e Exames Diagnósticos
TNF	Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	23
2.1	Objetivo Geral	23
2.2	Objetivos Específicos	23
3.	REFERENCIAL TEÓRICO	24
3.1	HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA	24
3.2	VETOR E TRANSMISSÃO	26
3.3	O VÍRUS DA DENGUE	29
3.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	32
3.5	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	34
3.5.1	Isolamento Viral	35
3.5.2	Imunoensaio Enzimático (ELISA - <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)	36
3.5.3	Diagnóstico Molecular – RT-PCR	41
3.5.4	Testes Rápidos Imunocromatográficos	43
4	METODOLOGIA	47
4.1	DESENHO DE ESTUDO	47
4.2	FONTES DE INFORMAÇÃO	47
4.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	47
4.4	CRITÉRIO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	48
4.5	EXTRAÇÃO DOS DADOS	48
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	49
4.7	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS E RISCO DE VIÉS	49
5	RESULTADOS	50
5.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	50
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES	50
5.3	DETECÇÃO DA PROTEÍNA NS1	59
5.4	DETECÇÃO DOS ANTICORPOS IgM E IgG SEPARADAMENTE	62
5.5	DETECÇÃO ASSOCIADA DE IgM E NS1	66
5.6	DETECÇÃO ASSOCIADA DE IgM, IgG E NS1	68
5.7	CURVAS ROC	70
5.8	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	756
6	DISCUSSÃO	79
7	CONCLUSÃO	81
	REFERÊNCIAS	82

APÊNDICE A – ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	92
APÊNDICE B - FICHA DETALHADA DE EXTRAÇÃO DE DADOS.....	95
APÊNDICE C – FICHA DETALHADA DA AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS CONFORME O QUADAS-2	111

1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma infecção viral transmitida por mosquitos que se espalhou rapidamente nos últimos anos, por todas as regiões do mundo. A infecção provoca uma doença febril aguda e ocasionalmente se desenvolve em complicações potencialmente letais, tornando-se uma das principais doenças causadoras de morte entre crianças em alguns países da Ásia e da América Latina. Cumpre salientar que aproximadamente metade da população mundial encontra-se em risco de contrair a doença (OPAS, 2019).

Os vírus da dengue (DENV) representam os arbovírus de maior importância clínica para o homem no mundo, constituindo um sério problema de saúde pública, especialmente em países tropicais. Os DENV pertencem à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*, e são transmitidos através da picada de mosquitos do gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* o principal vetor (Figura 1) (LIMA-CAMARA, 2016). Existem quatro sorotipos distintos (DENV-1 a 4) que podem causar doença em humanos, caracterizando clinicamente desde formas mais brandas, como a dengue clássica (DC), até formas de maior gravidade, como a febre hemorrágica da dengue (FHD) e a síndrome do choque da dengue (SCD) (XAVIER et al., 2014). O homem é o único hospedeiro capaz de apresentar as formas clínicas da doença (GUBLER, 2002).

Figura 1. Mosquito *Aedes aegypti*.



Fonte: <https://saude.rs.gov.br/aedes>. <Acesso em 21/07/2021>.

Devido a uma combinação de fatores favoráveis que promovem o crescimento populacional e a disseminação geográfica do mosquito *Aedes*, a incidência dessa doença infecciosa tropical cresceu rapidamente, aumentando mais de 30 vezes em menos de meio

século. Cumpre salientar que existem cerca de 100 milhões de casos clínicos relatados a cada ano (SUBEDI; TAYLOR-ROBINSON, 2015). Conforme boletim epidemiológico divulgado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, no período analisado (30/12/2018 a 24/08/2019), foram registrados 1.439.471 casos prováveis de dengue no Brasil, sendo confirmados 1.111 casos de dengue grave (DG) e 15.179 casos de dengue com sinais de alarme (DSA). Dentre estes, confirmaram-se 591 óbitos e 486 ainda estão sob investigação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Como não há tratamento específico para a dengue, os pacientes são tratados apenas por terapia de suporte. Além disso, a prevenção é um desafio para as autoridades de saúde, apesar dos esforços exaustivos realizados em alguns países endêmicos (SUBEDI; TAYLOR-ROBINSON, 2015). Em dezembro de 2015, foi aprovada no Brasil a primeira vacina para prevenção da dengue (Dengvaxia[®]) desenvolvida pela Sanofi Pasteur. No entanto, a vacina não é oferecida pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Sistema Único de Saúde (SUS) (GODÓI et al., 2017). Logo, as estratégias de controle de vetores são o principal mecanismo de prevenção da doença (ZARA et al., 2016).

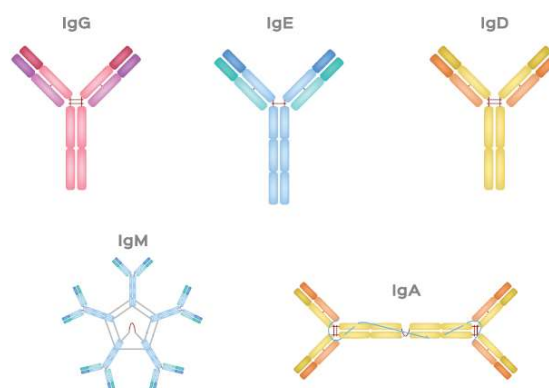
A infecção pelo vírus da dengue é clinicamente semelhante a muitas outras doenças febris agudas, nas quais os testes laboratoriais desempenham um papel fundamental no diagnóstico. Um dos fatores mais relevantes e necessários para o diagnóstico e para a vigilância epidemiológica da dengue é a disponibilidade de métodos rápidos, sensíveis e específicos para identificar a infecção viral (POTTS; ROTHMAN, 2009).

Considerando a falta de sinais e sintomas específicos para o diagnóstico clínico da dengue, os testes laboratoriais se tornam essenciais, principalmente na fase aguda da infecção, pois não só aprimora o monitoramento clínico durante a fase inicial da doença, reduzindo o risco de complicações, como também contribui para notificações precisas às autoridades, permitindo a execução de medidas imediatas de controle da dengue nas áreas afetadas. Em várias regiões endêmicas o diagnóstico laboratorial ainda continua sendo precário. Essas dificuldades estão, na grande maioria, associadas a poucos recursos oferecidos aos laboratórios, a ausência de insumos necessários para a realização dos exames e a utilização de metodologias diagnósticas complexas. Uma abordagem apropriada para a redução das dificuldades relacionadas ao diagnóstico laboratorial da dengue seria a obtenção de testes rápidos, financeiramente acessíveis e com acurácia adequada para um diagnóstico preciso.

O exame sorológico capaz de detectar anticorpos Anti-DENV é o mais solicitado para diagnosticar a dengue (BIASSOTI; ORTIZ, 2017; SAITO et al., 2017). Os anticorpos, também denominados de imunoglobulinas (Ig), são glicoproteínas produzidas por nosso sistema imunológico, a partir da diferenciação dos linfócitos B, em resposta a uma infecção. Trata-se de moléculas que exercem suas funções com especificidade, ou seja, cada anticorpo atua apenas contra determinado antígeno (moléculas estranhas ao organismo que desencadeiam a produção de anticorpos).

Suas principais funções efetoras compreendem o reconhecimento de antígenos, neutralização e eliminação de patógenos e de suas toxinas. Existem cinco classes distintas de anticorpos: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE (Figura 2)

Figura 2. Representação das cinco classes de anticorpos.



Fonte: Shutterstock - Imagens de antibody, 2021. Disponível em: <https://www.shutterstock.com/pt/search/antibody>. Acesso em: 31/07/21

Dentre elas, duas merecem destaque: a IgM e a IgG. Anticorpos de classe IgM são decorrentes de resposta primária, correspondendo os primeiros anticorpos a se formarem em resposta a patógenos complexos. Possuem estrutura pentamérica com cinco cadeias ligadas entre si por pontes dissulfeto e por uma cadeia polipeptídica inferior chamada de cadeia J. A IgM é encontrada principalmente no ambiente intravascular, sendo uma classe de anticorpos de fase aguda nas doenças que desencadeiam resposta humoral. IgG é a classe de anticorpos encontrada em maior quantidade no nosso corpo. Possui uma estrutura monomérica simples e capaz de atravessar a placenta. Encontra-se igualmente distribuída nos compartimentos extracelulares. É o anticorpo principal nas respostas imunes secundárias e é considerado o marcador clássico de memória imunológica (CARDOSO, 2012).

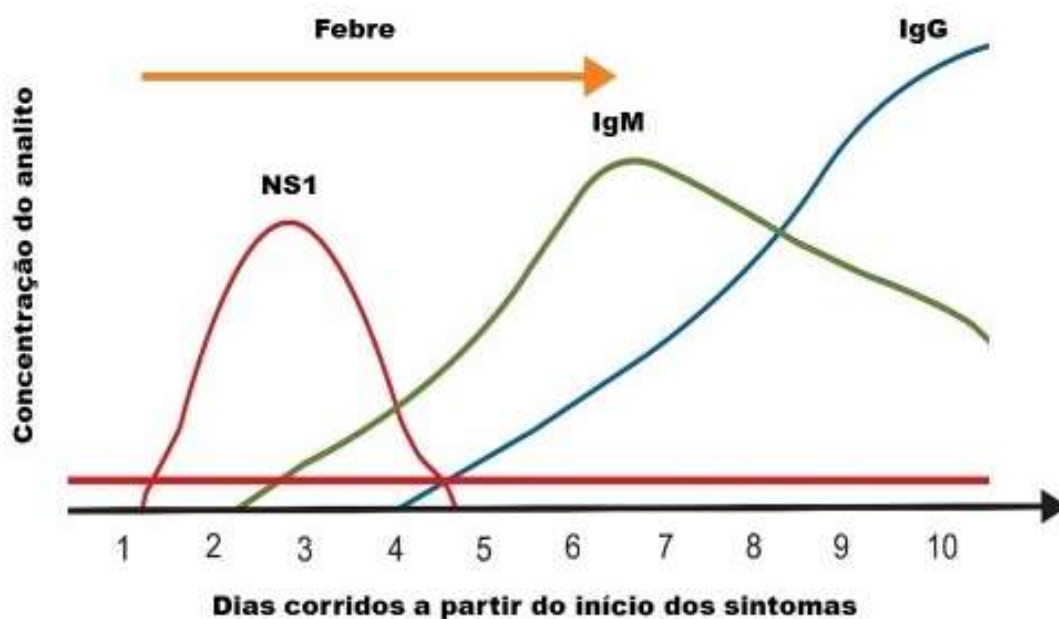
Nos casos de dengue, os anticorpos IgM específicos podem ser detectados a partir do quarto dia após o surgimento dos primeiros sintomas, alcançando níveis mais elevados por volta do oitavo dia de infecção, e se tornando indetectáveis alguns meses após a cura da doença. Os anticorpos IgG, elevam-se gradualmente a partir do quarto dia após o início dos sintomas, atingindo altos valores em duas semanas. Permanecem detectáveis por diversos anos, atribuindo ao indivíduo imunidade permanente contra o sorotipo infectante (FIGUEIREDO; FONSECA, 1996).

Como muitos procuram atendimento médico após cinco dias de febre, o anti-DENV IgM / IgG tornou-se o marcador utilizado com frequência para identificar uma infecção recente em muitos países endêmicos. Além disso, detectar a IgG anti-DENV em conjunto ajudaria a diferenciar infecções primárias e secundárias por DENV (BLACKSELL et al., 2012).

Além da detecção de anticorpos, a evolução de testes para detecção do antígeno NS1 do DENV no soro humano representou uma nova abordagem para o diagnóstico das infecções agudas por dengue (DUSSART et al., 2008). Trata-se de uma glicoproteína não estrutural altamente conservada que parece ser essencial para a viabilidade do vírus, mas não possui atividade biológica bem estabelecida. É encontrada juntamente com o endotélio, livre ou solúvel no soro dos pacientes um dia antes do início dos sintomas e pode ser detectado pelo menos até cinco dias após o início dos sintomas, permitindo um diagnóstico precoce (SHU et al., 2009). A Figura 3 ilustra a concentração de marcadores em decorrência do tempo.

O ELISA (do inglês: *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) é um teste sorológico imunoenzimático amplamente difundido, que se baseia em reações antígeno-anticorpo detectáveis através de reações enzimáticas. Nos casos de dengue, o ELISA é capaz de detectar os anticorpos IgM e IgG, além do antígeno NS1 (DE PAULA; FONSECA, 2004).

Figura 3. Demonstração da concentração dos marcadores diagnósticos para dengue em decorrência dos dias de infecção.



Fonte: Newslab, 2020. Disponível em: <https://newslab.com.br/dengue-determinacao-de-igg-igm-anti-virus-por-metodo-imunocromatografico/>. Acesso em 29/07/2021.

Os testes imunocromatográficos rápidos (RDTs do inglês: *Rapid Diagnostic Tests*) são frequentemente utilizados para detectar IgM e/ou IgG anti-DENV devido à sua rapidez e simplicidade. Outra vantagem dos RDTs é o fato de serem executados em ambientes que não necessitam de recursos tecnológicos complexos (BLACKSELL et al., 2012). Existe uma enorme variedade de RDTs no mercado, os quais se diferenciam pelo tipo de marcadores biológicos detectados. Alguns tem capacidade para detectar apenas IgM, outros podem detectar IgM e IgG, ou até mesmo IgM, NS1 e IgG, como mostra a Figura 4 (BLACKSELL et al., 2011).

Figura 4. Teste Rápido para Dengue com capacidade para detectar NS1, IgM e IgG.



Fonte: Teste Rápido OnSite Duo Dengue Ag-IgG/IgM., 2020. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/esta-disponivel-no-brasil-teste-que-identifica-dengue-em-10-minutos-colonistas>. Acesso em: 01/08/2021.

Com o aumento na comercialização de RDTs, um grande desafio enfrentado pelo sistema de saúde é a verificação da acurácia desses testes para amparar a tomada de decisão sobre a sua utilização em larga escala.

De maneira geral, os testes e exames diagnósticos (TED) têm sido pouco avaliados no contexto da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), embora tenham inquestionável importância na história natural de inúmeras doenças. Há nítida escassez de estudos que avaliam os TED, sob a perspectiva clínica, econômica e de segurança para o paciente. O diagnóstico correto e precoce, principalmente das enfermidades graves, intervém de forma decisiva na história natural da doença, definindo condutas adequadas e maiores chances de desfechos favoráveis com menores custos financeiros e sociais (NUNES et al., 2015).

O diagnóstico preciso e precoce da dengue tem um papel extremamente importante no manejo clínico do paciente e no impedimento da evolução para casos graves, principalmente em crianças (XAVIER et al., 2014)

Dada a importância do diagnóstico laboratorial da dengue, principalmente em sua fase inicial, este trabalho justifica-se pela necessidade em saber quais testes rápidos são mais confiáveis, ou seja, tem maior sensibilidade e especificidade.

Ademais, os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos testes avaliados são calculados através das fórmulas:

$$S = VP / (VP + FN)$$

$$E = VN / (VN + FP)$$

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

Onde: S= sensibilidade, VP= verdadeiros positivos, FN= Falso negativos, E= especificidade, VN= verdadeiros negativos, FP= falso positivos, VPP= valor preditivo positivo e VPN= valor preditivo negativo (KAWAMURA, 2002).

Portanto, a partir do exposto, a pergunta da revisão sistemática foi construída utilizando a estratégia PICO, que representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho).

Para avaliar a qualidade dos artigos selecionados, risco de viés e aplicabilidade, foi utilizada a ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS 2). Trata-se de uma ferramenta que contempla 14 itens distribuídos em quatro domínios que avaliam a seleção do paciente, teste de índice, teste de referência, fluxo e tempo. O Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) foi utilizado para graduar a qualidade das evidências e a força da recomendação.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a acurácia de testes rápidos comerciais para diagnóstico de pacientes infectados pelo vírus da dengue

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a acurácia dos testes rápidos comparados com métodos diagnósticos de referência para o diagnóstico da dengue;
- Fornecer subsídios para auxiliar os gestores do SUS na escolha de testes rápidos mais eficientes para as redes de atenção à saúde.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

Os relatos iniciais de grandes epidemias de doença que possivelmente tratava-se de dengue ocorreram na Ásia, África e América do Norte, por volta de 1780. Entretanto, existem registros desde o século III na China, durante os anos de 265 a 420 d.C., quando foram descritos sintomas de uma doença que os chineses chamaram de “veneno da água”, relacionando insetos voadores e água. Portanto, é provável que a dengue já apresentasse uma vasta distribuição geográfica desde os primeiros séculos (NOGUEIRA, 1999; SCHATZMAYR, 2008).

Contudo, o isolamento do vírus ocorreu pela primeira vez no Japão, de soldados japoneses portadores de doença febril (KIMURA, R.; HOTTA, 1944). Posteriormente, foi isolado outro sorotipo proveniente de Nova Guiné (SABIN, A. B.; SCHLESINGER, 1945). Os isolamentos foram realizados por meio da inoculação de amostras de sangue em camundongos. Os primeiros vírus isolados foram designados DENV-1, e o isolado de Nova Guiné foi designado DENV-2. O DENV-3 e o DENV-4 foram isolados nas Filipinas, em 1956 (HAMMON et al., 1960).

A primeira epidemia historicamente bem documentada, que ficou conhecida como febre hemorrágica, aconteceu em Manila entre os anos 1953 e 1954, seguida por outra de maior proporção em Bangkok, em 1958 (HOLMES; TWIDDY, 2003). Apesar da alta transmissão epidêmica e da circulação simultânea de múltiplos sorotipos do vírus, a epidemia de febre hemorrágica da dengue conteve-se no Sudeste da Ásia, devido principalmente aos programas de erradicação do *Aedes aegypti* nas Américas que almejaram o controle da febre amarela urbana nas décadas de 50 e 70. O programa era coordenado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e foi finalizado no início dos anos 70. Entretanto, ao final dessa década, o *Aedes aegypti* se disseminou na maioria dos países americanos (GUBLER, 2002).

Apenas o DENV-2 e o DENV-3 circulavam nas Américas, até 1975. Estes vírus causaram epidemias nas Ilhas do Caribe (1969), Jamaica e em Porto Rico (1963), respectivamente. Em 1977, o DENV-1 foi o causador das epidemias de dengue ocorridas na Jamaica e Cuba, e em 1978, na Venezuela e Porto Rico, propagando-se nos anos seguintes pelo Caribe, México, Estados Unidos (Texas), América Central e norte da América do Sul. Até então, as epidemias apresentavam as características clínicas de dengue clássica (SCHATZMAYR, 2000). A primeira e mais grave epidemia de dengue

hemorrágica das Américas aconteceu em Cuba, em 1981. Foi causada pelo DENV-2 e teve mais de 10 mil casos graves e 158 mortes, destas 101 eram crianças (GUZMAN, 2003). No Brasil, prováveis surtos de dengue datam de 1864 na cidade do Rio de Janeiro, e ao longo do século XIX nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste. Uma campanha iniciada por Oswaldo Cruz em 1904 para combater a febre amarela resultou na erradicação do mosquito *Aedes aegypti* no país em 1955. Provavelmente esta foi a justificativa para a ausência de surtos de dengue entre 1923 e 1981 (FIGUEIREDO, 2000). No final da década de 1940 e em 1950, programas eficientes de combate ao vetor foram implementados em todos os países da América Latina (LOWY, 1999). Entretanto, o ressurgimento do mosquito acabou acontecendo em 1970, decorrente da descontinuidade das campanhas de erradicação (SCHATZMAYR, 2000).

A primeira epidemia de dengue documentada no Brasil, clínica e laboratorialmente, ocorreu em meados de 1981/1982 em Boa Vista (Roraima) e foi causada por DENV-1 e DENV-4. Posteriormente ocorreram epidemias no Rio de Janeiro e algumas capitais do Nordeste. Desde então, casos de dengue vêm ocorrendo de forma endêmica em todo território brasileiro intercalando-se com períodos de epidemias (NOGUEIRA; MIAGOSTOVICH; SCHATZMAYR, 2000). Em 1990 houve um significativo aumento na incidência de dengue, resultado da ampla dispersão do *Aedes aegypti* no território nacional. A existência do vetor associada à mobilidade da população proporcionou a disseminação de todos os sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) para 20 estados do Brasil.

Várias epidemias foram registradas entre os anos de 1990 e 2000, principalmente nas grandes áreas urbanas do Sudeste e Nordeste do Brasil, sendo estes os responsáveis pela maioria dos casos notificados. Em dezembro de 2000 o DENV-3 foi identificado pela primeira vez no Rio de Janeiro e, posteriormente, em Roraima. Em decorrência da introdução deste sorotipo em 2002 a incidência da doença aumentou significativamente, sendo confirmados cerca de 697.000 casos no país. O DENV-4 foi reintroduzido no Brasil no final de 2009, nos estados do Amazonas e Roraima. Posteriormente se disseminou para os demais estados do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009a).

Nas últimas décadas o Brasil vivenciou quatro grandes epidemias, relacionadas à alternância do sorotipo viral predominante: DENV-1, DENV-3, DENV-2 e DENV-4 nos anos de 1998, 2002, 2008 e 2010, respectivamente. Nos últimos anos observou-se que as epidemias de dengue foram ocasionadas por mais de um sorotipo circulante (ARAÚJO et al., 2017)

Segundo (FERREIRA; CHIARAVALLLOTI NETO; MONDINI, 2018), 390 milhões de pessoas são infectadas por ano, ocasionando cerca de 500 mil internações e 20 mil óbitos. Em 2015, no Brasil, especificamente no estado de Pernambuco, foi notificado o maior número de casos de dengue na história. Foram cerca de 102.721 casos, 26 casos graves, 74 casos com sinal de alarme, e 23 óbitos. TEIXEIRA et al., (2013) constatou que na década de 2000 houve um aumento significativo na distribuição e gravidade dos casos de dengue no Brasil, em relação a década passada. A alta endemicidade e a co-circulação de vários sorotipos de DENV, podem ser responsáveis pelo aumento do número de hospitalizações e da ocorrência de formas graves de dengue.

Em 2020, até a semana 52, foram registrados 987.173 casos prováveis de dengue no Brasil. É notável a diminuição de casos prováveis a partir da semana 12, comparando-se ao ano anterior. Esta redução pode ser explicada pela mobilização das equipes de vigilância epidemiológica diante do enfrentamento da pandemia do novo coronavírus (covid-19), o que pode estar originando atraso ou subnotificação das arboviroses. Outro fator relevante que pode estar associado ao contexto da pandemia é o receio da população em procurar atendimento nas unidades de saúde. No período de janeiro a junho (semanas 1 a 26), ocorreram 89,8% dos casos prováveis de dengue (886.654), com uma taxa de incidência de 421,9 casos/100 mil habitantes. Neste cenário, destacam-se os estados do Paraná, Mato Grosso do Sul, Distrito Federal, Mato Grosso, Espírito Santo e Goiás (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

O cenário brasileiro da dengue passou por mudanças representativas ao longo do tempo, destacando-se o aumento alarmante do número de pessoas acometidas em uma série de epidemias relacionadas à circulação de um ou mais sorotipos do agente etiológico e o crescente número de formas graves da doença (CAMPOS et al., 2015).

3.2.VETOR E TRANSMISSÃO

A ocorrência mundial dos casos de dengue está relacionada à densidade e disposição geográfica dos mosquitos vetores pertencentes ao gênero *Aedes*. Por se tratar de uma doença transmitida por um vetor artrópode, é classificada como uma arbovirose (“arbo” do inglês “*arthropod borne*”) (FONSECA; FONSECA, 2002). Trata-se de um mosquito antropofílico, doméstico, com atividade hematofágica diurna e utiliza-se preferencialmente de depósitos artificiais de água limpa para colocar os seus ovos. Estes

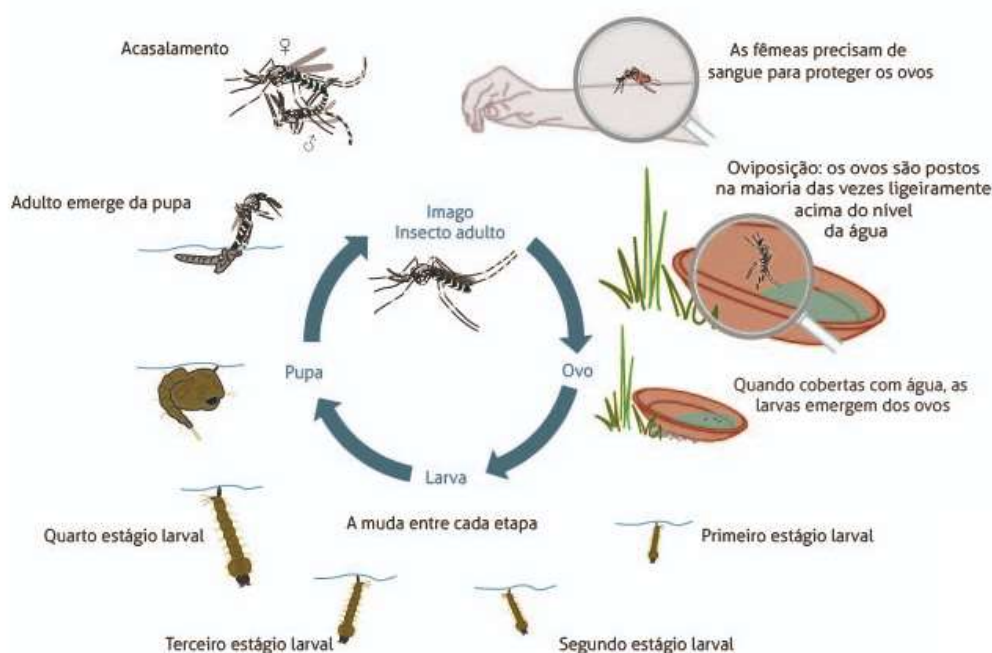
possuem uma elevada resistência a dessecação, mantendo-se viáveis na escassez de água por até 450 dias. O *Aedes aegypti* tem mostrado ao longo do tempo uma grande capacidade de adaptação a diversas situações ambientais consideradas desfavoráveis, tanto o mosquito adulto quanto as larvas. Os mesmos já foram encontrados em lugares com elevada altitude e em águas poluídas (TAUIL, 2002).

A principal forma de transmissão da dengue ocorre através das fêmeas de mosquitos pertencentes ao gênero *Aedes*, sendo a espécie *Aedes aegypti* a mais prevalente nas Américas. Fêmeas hematófagas infectadas transmitem o vírus durante o repasto sanguíneo para o amadurecimento de seus ovos (RAMOS et al., 2008). A infecção do mosquito ocorre quando este ingere sangue de um indivíduo que se encontra no período de viremia (cerca de 5 dias) e pode transmitir o vírus para um indivíduo susceptível depois de um período de incubação extrínseca de 8 a 12 dias. Uma vez infectado, o mosquito é capaz de transmitir o vírus pelo resto de sua vida (em torno de 45 dias) (VALLE; PIMENTA; CUNHA, 2015). Uma outra espécie de *Aedes* capaz de transmitir a dengue é o *Aedes albopictus*. Entretanto, não é encontrado naturalmente no Brasil, sendo comum no sudeste asiático. É considerado um vetor secundário (TAUIL, 2002). Ambas as espécies apresentam ciclo de vida semelhante: ovo, quatro estádios larvais, pupa e adulto (Figura 5).

As fêmeas grávidas põem seus ovos fora da água, fixando-os individualmente à parede interna e úmida do recipiente, próximo à superfície da água parada. Após a embriogênese, as larvas podem nascer rapidamente após o contato com a água, no entanto os ovos podem permanecer viáveis por várias semanas ou meses se não estiverem dentro da água. Portanto, a transmissão do vírus da dengue (DENV) compreende dois ciclos: o intrínseco (epidêmico), que ocorre no organismo humano, e o extrínseco (silvestre), que ocorre no mosquito (figura 6) (VALLE; PIMENTA; CUNHA, 2015).

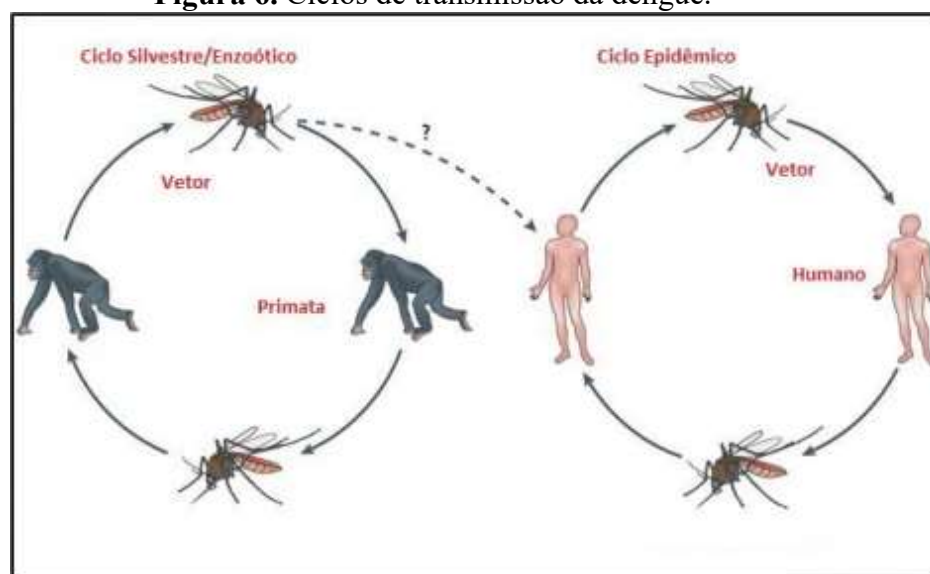
Raramente pode haver transmissão através de órgãos transplantados ou transfusão sanguínea proveniente de doador infectado (RAMOS, 2008). A transmissão vertical transplacentária estabelece um fator de risco para o desenvolvimento de formas graves em crianças em decorrência de anticorpos maternos de uma infecção primária. O contato de um doente ou de suas secreções com uma pessoa saudável não transmite a doença, da mesma forma as fontes de água ou alimentos (HUBERT; HALSTEAD, 2009).

Figura 5. Ciclo evolutivo do mosquito *Aedes aegypti*.



Fonte: <https://eu.biogents.com/aedes-aegypti-o-mosquito-da-dengue/?lang=pt-br>. “Aedes aegypti, the yellow fever mosquito”. Acesso em: 01/08/2021.

Figura 6. Ciclos de transmissão da dengue.



Fonte: (Adaptado de Whitehead et al., 2007)

A principal forma de prevenção da dengue é o controle do vetor. Entretanto esta é uma tarefa complexa, multifatorial e multissetorial. Existem vários fatores que ultrapassam as ações do setor saúde, dentre eles: condições de habitação inadequadas, desenvolvimento de aglomerados urbanos, abastecimento impróprio de água, alocação

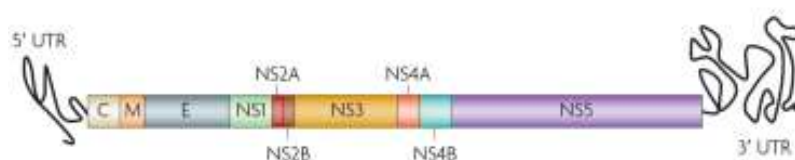
indevida de resíduos, aumento na circulação de pessoas e cargas entre países e alterações climáticas em decorrência do aquecimento global (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009b)

3.3. O VÍRUS DA DENGUE

Os DENV são vírus esféricos, com cerca 50 nanômetros de diâmetro, e RNA (Ácido Ribonucleico) de fita simples e polaridade positiva. São pertencentes à família Flaviviridae, gênero Flavivirus. Este gênero compreende também o vírus da Febre Amarela, e uma série de outros vírus relacionados a encefalites transmitidas por artrópodes (FAUQUET; FARGETTE, 2005). Existem quatro sorotipos virais em circulação: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, todos eles com potencial para causar dengue de qualquer gravidade (MURREL; WU, 2011).

O genoma destes vírus possui cerca de 11.000 pares de base que são traduzidos em uma única e longa poliproteína de aproximadamente 3.000 aminoácidos. Proteases celulares e virais atuam em combinação para clivar essa poliproteína e produzir três proteínas estruturais e sete não estruturais (GUBLER; KUNO, 2007). A figura 7 representa o genoma do DENV.

Figura 7. Disposição do genoma do DENV.



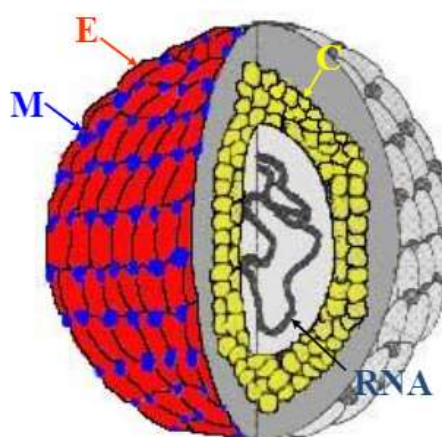
Fonte: (GUZMÁN et al., 2010)

As proteínas estruturais são: proteína capsídica (C), proteína de membrana (M) e proteína de Envelope (E), como mostra a figura 8. A principal proteína de superfície do vírus é a do envelope. É responsável pela ligação aos receptores da célula e fusão da membrana. Possui cerca de 53kDa e é considerada o maior determinante antigênico nas partículas virais. A proteína de membrana tem como principal função impedir que a proteína E sofra algum rearranjo na conversão de partículas virais imaturas para vírions maduros. A proteína do capsídeo é a primeira a ser sintetizada, com aproximadamente 11kDa. É uma proteína extremamente básica, por isso é capaz de interagir com RNA

viral. Várias cópias da proteína C encapsulam o Genoma, formando o nucleocapsídeo viral.

A interação entre as proteínas C, M e E forma a conformação estrutural do vírus, com uma organização do envelope icosaédrico e um núcleo de nucleocapsídeo esférico. Considerando ainda que a superfície viral contenha grande parte de proteínas M e E entrelaçadas, estes antígenos conseguem induzir resposta imunológica por anticorpos neutralizantes (CHANG, 1997; FALCONAR, 1999; VAZQUEZ et al., 2002).

Figura 8. Estrutura do vírus da dengue.



Fonte: Adaptado de (ALVES, 2021)

Além das proteínas estruturais, o genoma viral produz sete proteínas não estruturais: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5. Um importante alvo dos anticorpos contra os DENV é a proteína não estrutural 1 (NS1). Com aproximadamente 50kDa, a proteína NS1 parece ter papel fundamental na replicação do vírus. É expressa por células de mamíferos infectadas, sob a forma secretada (sNS1) ou sob a forma associada à membrana (mNS1), e é considerada um alvo importante dos anticorpos anti-DENV (FLAMAND et al., 1999). Apesar de não ter sua função bem estabelecida, alguns estudos demonstraram uma correlação entre a quantidade desse antígeno no soro e a gravidade da doença. Além disso, como sua presença, em altas concentrações, pode ser detectada no soro de pacientes no início da infecção, a NS1 se torna uma importante ferramenta para diagnóstico da doença em sua fase aguda (LIBRATY et al., 2002; YOUNG et al., 2000).

A proteína NS2A possui aproximadamente 22kDa, é hidrofóbica e atua possivelmente na replicação do RNA e na montagem viral. A NS2B possui um tamanho menor (14kDa) está associada à membrana e produz um complexo estável com NS3, que interage como cofator da serino proteinase NS2B-NS3.

A NS3 é relativamente grande (em torno de 70kDa) possui funções de protease e helicase, fundamentais para a replicação do RNA e processamento da poliproteína (CHANG, 1997; CLYDE et al., 2006). A NS4A (16kDa) tem sido associada a alterações na membrana da célula infectada, embora este mecanismo ainda seja desconhecido (MILLER et al., 2007).

A NS4B (27kDa) atua na replicação do vírus bloqueando os sinais os sinais mediados por interferon (IFN), o que sugere uma importante participação na patogênese da doença. A NS4A e NS2A também estão relacionadas no bloqueio de sinalização de IFN (CLYDE et al., 2006; MUNOZ-JORDAN et al., 2003).

A NS5 é a maior proteína dos *Flavivirus*, com 105kDa. Possui atividades metiltransferase (MTase) e RNA polimerase RNA-dependente. Outras funções têm sido levantadas, como a indução da produção de Interleucina 8 (IL-8), que proporciona a disseminação viral por meio do recrutamento de células inflamatórias para o local da infecção (CHANG, 1997; MEDIN et al., 2005).

Após sua inoculação, acredita-se que o vírus faça sua primeira replicação em linfonodos locais, em células musculares e fibroblastos. Após a replicação inicial, ocorre a disseminação e viremia. Os DENV passam a ser encontrados livres no plasma ou no interior de monócitos e macrófagos, células as quais possuem tropismo, sendo importantes sítios de replicação (MARTINA; KORAKA; OSTERHAUS, 2009).

A resposta imunológica humoral tem um importante papel no processo de cura e prevenção de infecções secundárias. Os anticorpos ligam-se principalmente a epítomos da proteína E, no envelope, e promovem a lise viral ou bloqueio dos receptores, proporcionando a neutralização do vírus. Anticorpos contra a proteína NS1 provocam a lise viral através da fixação do complemento. A resposta imunológica celular também é estimulada pelos anticorpos, os quais atuam como mediadores de fenômenos de citotoxicidade por linfócitos TCD8, que lisam células infectadas. As respostas citotóxicas por linfócitos T também são estimuladas pelas proteínas NS1, NS3 e E dos DENV. Linfócitos TCD4 lisam células infectadas e produzem uma série de linfocinas, de ação imunomoduladora pouco conhecida. Logo, as células T participam ativamente na resposta imune, reduzindo o número de células infectadas com o vírus. A febre e o mal-estar

presentes nos quadros de dengue estão relacionados com os níveis elevados das citocinas séricas: fator de necrose tumoral (TNF), IL-6 e interferon (IFN). Enquanto a mialgia se relaciona com a multiplicação viral no próprio tecido muscular (ESTUTI, 2002; FIGUEIREDO, 1999).

3.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A dengue é uma doença dinâmica e sistêmica que pode se apresentar nas formas assintomática ou sintomática, com sintomas com ou sem gravidade. Após a picada do mosquito, o período de incubação normalmente é de quatro a sete dias, embora possa variar de dois até 15 dias. O percentual de infecções assintomáticas está relacionado a fatores individuais, ambientais, do vetor e do próprio vírus. Na chamada dengue clássica (DC) os pacientes apresentam: Febre alta ($>38.5^{\circ}\text{C}$), dores musculares intensas, dor ao movimentar os olhos, náuseas, falta de apetite, cefaleia e manchas vermelhas no corpo. A queixa principal é a cefaleia de localização retro-orbitária. Manifestações hemorrágicas podem ocorrer em 5% a 30% dos casos. Caracterizam-se principalmente por epistaxe, gengivorragia e petéquias, que normalmente aparecem entre o terceiro ou quarto dia, e costumam surgir na região dos pés, pernas e axilas. Podem ser identificadas pela prova do laço (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; XAVIER et al., 2014).

A febre hemorrágica da Dengue (FHD) apresenta-se com febre de início súbito, associada a vários sintomas similares aos da dengue clássica. Entre o terceiro e o oitavo dia de evolução, surgem a hemoconcentração (extravasamento plasmático), plaquetopenia (abaixo de 100.000 plaquetas/ mm^3) e presença de sangramentos espontâneos, principalmente digestivo e urinário. Esses pacientes precisam ser monitorados rigorosamente a partir do terceiro dia, pois podem apresentar sinais e sintomas que precedem a gravidade da doença, como dor abdominal contínua, vômitos persistentes, hepatomegalia dolorosa, derrames cavitários, sangramento de mucosas ou outra hemorragia. Têm sido registrados, cada vez com mais frequência, casos de comprometimento do sistema nervoso central (SNC), sistema hepático, esplênico e miocardiopatia. Os transtornos hepáticos apresentam-se como hepatomegalia, elevação das enzimas hepáticas e hepatite fulminante. Já foram descritos tanto em casos de DC como em casos de FHD (XAVIER et al., 2014).

A primeira infecção, por qualquer sorotipo, proporciona imunidade prolongada contra o próprio sorotipo infectante e imunidade cruzada temporária contra os outros sorotipos, durante cerca de seis meses. Após esse período, o indivíduo torna-se susceptível novamente aos demais sorotipos virais (MURREL; WU, 2011). Muitos casos graves de dengue ocorrem na primeira infecção, o que caracteriza as diferentes virulências dos DENV. Além disso, alguns fatores do hospedeiro, como idade, estado nutricional e fatores genéticos, podem influenciar na gravidade da doença. Alguns pesquisadores acreditam que haja uma relação entre os casos de maior gravidade e a infecção pelo DENV-2, embora todos os sorotipos virais possam levar a casos graves de dengue (MARTINA; KORAKA; OSTERHAUS, 2009; GUZMAN et al., 2002). Possivelmente, a ocorrência de casos graves numa segunda infecção ocorre porque anticorpos específicos para determinado sorotipo são capazes de se ligar às proteínas de outro, mas sem conseguir neutralizá-los. No lugar de uma imunidade cruzada, a entrada do vírus nas células seria facilitada, aumentando então o número de células infectadas e a quantidade de vírus circulantes (DEJNIRATTISAI et al., 2013).

A OMS (Organização Mundial da Saúde) estabeleceu critérios para confirmar casos graves de dengue, classificando-os de acordo com a gravidade em graus de I a IV:

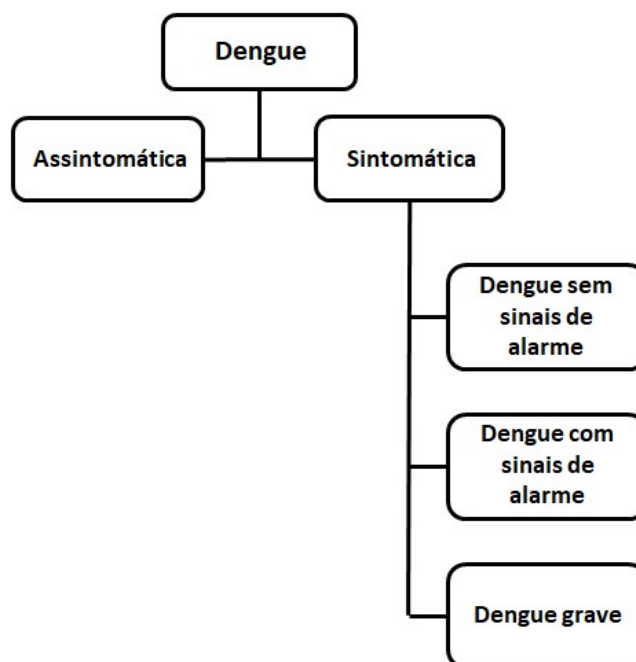
- Grau I - febre associada a dois ou mais dos seguintes sintomas: artralgia, mialgia, dor de cabeça, dor retro-orbital, prova do laço positiva, contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm³ e aumento de hematócrito.
- Grau II - os mesmos sinais e sintomas do grau I, associados a sangramentos espontâneos.
- Grau III - os mesmos sinais e sintomas do grau II, associados a problemas circulatórios (pulso fraco, hipotensão e agitação).
- Grau IV - os mesmos sinais e sintomas, associados a choque profundo com pulso e pressão indetectáveis.

A FHD de grau III e IV é também chamada de Síndrome do Choque de Dengue (SCD). Apesar desses critérios, muitas alterações epidemiológicas relacionadas a dengue levaram a problemas com o uso dessa classificação, como por exemplo, a dificuldade em aplicar os critérios em diversas condições clínicas e o avanço de casos graves que não atendiam os critérios para FHD. Por isso, em 2009, a OMS alterou a classificação para dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave, substituindo a classificação anterior

de DC, FHD e SCD (Figura 9). No ano de 2014 o Brasil adotou a nova classificação orientada pela OMS.

Não há um tratamento específico para dengue. Os pacientes recebem terapia de suporte, incluindo hidratação, repouso, analgésicos, antipiréticos e antieméticos. Em casos mais graves é necessária a reposição de fluidos e eletrólitos para correção de percas de fluidos e acidose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Figura 9. Esquema de classificação dos casos de dengue em 2009.



Fonte: Adaptado de (VALLE et al., 2015)

3.5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A rapidez e especificidade na detecção do vírus da dengue durante a fase aguda da doença, é um dos principais desafios associados ao tratamento adequado em indivíduos infectados. O diagnóstico da dengue em sua fase inicial permite um tratamento eficaz, o mais brevemente possível, prevenindo a evolução para casos de maior gravidade. Além disso, como seus sinais e sintomas são inespecíficos e semelhantes a uma série de outras doenças virais, não permitindo um diagnóstico clínico preciso, o diagnóstico laboratorial se faz imprescindível.

Até a década de 1970 os testes diagnósticos empregados para diagnosticar a dengue consistiam em: teste de neutralização, inibição da hemaglutinação (HI) e fixação do complemento (FC) (HALSTEAD, 1965). Desde então, o desenvolvimento da técnica de ELISA (ENGVALL; PERIMANN, 1971) e o posterior advento da biologia molecular na década de 1980, trouxeram grande avanço no diagnóstico laboratorial da dengue e de outras doenças infecciosas (MULLIS et al., 1986).

Atualmente, o desenvolvimento de técnicas para detecção de anticorpos, identificação do vírus ou de suas partículas, estão sendo frequentemente aprimoradas e modernizadas para tornar o diagnóstico da dengue cada vez mais rápido e preciso. Atualmente, existem várias técnicas disponíveis para diagnosticar a dengue, as mais difundidas incluem: Isolamento e identificação viral, detecção da proteína viral NS1, ou de anticorpos IgM e IgG anti-dengue através de ELISA e a detecção do RNA viral através de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) (SOUZA, 2012). Todas as metodologias citadas necessitam de uma série de equipamentos e reagentes para serem executadas, além de infraestrutura adequada. Por isso, os testes rápidos imunocromatográficos são frequentemente utilizados, principalmente em regiões menos desenvolvidas. Devido a sua facilidade de execução, baixo custo e agilidade no resultado, os RDTs estão se tornando cada vez mais a opção de escolha para diagnosticar várias doenças infecciosas, ainda que muitas vezes se associem a outras técnicas de diagnóstico (ROZAND, 2014).

3.5.1. Isolamento Viral

A inoculação de amostras clínicas em linhagens celulares de mosquitos seguido de uma reação de imunofluorescência indireta com anticorpos específicos, é o método mais utilizado para o isolamento dos DENV. O estabelecimento da cultura de células de mosquito na técnica de isolamento viral determinou um grande avanço aos métodos virológicos empregados no diagnóstico da dengue. O clone C6/36 de células de mosquito *Aedes albopictus*, tem sido o mais utilizado nas últimas décadas (GUBLER et al., 1984). A técnica pode ser feita com amostras de sangue, soro, plasma, fragmentos de vísceras e líquido cefalorraquidiano (LCR). A coleta da amostra de sangue precisa ser feita no período de viremia da doença, até o 5º dia do início dos sintomas.

A presença viral pode ser determinada através do efeito citopático na monocamada de células ou por meio da técnica de imunofluorescência indireta, que se baseia na reação de anticorpos monoclonais específicos para os quatro sorotipos virais, marcados com um fluorocromo (anticorpos fluorescentes) (GUBLER et al., 1984; SOUZA, 2012)

O isolamento viral em cultura de células tem grande importância no monitoramento viral e na detecção precoce de sorotipos circulantes em uma determinada área, sendo de essencial importância para vigilância da dengue. Entretanto, existem algumas limitações em seu uso: o curto período de viremia no qual o vírus pode ser detectado, os procedimentos de coleta, transporte e armazenamento que devem considerar a termolabilidade do vírus, e o alto custo envolvido na manutenção do laboratório e da equipe devidamente capacitada (SOUZA, 2012).

3.5.2. Imunoensaio Enzimático (ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

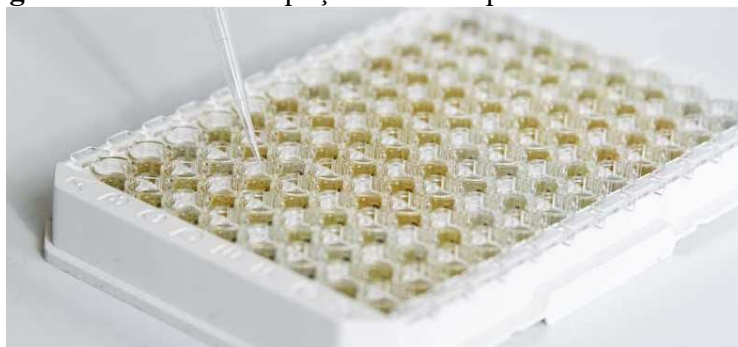
Os imunoensaios são técnicas capazes de detectar e quantificar antígenos e anticorpos. Apresentam um alto nível de sensibilidade e estabilidade, além de serem replicáveis e precisos (VAZ, 2012). Para isso é fundamental que os reagentes e todos os parâmetros de dosagens e análises estejam bem padronizados e validados na rotina laboratorial (CROWTHER, 2001).

O ELISA refere-se a uma técnica heterogênea, com múltiplas fases, que detecta até mesmo quantidades mínimas de antígenos ou anticorpos. É realizada em amostras de soro ou plasma, por isso é também conhecido como teste sorológico.

Seu princípio básico é a formação de uma reação antígeno-anticorpo, com um anticorpo de revelação conjugado a uma enzima. Quando ocorre a formação do complexo antígeno-anticorpo, o substrato cromogênico é adicionado e reage com a enzima do conjugado, dando origem a produtos solúveis coloridos, cuja medida da densidade ótica é feita no espectrofotômetro. Inicialmente, um dos reagentes é fixado em uma fase sólida, enquanto outro reagente pode ser ligado a uma enzima, de maneira que tanto a atividade enzimática como as propriedades imunológicas do anticorpo sejam preservadas (AYDIN, 2015; VAZ, 2012)

A fase sólida pode ser constituída por placas, tubos ou esferas de poliestireno, polivinil ou polipropileno. Placas plásticas são as mais difundidas, pois permitem a automação e a realização de múltiplos ensaios (Figura 10) (CROWTHER, 2001).

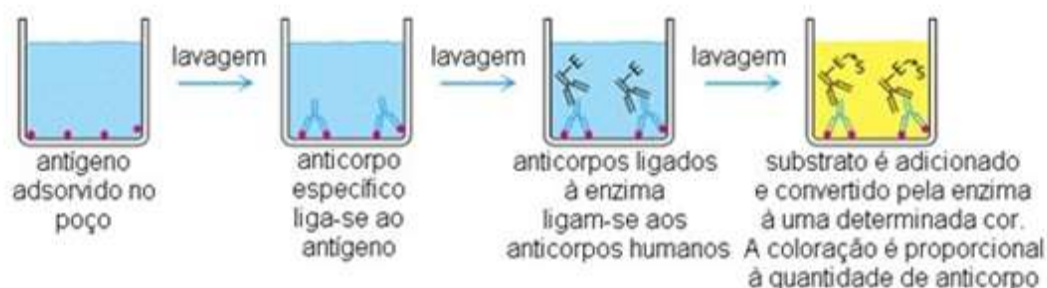
Figura 10. Placa de 96 poços utilizada para o teste de ELISA.



Fonte: <https://www.euroimmun.com.br/tecnicas/2/elisa#conteudo>. Euroimmun - Técnicas. Acesso em: 25/08/2021.

Ao término de cada etapa da técnica, como sensibilização, incubação com a amostra e com o conjugado, as cavidades das placas são lavadas para a exclusão do material não ligado à fase sólida, como mostra a Figura 11.

Figura 11. Etapas da técnica de ELISA para pesquisa de anticorpo. Cada etapa é seguida por um processo de lavagem.



Fonte: Adaptado de (GOLDSBY; KINDT; OSBORNE, 2000).

As enzimas utilizadas nos imunoensaios devem preencher requisitos como estabilidade, facilidade na obtenção na forma purificada e capacidade de se conjugar a vários antígenos e anticorpos sem perda de sua atividade. A enzima empregada com mais frequência é a peroxidase. Além de possuir os requisitos citados, pode ser conjugada por vários processos e utilizar vários substratos cromogênicos.

É extremamente importante levar em consideração o grau de pureza do antígeno ou anticorpo utilizado na fase sólida, pois qualquer material semelhante competirá pelo espaço na placa. Nos testes de ELISAs que pesquisam antígenos, o anticorpo utilizado na fase sólida deve ter alta afinidade com o antígeno pesquisado, podendo ser monoclonal ou policlonal. Já na pesquisa de anticorpos, o antígeno deve estar livre de impurezas, podendo-se empregar antígenos purificados, peptídeos sintéticos ou adquiridos a partir de tecnologia recombinante (ELSHAL; MCCOY, 2006; CROWTHER, 2001).

Têm-se vários tipos de ELISA, a depender da metodologia aplicada. A Figura 12 demonstra três tipos frequentemente utilizados na rotina laboratorial.

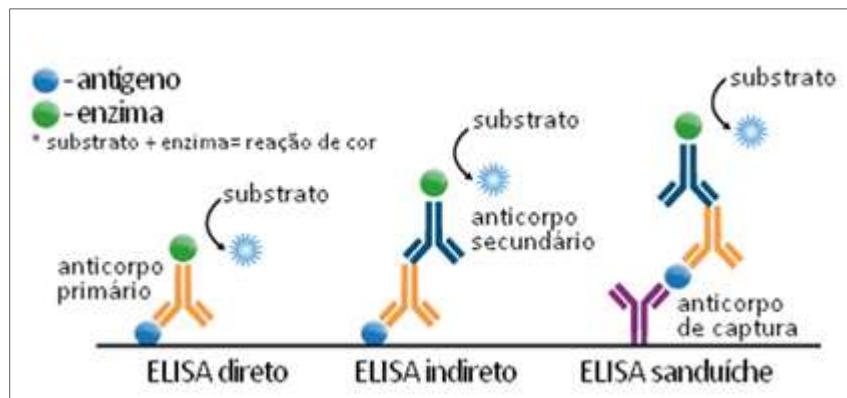
No ELISA direto, a fase sólida é sensibilizada com antígenos e anticorpos quimicamente marcados por uma enzima são inseridos diretamente sobre o alvo. Após a adição de um substrato cromogênico, a reação de cor é lida em espectrofotômetro de placa. Anticorpos não ligados e outras proteínas são removidos por lavagens (JANEWAY; WALPORT; SHLOMCHIK, 2005). Já no ELISA indireto os anticorpos inseridos sobre o alvo na fase sólida não estão marcados, ao invés disso, anticorpos secundários, que reagem especificamente com os anticorpos da amostra previamente capturados, são marcados por enzimas e promovem a reação de cor após adição do substrato. Esse ensaio permite identificar os diversos isotipos de imunoglobulinas (IgM, IgG, IgA e IgE). O método direto é considerado o mais simples e utiliza apenas um anticorpo primário que marca diretamente o antígeno. Enquanto o método indireto utiliza anticorpos secundários na técnica, conferindo maior especificidade (BENDER; VON MÜHLEN, 2018).

Um outro método, chamado ELISA sanduiche, ou de captura, é utilizado na detecção de antígenos. Anticorpos contra o antígeno a ser pesquisado são aderidos à fase sólida. Os antígenos, caso presentes na amostra teste, se ligarão aos anticorpos. Em seguida, anticorpos secundários, também específicos ao antígeno e marcados com uma enzima, são adicionados. A enzima reage com o substrato, quando este é inserido e a presença de cor indica a presença do antígeno investigado. O fato de existirem dois tipos de anticorpos direcionados ao antígeno, assemelha-se a um sanduiche do anticorpo unindo o antígeno no meio (NUNES, 2005).

Além dos métodos descritos, há ainda o método por competição, desenvolvido por Yorde et al (1976) para quantificar gonadotrofina coriônica humana em amostras de soro e urina. A técnica pode ser aplicada na pesquisa de antígenos ou anticorpos. Entretanto,

é normalmente aplicada na pesquisa de antígenos pequenos e que possuem poucos pontos de ligação com o anticorpo (YORDE et al., 1976).

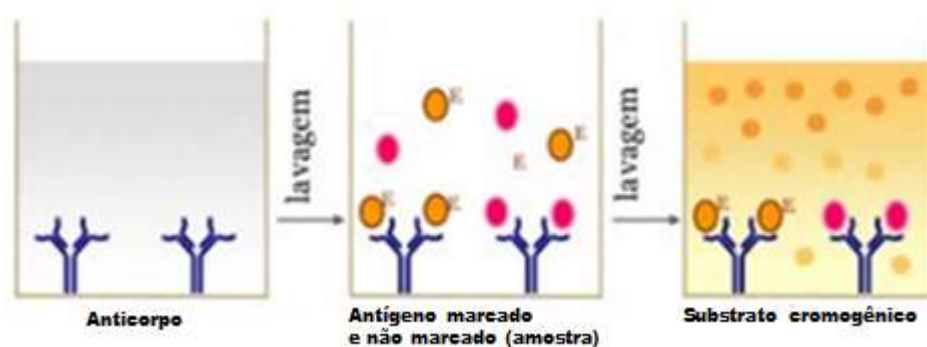
Figura 12. Demonstração ilustrativa de alguns tipos de ELISA.



Fonte: Fonte: Adaptado de (GOLDSBY; KINDT; OSBORNE, 2000).

Nestes casos, anticorpos são fixados à fase sólida e antígenos marcados são adicionados para competir com o alvo. Os antígenos marcados vão se ligar menos quanto maior for a quantidade de antígenos não marcados (da amostra) ligados aos anticorpos (Figura 13). Dessa forma, a cor ficará menos intensa quando houver muito antígeno na amostra. Existe, portanto, uma relação inversamente proporcional entre a presença dos antígenos e a intensidade da cor (AYDIN, 2015).

Figura 13. Demonstração do ELISA competitivo na detecção de antígenos.



Fonte: Adaptado de (BARALDI, 2017).

O ELISA é o método mais frequente de escolha para diagnosticar a dengue. Consegue detectar infecções atuais ou recentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009c;

TIMERMAN; NUNES; LUZ, 2012). Anticorpos IgM específicos, surgem na fase aguda da doença. Podem ser detectados a partir do quarto dia após o surgimento dos sintomas, elevando os níveis por volta do oitavo dia de infecção. Os anticorpos IgG, aumentam gradativamente a partir do quarto dia de surgimento dos sintomas e atingem altos valores em duas semanas. Permanecem detectáveis por diversos anos, determinando infecções anteriores (FIGUEIREDO; FONSECA, 1996; DANTAS; PASSONI, 2003). No ano 2000, alguns pesquisadores relataram o desenvolvimento do ELISA para detectar a proteína NS1 do vírus da dengue. Como a proteína está presente em altos níveis no soro de pacientes na fase inicial da doença, sua utilização para o diagnóstico precoce da dengue parecia favorável. Atualmente, existem disponíveis no mercado diversos kits de ELISA que utilizam esse princípio, por exemplo: Panbio Dengue Early ELISA (*Abbott*), Dengue NS1 Ag ELISA Kit (*Standard Diagnostic*), Platelia Dengue NS1 Ag (*BioRad*) (ZHANG et al., 2015; SILVA et al., 2011a).

Tabela 1. Acurácia dos testes ELISA para detecção de NS1, IgM e IgG.

Autor/Ano	Teste	Marca	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Chong et al., 2020	ELISA NS1	<i>Standard Diagnostics</i>	66.5	95.4
Lee et al., 2019	ELISA NS1	<i>InBios International</i>	100	99.2
		<i>Euroimmun</i>	100	99.2
	ELISA IgM	<i>InBios International</i>	90.5	97.3
		<i>Abcam</i>	81.0	98.7
		<i>Euroimmun</i>	38.1	100
	ELISA IgG	<i>InBios International</i>	97.1	97.7
		<i>Abcam</i>	100	89.7
		<i>Euroimmun</i>	94.3	98.5
	ELISA NS1 + IgM	<i>InBios International</i>	95.6	97.1
		<i>Euroimmun</i>	47.1	100
	ELISA NS1 + IgM + IgG	<i>InBios International</i>	100	95.2
		<i>Abcam</i>	94.7	88.9
		<i>Euroimmun</i>	98.7	98.4
Pal et al., 2015	ELISA IgM	<i>Alere</i>	83.6	86.7
	ELISA IgG		46.7	87.6
Shukla et al., 2016	ELISA NS1	<i>Alere</i>	92	92.7
Kulkarni et al., 2020	ELISA NS1	<i>Alere</i>	84	100
	ELISA IgM		99	86
	ELISA NS1 + IgM		97	87

Fonte: Elaboração própria (2021).

3.5.3. Diagnóstico Molecular – RT-PCR

A necessidade de métodos diagnósticos mais rápidos e precisos vem se intensificando com o surgimento de doenças infecciosas emergentes e reemergentes. Propondo superar as dificuldades encontradas nos métodos convencionais, vários métodos moleculares foram desenvolvidos para detecção de patógenos infecciosos. A alta sensibilidade e especificidade tornam essa metodologia uma importante ferramenta na confirmação do diagnóstico da dengue. Se comparada ao isolamento viral, a sensibilidade do PCR varia entre 93 a 100% entre os sorotipos (MIAGOSTOVICH et al., 1997; LANCIOTTI et al., 1992).

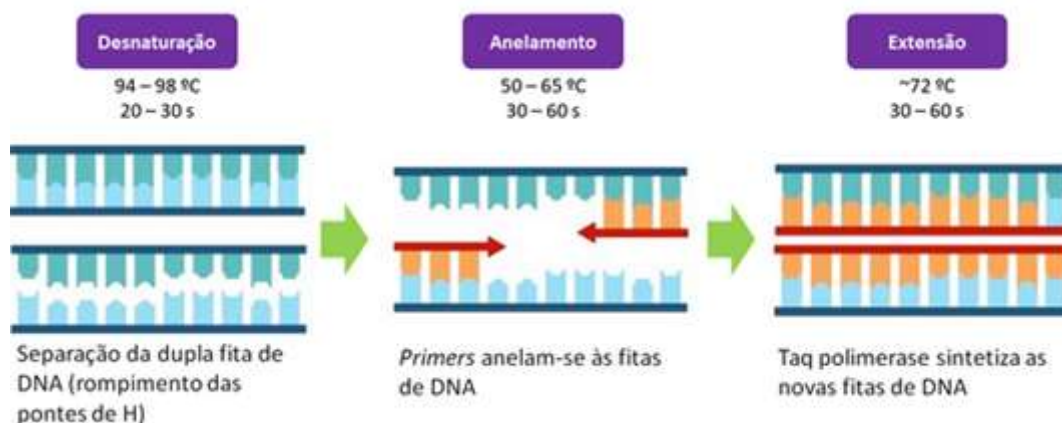
A PCR, cuja sigla em português quer dizer Reação em Cadeia da Polimerase, consiste em uma técnica de amplificação extremamente sensível e capaz de detectar uma única molécula de DNA, desde que esteja presente na amostra analisada (MOLINA; TOBO, 2004). A técnica promove, através de etapas de variação de temperatura, a duplicação de fragmentos de DNA *in vitro*. O método envolve a utilização dos quatro nucleotídeos (dNTPs) do DNA (A-T-C-G), sequências de iniciadores específicos (primers), uma enzima *taq* DNA polimerase, o DNA molde (extraído da amostra clínica analisada), cloreto de magnésio (MgCl₂) que atua como cofator para a atividade enzimática, uma solução tampão, para manter o pH da reação adequado e água ultrapura, como diluente. O processo ocorre em três etapas: desnaturação, anelamento e extensão. Na primeira, a temperatura é elevada (95°C) para que ocorra a separação da dupla fita de DNA. No anelamento, ou hibridização, primers específicos se ligam às suas sequências complementares de DNA na região a qual se pretende amplificar. Os primers atuam como iniciadores para a enzima DNA *taq* polimerase. Esta etapa ocorre entre 60° e 64°C (ERLICH, 1995; MULLIS et al., 1986). Os primers são fitas de DNA contendo normalmente 18-22 nucleotídeos sintetizados *in vitro*, tendo como base sequências complementares às que delimitam o fragmento de DNA a ser amplificado (GONÇALVES, 2006).

Na pesquisa de microrganismos, por exemplo, os iniciadores geralmente são delineados para amplificar parte de um gene considerado essencial ao ciclo de vida da espécie (PETTI; POLAGE, C.R SCHRECKENBERGER, 2005).

Após a identificação do ponto de partida, a enzima DNA *taq* polimerase completa a sequência que será replicada, sintetizando uma nova fita de DNA. Esta última etapa trata-se da extensão, ocorre em uma temperatura de 72°C. Todo o ciclo descrito é

reiniciado, os produtos do primeiro ciclo são então desnaturados, hibridizados e novamente replicados. As etapas são exemplificadas na Figura 14. Após cerca de 25 a 45 ciclos, tem-se amplificada a região específica de DNA a qual se pretende analisar (PASSAGLIA; ZAHA, 2001).

Figura 14. Demonstração das etapas de um ciclo de PCR.



Fonte: Adaptado de <https://www.biomedicinapadrazo.com.br>. Acesso em 10/08/2021.

A princípio, o material genético amplificado era detectado através de eletroforese em gel de agarose e colora  o com brometo de etídio. Atualmente a PCR em tempo real (qPCR) permite que a amplifica  o e detec  o aconteçam ao mesmo tempo. O resultado    visto em tempo real, durante a amplifica  o da sequência de interesse, através da emissão de fluorescência. Dessa maneira,    possível detectar quantidades mínimas de ácido nucleico do patógeno investigado e quantificar o produto final com precisão e agilidade (ANTHONY et al., 2007). A RT-PCR (Transcri  o reversa seguida de rea  o em cadeia da polimerase) utiliza uma enzima, a transcriptase reversa, para converter moléculas de RNA em DNA complementar. Este, por sua vez, são amplificados através dos mesmos procedimentos descritos anteriormente.

Desde a década de 1990 que diversos protocolos de RT-PCR em tempo real têm sido desenvolvidos e utilizados para o diagnóstico da dengue. (LANCIOTTI et al., 1992). Devido a maior agilidade, capacidade de quantifica  o do RNA viral e maior sensibilidade, esta metodologia vem gradativamente substituindo a PCR convencional para diagnosticar a dengue em fase aguda (SHU; HUANG, 2004). Além disso    um ensaio realizado em etapa única e que utiliza primers e sondas fluorescentes específicas para cada sorotipo viral (WHO, 2009).

O diagnóstico da dengue através da biologia molecular é uma estratégia essencial para a vigilância da doença, quando é necessário determinar o sorotipo circulante o mais rapidamente possível. Tem grande importância também na identificação imediata de uma eventual introdução de um novo sorotipo circulante no país. A amostra deve ser coletada preferencialmente durante os cinco primeiros dias de sintomas, correspondente ao período de viremia em indivíduos infectados. Após esse período, existe grandes chances de resultados falso-negativos devido a diminuição da carga viral circulante no organismo (SANTIAGO et al., 2013; WHO, 2009).

3.5.4. Testes Rápidos Imunocromatográficos

O desafio na realização de exames laboratoriais, principalmente devido ao custo e demora nos resultados, proporcionou o desenvolvimento de dispositivos e métodos rápidos, portáteis e de fácil manejo. Assim surgiram os testes rápidos, também chamados de *Point of Care Testing* (POCT). Estes podem ser realizados em consultórios médicos, pronto atendimento, home care, hospitais e laboratórios, facilitando a escolha ou prosseguimento de tratamentos adequados e a redução do sofrimento dos pacientes (NICHOLS, 2020). Devido a sua rápida execução, gerando resultados em até 30 minutos, são comumente chamados de testes rápidos ou, ainda, RDT (do inglês: *Rapid Diagnostic Test*) (WERSOM et al., 2013; BLACKSELL et al., 2012).

Foram firmemente estabelecidos no final da década de 1980. Desde então, a tecnologia utilizada, suas aplicações e a indústria continuaram a progredir, chegando a registrar mais de 500 patentes. Atualmente, existe uma ampla variedade nos formatos de RDTs disponíveis comercialmente. A imunocromatografia de fluxo lateral é a metodologia mais utilizada, e que será abordada nesta revisão (O'FARRELL, 2009).

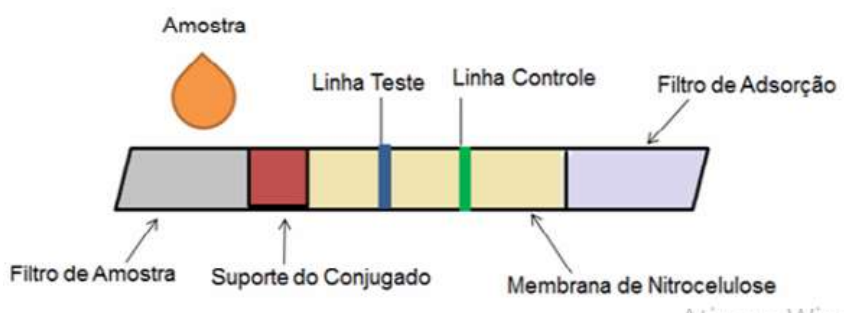
O imunoensaio de fluxo lateral possui formato semelhante ao ensaio imunoenzimático, embora não o substitua. Seus estudos iniciais utilizavam os mesmos elementos, porém os testes de imunocromatografia possuem uma fase sólida, composta por uma tira de papel para cromatografia, com a finalidade de imobilizar o anticorpo ou antígeno. Com isso, ocorre a associação entre o princípio cromatográfico e o sistema de reconhecimento imunológico (GEERTRUIDA et al., 2008)

A produção desses testes emprega princípios de química, física, biologia e engenharia que permitem a detecção de anticorpos e/ou antígenos. Possuem em sua

composição o filtro da amostra, suporte do conjugado, membrana de nitrocelulose e filtro de adsorção, conforme representa a Figura 15 (JAPOLLA et al., 2015).

O filtro da amostra proporciona a distribuição controlada e uniforme do material a ser analisado, impedindo o alongamento do dispositivo até que a amostra chegue ao suporte conjugado. Materiais como fibras de celulose, fibras de vidro e malhas de algodão, podem ser utilizados para esta função (O'FARRELL, 2009; MILLIPORE, 2013). As fibras de celulose são utilizadas com maior frequência, pois têm menor custo e são capazes de receber volumes maiores de amostras sem que a uniformidade da dispersão seja prejudicada. A escolha do filtro de amostra é um importante parâmetro a ser considerado. Fibras compostas por material muito grosso podem reduzir a absorção de líquido. Do contrário, materiais muito finos podem inundar o filtro e modificar a dinâmica de fluxo da tira de teste.

Figura 15. Representação esquemática de um teste imunocromatográfico de fluxo lateral.



Fonte: JAPOLLA et al., 2015.

No suporte do conjugado, anticorpos ou antígenos são ligados a nanopartículas de ouro coloidal, ou outras moléculas, e fixadas no suporte o qual irá transferir uniformemente a amostra sobre a membrana do teste. A região analítica é composta por uma membrana, na maioria das vezes de nitrocelulose, que deverá conter reagentes de captura nas linhas teste e controle. A capilaridade da membrana de nitrocelulose é fundamental para a adequabilidade do teste. A linha T (teste) é marcada com os antígenos ou anticorpos que atuarão na captura do analito desejado. A linha C (controle) é marcada com anti-anticorpos e atua como controle do teste. O ouro coloidal, corante insolúvel empregado na maioria dos testes imunocromatográficos, revela a interação antígeno-anticorpo. Antes da montagem final do teste, a membrana é processada e seca em temperatura elevada (O'FARRELL, 2009).

Os dispositivos são armazenados em uma embalagem de alumínio selada e junto a um dessecante. Podem ser conservados a qualquer temperatura compreendida entre 15

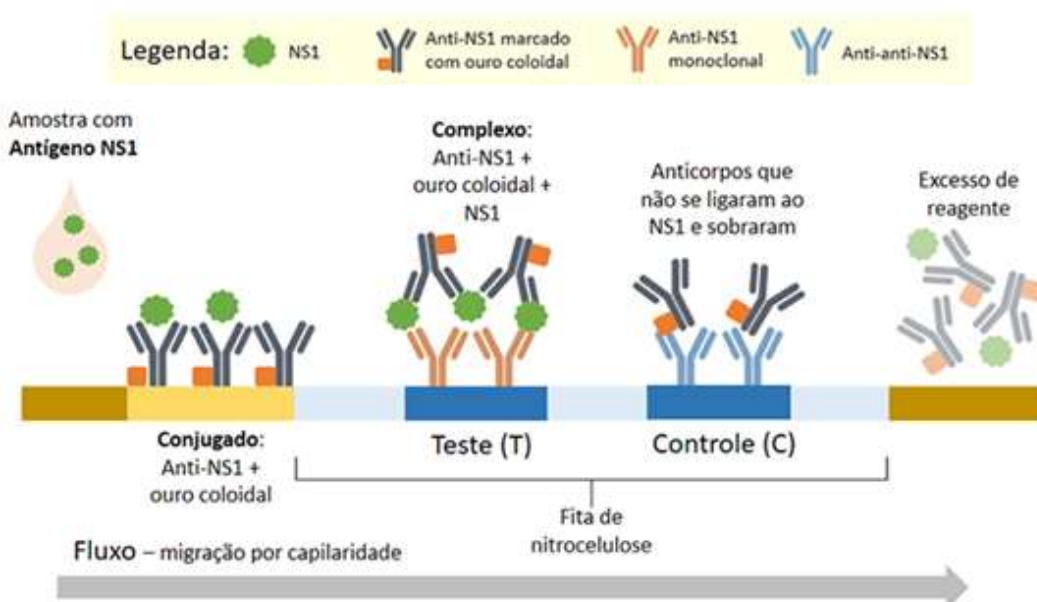
e 30°C, não sendo recomendável armazenamento em refrigerador. As principais recomendações dos fabricantes para um desempenho adequado do teste incluem: utilização imediata do dispositivo ao retirá-lo da embalagem, a não reutilização do teste com mais de uma amostra, o manuseio das amostras em temperatura ambiente e o uso de componentes do kit do mesmo lote de fabricação.

Na execução do teste a amostra é inserida no campo indicado, junto a uma solução tampão. Dali, a amostra migra por ação da capilaridade através do dispositivo, interagindo com os marcadores da linha C e T (PRADO, 2015).

Quando aplicado ao diagnóstico da dengue, os testes imunocromatográficos rápidos podem detectar tanto o antígeno NS1 como os anticorpos IgM e IgG anti-DENV. Existem vários testes disponíveis no mercado que apresentam ambas as formas de detecção (CHONG et al., 2020; LEE et al., 2019; MATA et al., 2020).

No teste para detecção do antígeno NS1, o dispositivo é marcado com anticorpos anti-NS1, conjugados com ouro coloidal. Esses anticorpos capturam o antígeno e migram ao longo da membrana cromatográfica até a área T, onde o teste se torna visível ao se formar o complexo anticorpo-antígeno-anticorpo, como mostra a Figura 16.

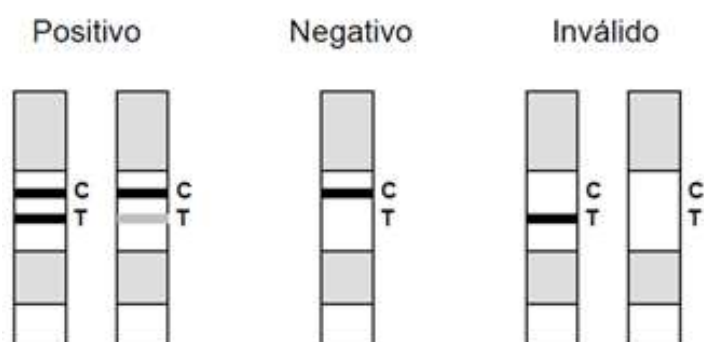
Figura 16. Esquema de teste imunocromatográfico de fluxo lateral para detecção do antígeno NS1 do vírus da dengue.



Fonte: <https://www.biomedicinapadiao.com.br/2012/06/imunocromatografia.html>. Acesso em 28/08/2021.

Para a detecção de anticorpos, o princípio baseia-se na reação dos anticorpos anti-DENV (IgM ou IgG) presente nas amostras, com proteínas virais recombinantes conjugadas com ouro coloidal, presentes no dispositivo do teste. O complexo antígeno-anticorpo move-se ao longo da membrana cromatográfica até a região T, reagindo com os anti-anticorpos IgG e/ou IgM gerando a coloração na linha-teste (PRADO, 2015). A interpretação final do teste pode ser vista na Figura 17.

Figura 17. Interpretação dos RDTs. Nas amostras positivas, as linhas T e C tornam-se visíveis. Qualquer intensidade de cor na linha T deve ser considerada. As amostras negativas apresentam a coloração apenas da linha C. Resultados inválidos ocorrem quando a linha C não está visível.



Fonte: <https://www.biomedicinapadiao.com.br/2012/06/imunocromatografia.html>. Acesso em 28/08/2021.

As vantagens na utilização desses testes são várias: custo de fabricação relativamente baixo, agilidade no resultado, necessidade de pequenos volumes de amostra, vida de prateleira longa, facilidade de produção em larga escala e independência de equipamentos ou equipe altamente especializada (JAPOLLA et al., 2015). Entretanto, existem relatos de limitações de desempenho relacionadas à sensibilidade e reprodutibilidade. Avaliações de desempenho desses produtos têm demonstrado valores de sensibilidade e especificidade discordantes dos declarados pelos fabricantes (HUNSPERGER et al., 2014).

Com o aumento do número de RDTs comercializados, um dos maiores desafios enfrentados pelo sistema de saúde é a verificação da acurácia desses testes para instruir a tomada de decisão sobre o seu uso em larga escala.

4. METODOLOGIA

4.1. DESENHO DE ESTUDO

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura. A revisão será conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Foram selecionados estudos publicados que tenham avaliado a acurácia (sensibilidade e especificidade) de testes rápidos comerciais utilizados para o diagnóstico laboratorial da dengue, comparando-os com testes sorológicos de referência (ELISA). A seguinte pergunta foi realizada: *Os testes rápidos imunocromatográficos apresentam acurácia para o diagnóstico da Dengue?*

4.2. FONTES DE INFORMAÇÃO

A busca eletrônica utilizou as seguintes bases de dados: LILACS, Medline (Pubmed), *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), *The Cochrane Library*, *TriP Medical Database* e Google Scholar, utilizando palavras-chaves relacionadas aos termos “dengue”, “immunochromatographic tests” e “ELISA”. Maiores detalhes sobre as estratégias de busca utilizadas estão descritos no APÊNDICE I.

4.3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos na revisão sistemática, estudos que atendiam os critérios do acrônimo PICO (P = paciente/problema, I = intervenção, C = comparador e O = *outcome* /desfechos). Foram incluídos estudos como artigos científicos. Foram considerados estudos nos idiomas inglês, espanhol e português. Os autores optaram pela utilização de dados mais recentes considerando a inovação tecnológica associada a detecção da proteína NS1 nos testes analisados, por isso foram selecionados estudos publicados nos últimos 5 anos. Não houve restrição em relação ao país.

Quadro 1. Elaboração da pergunta estruturada.

População:	Pacientes diagnosticados ou com suspeita de Dengue.
Intervenção:	Testes rápidos com característica de ensaio imunocromatográfico.
Comparador:	ELISA IgM e/ou IgG. e/ou proteína NS1
Outcomes: (Desfechos)	Para análise de acurácia, os desfechos avaliados incluíram sensibilidade e especificidade.

Os artigos científicos encontrados nas bases de dados, através das estratégias de busca desenvolvidas, tiveram seus títulos e resumos avaliados por dois revisores (J.V.L.M. e I.A.M.F.) de forma independente. Posteriormente estes estudos foram lidos e analisados por completo. Trabalhos duplicados foram removidos.

4.4. CRITÉRIO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os resultados da pesquisa dos diferentes bancos de dados foram importados e incorporados na ferramenta da Cochrane - Covidence e as duplicatas foram removidos automaticamente ou excluídos manualmente. Dois revisores avaliaram de forma independente os títulos e resumos recuperados para identificar os potenciais artigos para inclusão nas análises. Em seguida, ambos os revisores analisaram os demais documentos completos de forma independente. Todo o desacordo foi resolvido através de discussões até obter o consenso.

4.5. EXTRAÇÃO DOS DADOS

Para a extração de dados, foi desenvolvido um formulário padrão (APÊNDICE A) com campos referentes a características do estudo selecionado: a marca do teste rápido utilizado, o método diagnóstico empregado como comparador, população do estudo, autor, ano, e os dados numéricos das análises (TP: Total de positivos, FP: Falso Positivos, TN: Total de Negativos e FN: Falso Negativos) que foram utilizados para calcular: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Como o diagnóstico da dengue através dos testes rápidos se dá através da detecção de anticorpos (IgM e/ou IgG) e/ou da proteína NS1, o formulário foi aplicado para análise de acurácia de cada analito avaliado no estudo:

- IgM anti-dengue;
- IgG anti-dengue;
- IgM associado ao IgG anti-dengue;
- IgM anti-dengue associado a proteína NS1;
- IgM e IgG anti-dengue associados à proteína NS1

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Para cada parâmetro analisado (NS1, IgM e IgG) foram gerados gráficos Forest Plot para a sensibilidade, especificidade e razão de probabilidade de diagnóstico (odds ratio), através do Meta-DiSc. Também foram geradas curvas ROC com a acurácia de cada parâmetro, utilizando o mesmo programa.

As estimativas de resultados foram agrupadas em uma meta-análise, usando modelo de efeito randomizado com base no método DerSimonian-Laird. A heterogeneidade estatística será avaliada e quantificada usando o Q de Cochran e I^2 . Todas as análises serão realizadas usando o Software MetaDiSc 1.4. A análise de sensibilidade e especificidade dos diferentes métodos de diagnóstico analisados foi avaliada pela *receiver operating characteristic* (ROC).

4.7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS E RISCO DE VIÉS

Utilizamos a ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2) para avaliar a qualidade dos artigos selecionados, risco de viés e aplicabilidade. A qualidade da evidência e a força da recomendação foram avaliadas usando a abordagem GRADE.

5. RESULTADOS

5.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificados 649 estudos nas bases pesquisadas, sendo 465 eliminados pela leitura do título e resumo. Após a remoção das duplicatas, 148 estudos foram selecionados para leitura completa. Não foram selecionados estudos que avaliaram testes indisponíveis comercialmente, estudos com dados de acurácia incompletos ou contendo acurácia de apenas um tipo de teste (intervenção ou comparador). Também não foram incluídos trabalhos de dissertação ou tese. Foram excluídos os estudos publicados há mais de cinco anos. Por fim, foram incluídos na pesquisa 17 artigos científicos. Todas as justificativas da exclusão de estudos selecionadas se encontram no Diagrama de fluxo (Figura 18).

5.2. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES

Um total de 6.837 indivíduos participaram dos estudos selecionados. A faixa etária da população variou entre 0 a 82 anos. Oito estudos foram transversais prospectivos (CHONG et al., 2020; GARG et al., 2019; JANG et al., 2019; MATA et al., 2017; MATA et al., 2020; SHARMA et al., 2017; SHUKLA et al., 2017; HASSAN et al., 2020) quatro foram transversais retrospectivos (BLESSMANN et al., 2020; KULKARNI et al., 2020; VICKERS et al., 2015; VICKERS et al., 2017), quatro caso-controles (KIKUTI et al., 2019; KRISHNANANTHASIVAM et al., 2015; LEE et al., 2019; MAT JUSOH; SHUEB, 2017) e um estudo multicêntrico (PAL et al., 2015), envolvendo cinco países: Peru, Venezuela, Camboja, Estados Unidos e Tailândia. Os estudos utilizaram amostras de soro, sangue ou plasma para as análises. Os 17 estudos foram realizados principalmente no continente asiático (12; 70,6%), sendo cinco deles realizados na Índia, e nas Américas (05; 29,4%).

Os estudos incluídos analisaram 14 marcas de RDTs, utilizando como testes de referência a detecção imunoenzimática de NS1, IgM e/ou IgG através do ELISA. Alguns também utilizaram RT-PCR, PCR em tempo real e isolamento viral, associados aos testes de ELISA. A maioria dos estudos avaliou mais de um tipo de analito, e alguns ainda avaliaram mais de uma marca de RDT (Tabela 2).

Figura 18. Fluxograma de seleção dos estudos da revisão sistemática

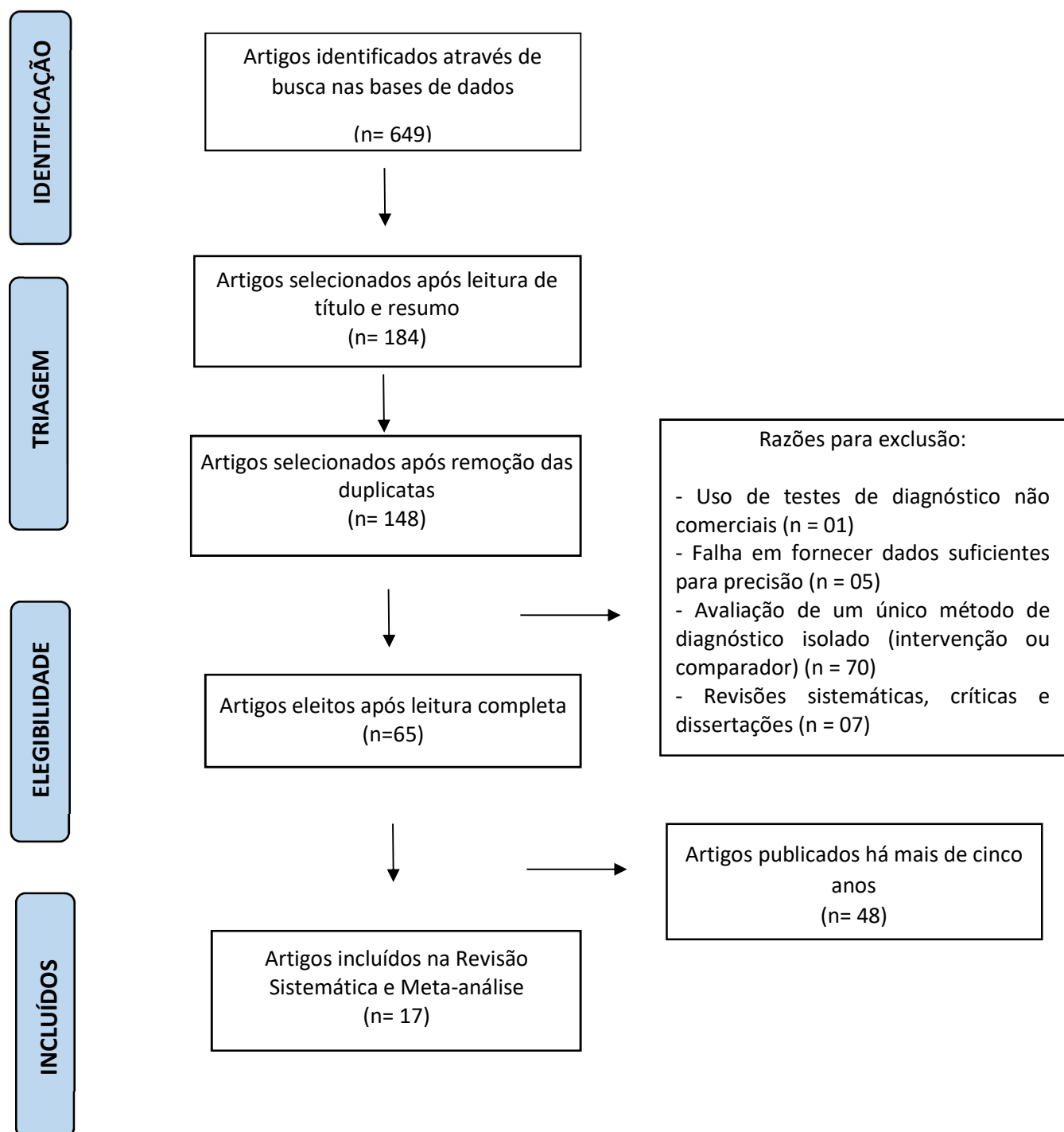


Tabela 2. Características dos estudos avaliados

Acurácia da Proteína NS1								
Teste Rápido Avaliado	Teste de Referência (comparador)	Autor, ano	País	N (população do estudo)	Sensibilidade (%) (IC 95%)	Especificidade (%) (IC 95%)	VPP	VPN
SD BIOLINE Dengue DUO®	ELISA NS1/IgM/IgG	Vickers, et al. 2015	Jamaica	339	90.0 (81.9-95.3)	99.2 (97.1-99.9)	97.6	96.5
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	RT-PCR, ELISA IgM, IgG	Krishnananth asivam, et al. 2015	Sri Lanka	143	57.0 (48.0-65.7)	86.7 (59.5-98.3)	97.3	19.1
Dengue Eden Test NS1 (Bioeasy, China)	ELISA NS1, RT-PCR	Mata, et al. 2017	Brasil	144	85.0 (77.3-90.9)	97.6 (87.4-99.9)	99.1	69.4
OneStep NS1 Rapi-DIP Insta Test (Diagnostic Automation/Control, Diagnostics, Inc., CA, USA)	ELISA NS1	Vickers, et al. 2017	Jamaica	339	90.0 (81.9-95.3)	96.9 (94.0-98.6)	91.0	96.5
ProDetect Dengue Duo (Mediven)	ELISA NS1	Jusoh & Shueb, 2017	Malásia	86	94.4 (81.3-99.3)	96.0(86.3-99.5)	94.4	96.0
SD BIOLINE Dengue DUO®					88.9 (73.9-96.9)	100 (92.9-100)	100	92.6
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	ELISA IgM/NS1	Sharma, et al. 2017	Índia	780	100.0 (95.6-100)	100.0 (88.4-100)	100.0	100.0
Dengue day 1 Test (J. Mitra and Co., Índia)	ELISA NS1	Shukla, et al. 2017	Índia	249	100 (97.2-100)	96.8 (92.0-99.1)	96.9	100

Dengue day 1 Test (J. Mitra and Co., India)	ELISA IgM/NS1	Hassan, et al. 2018	India	225	92.3 (84.0-97.1)	98.1 (94.5-99.6)	96.0	96.2
Asan Easy Test (Asan Pharm)	PCR, ELISA NS1/IgM/IgG	Lee, et al. 2019	Coréia	138	42.9 (17.7-71.1)	99.2 (95.6-100)	85.7	93.9
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)					57.1 (28.9-82.3)	100 (97.1-100)	100	95.4
Ichroma Dengue (Boditech Med)					64.3 (35.1-87.2)	100 (97.1-100)	100	96.1
CareUS (WellsBio, Coreia)	RT-PCR, ELISA IgM/IgG	Jang, et al. 2019	Myanmar	172	79.8 (71.1-86.9)	100 (94.3-100)	100	74.1
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)					48.6 (38.9-58.4)	100 (94.3-100)	100	52.9
Humasis (Humasis, Coreia)					63.3 (53.5-72.3)	100 (94.3-100)	100	61.2
SD Bioline Dengue Duo (Abbott, USA; former Alere Inc, EUA)	RT-PCR, ELISA NS1/IgM	Kikuti, et al. 2019	Brasil	500	38.6 (32.5-45.0)	98.1 (93.5-99.8)	97.9	41.2
SD Bioline Dengue Duo (SD Diagnostics, Coreia)	RT-PCR, ELISA NS1/IgM/IgG	Garg, et al. 2019	India	152	100 (95.0-100)	100 (95.5-100)	100	100
Denguecheck Zypher (Tulip). India					100 (95.0-100)	100 (95.5-100)	100	100
Dengue day 1 (J. Mitra and Co., India)					94.4 (86.4-98.5)	100 (95.5-100)	100	95.2
SD Bioline Dengue Duo (Alere/Abbott)	ELISA NS1	Blessmann, et al. 2020	Laos	770	59.5 (47.4-70.7)	100 (97.9-100)	100	85.2

Dengue day 1 (J. Mitra and Co., India)	ELISA NS1/ IgM	Kulkarni, et al. 2020	India	809	87.0 (80.0-92.3)	95.6 (92.4-97.7)	90.4	93.9
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostics, Inc., Coreia)					99.1 (94.7-100)	99.6 (98.0-100)	99.1	99.6
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	RT-PCR, ELISA NS1 IgM/IgG	Chong, et al. 2020	Malásia	494	52.4 (45.7-59.1)	97.7 (95.1-99.2)	95.2	70.3
Dengue NS1- (Bioeasy, China)	PCR, ELISA NS1	Mata, et al. 2020	Brasil	324	45.4 (37.3-53.7)	98.3 (95.0-99.6)	96.0	75.2
Dengue NS1 Ag Strip (Bio-Rad, França)					17.8 (12.0-24.8)	99.4 (96.8-100)	96.6	70.3
IVB Dengue Ag NS1 (Orangelife, Brasil)					14.7 (09.4-21.4)	97.7 (94.1-99.4)	86.6	69.9
Dengue NS1-K130 (Bioclin, Brasil)					21.1 (14.9-28.4)	95.9 (91.8-98.3)	84.7	70.3

Acurácia do Anticorpo IgM								
Teste Rápido Avaliado	Teste de Referência (comparador)	Autor, ano	País	N (população do estudo)	Sensibilidade (%) (IC 95%)	Especificidade (%) (IC 95%)	VPP	VPN
SD BIOLINE Dengue DUO®	ELISA NS1/IgM/IgG	Vickers, et al. 2015	Jamaica	339	49.0 (40.6-57.4)	96.4 (92.7-98.5)	91.0	71.6
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	RT-PCR, ELISA IgM IgG	Krishnananth asivam, et al. 2015	Sri Lanka	143	50.5 (40.8-60.1)	84.4 (67.2-94.7)	91.8	32.9

SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	ELISA IgM/NS1	Sharma, et al. 2017	India	780	89.7 (72.6-97.8)	100 (88.4-100)	100.0	90.9
Dengue day 1 Test (J. Mitra and Co., India)	ELISA IgM/NS1	Hassan, et al. 2018	India	225	90.0 (73.5-97.9)	100 (98.2-100)	100.0	98.5
SD Bioline Dengue Duo (Abbott, USA; former Alere Inc, EUA)	RT-PCR, ELISA NS1/IgM	Kikuti, et al. 2019	Brasil	500	13.8 (0.09-18.8)	96.3 (90.8-99.0)	89.4	32.9
SD Bioline Dengue Duo (SD Diagnostics, Coreia)	RT-PCR, ELISA NS1 IgM/IgG	Garg, et al. 2019	India	152	44.4 (32.7-56.6)	100 (95.5-100)	100	66.7
Dengucheck Zypher (Tulip). India					77.8 (66.4-86.7)	50.0 (38.6-61.4)	58.3	71.4
Dengue day 1 (J. Mitra and Co., India)					27.8 (17.9-39.6)	65.0 (53.3-75.3)	41.6	50.0
Dengue Cassette (Panbio, Australia)					61.1 (48.9-72.4)	95.0 (87.7-98.6)	91.7	73.1
Asan Easy Test (Asan Pharm)	PCR, ELISA NS1/IgM/IgG	Lee, et al. 2019	Coréia	138	41.3 (29.0-54.5)	100 (95.2-100)	100	66.9
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)					49.2 (36.4-62.1)	98.7 (92.8-100)	96.9	69.8
Ichroma Dengue (Boditech Med)					85.7 (74.6-93.3)	92.0 (83.4-97.0)	90.0	88.5
CareUS (WellsBio, Coreia)	qRT-PCR, ELISA IgM/IgG	Jang, et al. 2019	Myanmar	172	89.9 (82.7-94.9)	100 (94.3-100)	100	85.1
SD Bioline Dengue Duo					60.6 (50.7-69.8)	100 (94.3-100)	100	59.4

(Standard Diagnostic, Coreia)								
Humasis (Humasis, Coreia)					51.4 (41.6-61.1)	98.4 (91.6-100)	99.1	54.3
Dengue day 1 (J. Mitra and Co., India)	ELISA NS1/IgM	Kulkarni, et al. 2020	India	375	34.4 (27.7-41.6)	89.6 (85.8-92.6)	64.7	71.1
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostics, Inc., Coreia)					39.6 (32.6-46.9)	72.0 (67.5-76.3)	39.6	72.1
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	RT-PCR, ELISA NS1 IgM/IgG	Chong, et al. 2020	Malásia	494	45.4 (38.8-52.1)	98.5 (96.1-99.6)	96.3	67.5
SD Bioline Dengue Duo (Alere/Abott)	ELISA captura IgM	Blessmann, et al. 2020	Laos	74	20.3 (11.8-31.2)	97.7 (94.3-99.4)	78.9	74.5

Acurácia do Anticorpo IgG								
Teste Rápido Avaliado	Teste de Referência (comparador)	Autor, ano	País	N (população do estudo)	Sensibilidade (%) (IC 95%)	Especificidade (%) (IC 95%)	VPP	VPN
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	RT-PCR, ELISA IgM IgG	Krishnananth asivam, et al. 2015	Sri Lanka	143	38.8 (30.1-48.1)	95.5 (77.2-99.9)	97.9	22.1
SD BIOLINE Dengue DUO®	ELISA NS1/IgM/IgG	Vickers, et al. 2015	Jamaica	339	39.1 (33.0-45.3)	100 (95.7-100)	100	34.7 (29.0-41.0)
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	ELISA IgM/NS1	Sharma, et al. 2017	India	780	81.3 (54.4-96.0)	100 (88.4-100)	100.0	90.9

OneStep NS1 Rapi-DIP Insta Test (Diagnostic Automation/Cortez Diagnostics, Inc., CA, USA)	ELISA IgG	Vickers, et al. 2017	Jamaica	339	44.4 (0.38-0.51)	95.1 (95.7-100)	96.6	35.3
CareUS (WellsBio, Coreia)	qRT-PCR, ELISA IgM/IgG	Jang, et al. 2019	Myanmar	172	82.6 (74.1-89.2)	100 (94.3-100)	100	76.8
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)					78.0 (69.0-85.4)	100 (94.3-100)	100	72.4
Humasis (Humasis, Coreia)					72.5 (63.1-80.6)	95.5 (87.3-99.1)	96.3	67.7
Asan Easy Test (Asan Pharm)	PCR, ELISA NS1/IgM/IgG	Lee, et al. 2019	Coréia	138	65.7 (53.4-76.7)	100 (94.7-100)	100	73.9
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)					71.4 (59.4-81.6)	100 (94.7-100)	100	77.3
Ichroma Dengue (Boditech Med)					94.3 (86.0-98.4)	98.5 (92.1-100)	98.5	94.3
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	RT-PCR, ELISA NS1 IgM/IgG	Chong, et al. 2020	Malásia	494	27.8 (22.0-34.1)	88.9 (84.5-92.5)	68.5	58.7

Acurácia do anticorpo IgM associado à proteína NS1

Teste Rápido Avaliado	Teste de Referência (comparador)	Autor, ano	País	N (população do estudo)	Sensibilidade (%) (IC 95%)	Especificidade (%) (IC 95%)	VPP	VPN
SD BIOLINE	ELISA NS1/IgM/IgG	Vickers, et al. 2015	Jamaica	339	96.7 (91.8-99.1)	100 (97.7-100)	100	97.5

Dengue DUO®								
Asan Easy Test (Asan Pharm)					44.1 (32.1-56.7)	98.6 (92.3-100)	96.8	64.5
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	PCR, ELISA NS1/IgM/IgG	Lee, et al. 2019	Coréia	138	51.5 (39.0-63.8)	98.6 (92.3-100)	97.2	67.6
Ichroma Dengue (Boditech Med)					88.2 (78.1-94.8)	92.9 (84.1-97.6)	92.3	89.0
CareUS (WellsBio, Coreia)					96.3 (90.9-99.0)	100 (94.3-100)	100	94.1
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	qRT-PCR, ELISA IgM/IgG	Jang, et al. 2019	Myanmar	172	80.7 (72.1-87.7)	100 (94.3-100)	100	75.0
Humasis (Humasis, Coreia)					81.7 (73.1-88.4)	98.4 (91.6-100)	98.8	75.9
SD Bioline Dengue Duo (Abbott, USA; former Alere Inc, EUA)	RT-PCR, ELISA NS1/IgM	Kikuti, et al. 2019	Brasil	500	46.7 (40.4-53.2)	94.4 (88.3-97.9)	95.1	43.8
Dengue day 1 (J. Mitra and Co., India)	ELISA NS1/IgM	Kulkarni, et al. 2020	India	375	63.7 (57.2-69.8)	72.3 (66.9-77.2)	63.7	72.2
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostics, Inc., Coreia)					60.3 (53.8-66.6)	71.2 (65.9-76.0)	60.3	71.1
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	RT-PCR, ELISA NS1 IgM/IgG	Chong, et al. 2020	Malásia	494	75.8 (69.7-81.2)	96.6 (93.6-98.4)	95.0	82.1

Acurácia dos anticorpos IgM e IgG associados à proteína NS1

Teste Rápido Avaliado	Teste de Referência (comparador)	Autor, ano	País	N (população do estudo)	Sensibilidade (%) (IC 95%)	Especificidade (%) (IC 95%)	VPP	VPN
SD BIOLINE Dengue DUO®	ELISA NS1/IgM/IgG	Vickers, et al. 2015	Jamaica	339	98.9 (96.1-99.9)	100 (88.1-100)	100	93.6
SD Bioline Dengue Duo (Alere)	Isolamento viral, ELISA IgM/IgG	Pal, et al. 2015	Tailândia	1.156	93.5 (88.7-96.7)	79.5 (71.0-86.4)	86.9	89.4
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)	RT-PCR, ELISA NS1 IgM/IgG	Chong, et al. 2020	Malásia	494	82.4 (76.8-87.1)	87.4 (82.8-91.2)	85.0	85.1
Asan Easy Test (Asan Pharm)	PCR, ELISA NS1/IgM/IgG	Lee, et al. 2019	Coreia	138	77.3 (66.2-86.2)	98.4 (91.5-100)	98.3	78.5
SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic, Coreia)					82.7 (72.2-90.4)	100 (94.3-100)	100	82.9
Ichroma Dengue (Boditech Med)					98.7 (92.8-100)	90.5 (80.4-96.4)	92.5	98.3

Fonte: Elaboração da autora (2021)

VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo; IC: Intervalo de Confiança

5.3. DETECÇÃO DA PROTEÍNA NS1

Os estudos de Mata et al. (2017), Mata et al. (2020), Jusoh & Shueb (2017) e Shukla et al. (2017), avaliaram exclusivamente a acurácia da proteína NS1. Os dois primeiros foram realizados no Brasil, os demais na Malásia e Índia, respectivamente. Os demais estudos avaliaram a acurácia da NS1 em associação com o anticorpo IgM e/ou IgG. Foram avaliadas 13 marcas distintas de RDTs, embora algumas delas tenham sido avaliadas mais de uma vez por estudos diferentes.

O RDT que apresentou a menor sensibilidade foi o IVB Dengue Ag NS1-Orangelife, com 14,7% apenas, no estudo publicado por Mata et al. (2020). No estudo de Krishnananthasivam et al. (2015) o SD Bioline Dengue Duo, da Standard Diagnostic

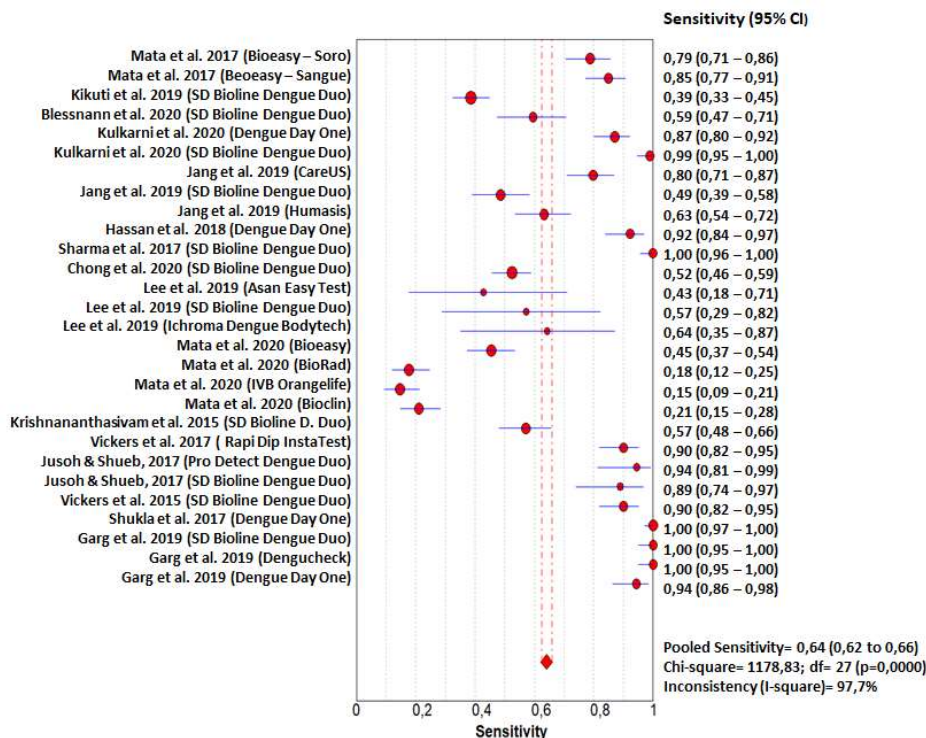
(Coreia), obteve a menor especificidade (86.7%) em comparação com os demais. Entretanto, a mesma marca avaliada por Garg et al. (2019) e Sharma et al. (2017) obteve 100% de sensibilidade e especificidade. A marca Dengucheck, também avaliada por Garg et al. (2019), apresentou resultados semelhantes, obtendo 100% de sensibilidade e especificidade. O Dengue Day One obteve 100% de sensibilidade, com especificidade de 96.8%, de acordo com Shukla et al. (2017). Além destes resultados, muitos estudos avaliaram marcas com 100% de especificidade: SD Bioline Dengue Duo (Blessmann et al. 2020), Dengue Day One (Garg et al. 2019), CareUS, SD Bioline Dengue Duo e Humasis (Jang et al. 2019), Ichroma Dengue- Boditech Med, SD Bioline Dengue Duo (Lee et al. 2019) e SD Bioline Dengue Duo (Jusoh & Shueb, 2017).

A meta-análise dos estudos foi representada por meio do *forest plot*. O Gráfico 1a apresenta a sensibilidade do NS1 nos estudos avaliados. Cada círculo vermelho representa o resultado de uma análise, com circunferência proporcional ao peso do estudo na meta-análise. As linhas horizontais expressão o intervalo de confiança de cada análise. Com isso é possível observar a heterogeneidade da sensibilidade nos RDTs avaliados para a detecção do NS1. As análises feitas por Lee et al (2019) apresentaram extensa variação no intervalo de confiança comparada aos demais. Em adição, Lee et al (2019) e Jusoh & Shueb (2017) foram os estudos de menor peso devido ao tamanho da amostra estudada. A estimativa do efeito combinado foi de 64% (IC 62-66), representada pelo losango, ou diamante. O gráfico 1b representa a especificidade do NS1 nos estudos avaliados. Diferente da análise anterior, o gráfico 1b mostra a maioria dos resultados semelhantes por volta de 100%. O estudo de Krishnananthasivam et al (2015) se destacou pela variabilidade e peso diferentes dos demais. A estimativa do efeito combinado foi de 98% (98-99), evidenciando alta especificidade para o NS1.

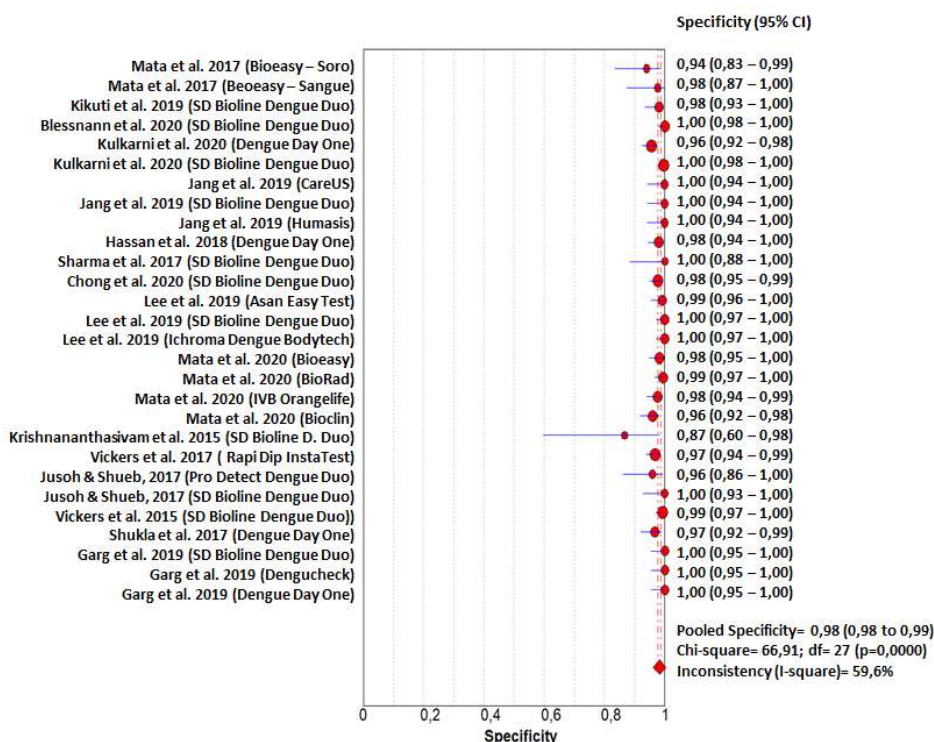
O gráfico 1c traz a razão de probabilidade de diagnóstico (*odds ratio* - OR) para NS1. Esta análise representa a probabilidade de se obter um resultado de teste positivo em um indivíduo doente, em comparação a um indivíduo não doente. No gráfico 1c a OR variou de 7,18 a 23.345,0 com uma estimativa combinada de 217,78 (IC 100,54 a 471,74).

Gráfico 1. Forest plot para a meta-análise dos RDTs de acordo com a análise da proteína NS1

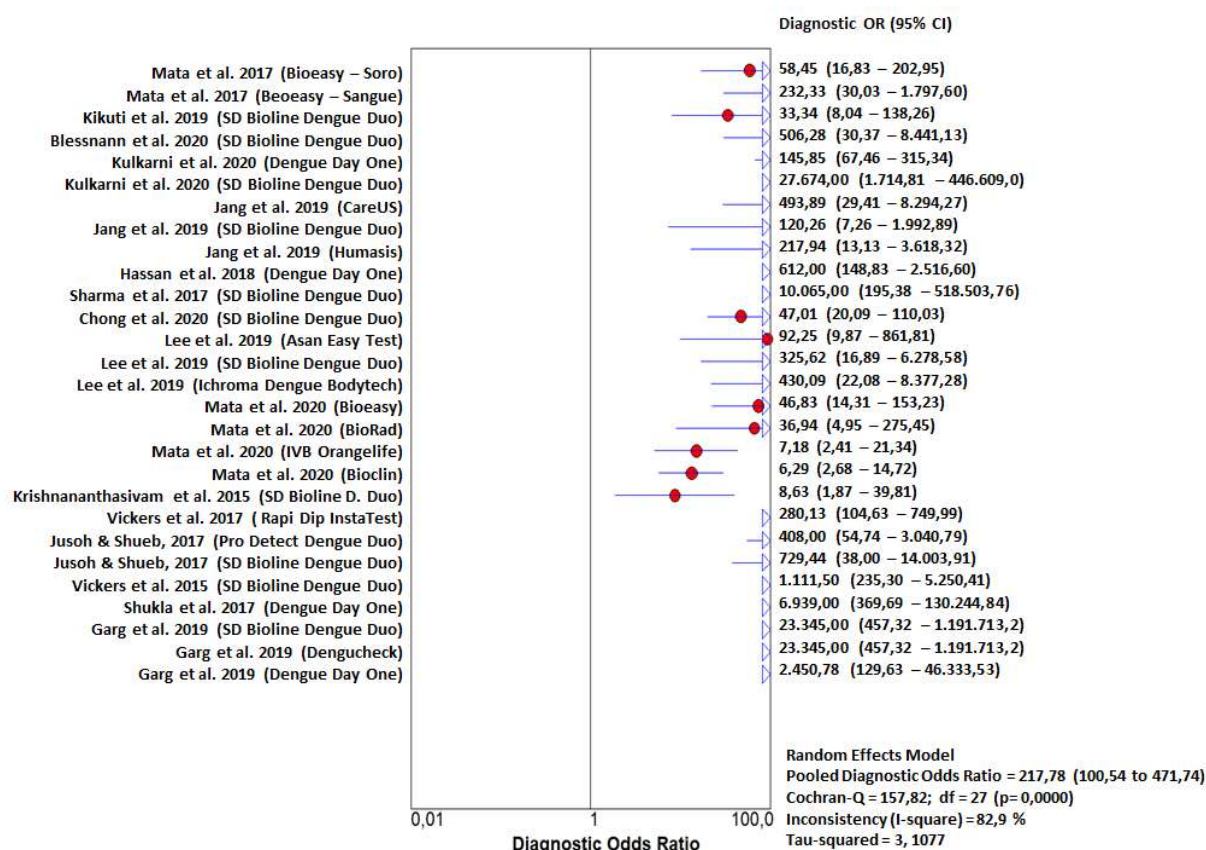
a) Sensibilidade do NS1



b) Especificidade do NS1



c) Razão de probabilidade de diagnóstico para NS1



5.4. DETECÇÃO DOS ANTICORPOS IgM E IgG SEPARADAMENTE

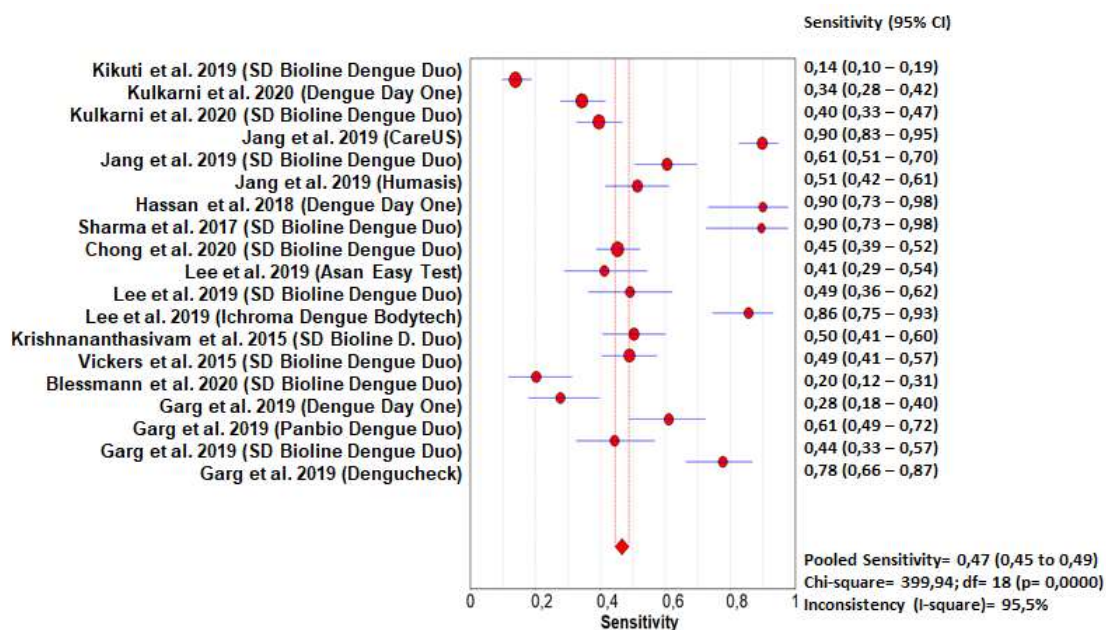
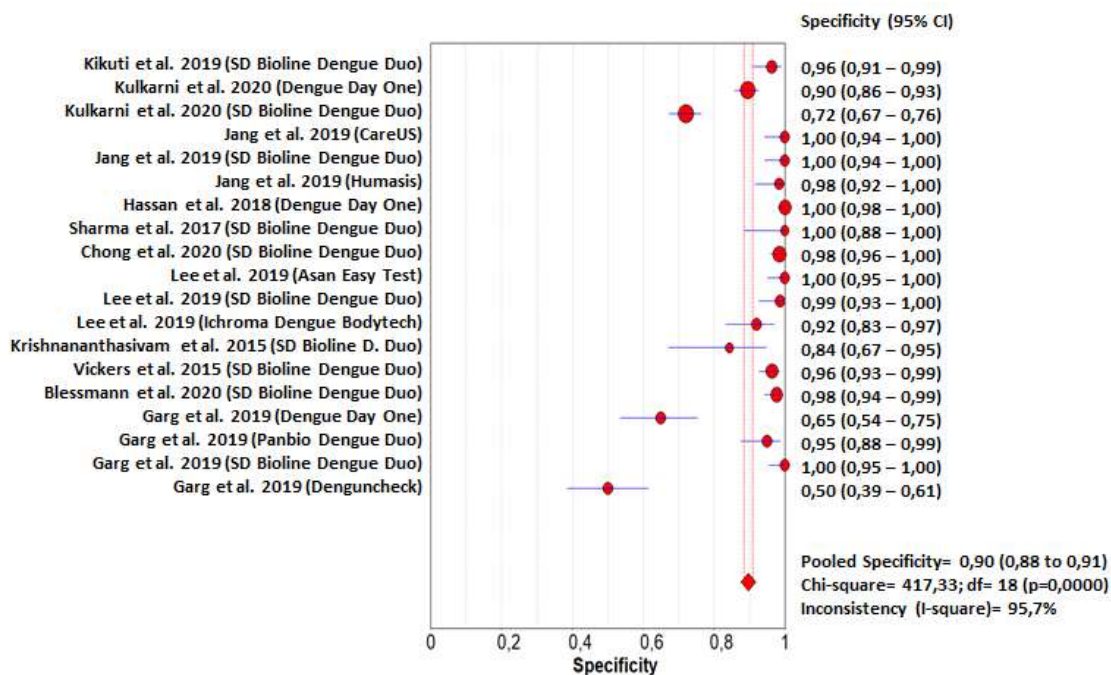
Quanto a análise do IgM, Kikuti et al. (2019) avaliou o SD Bioline Dengue Duo (Abbott, EUA) com 13,8% de sensibilidade, o menor valor encontrado em todos os testes e parâmetros avaliados. Cinco marcas apresentaram sensibilidade abaixo de 50%. O SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic) foi avaliado nos estudos de Garg et al. (2019), Kulkarni et al. (2020), Chong et al. (2020) e Lee et al. (2019), apresentando sensibilidade de 44,4%, 39,6%, 45,4% e 49,2% respectivamente. Blessmann et al. (2020) avaliou o SD Bioline Dengue Duo da Abbott, e obteve 20,3% de sensibilidade. O SD Bioline Dengue Duo avaliado no estudo de Vickers et al. (2015) não mencionou o nome da marca comercial, e obteve 48,9% de sensibilidade. O Asan Easy Test (Asan Pharm) avaliado por Lee et al. (2019) apresentou 41,3% de sensibilidade. O teste Dengue Day One (J. Mitra & Co) foi avaliado por Garg et al. (2019) e Kulkarni et al. (2020) obtendo 27,8% e 34,3% de sensibilidade, respectivamente. Entretanto, quando avaliado por Hassan et al. (2018) o Dengue Day One demonstrou a melhor sensibilidade (90%) em comparação às outras marcas. O mesmo teste obteve 100% de especificidade, correspondendo a melhor

acurácia encontrada quanto à análise de IgM. Além deste, outras cinco marcas apresentaram 100% de especificidade: SD Bioline Dengue Duo (Garg et al. 2019), CareUS, SD Bioline Dengue Duo (Jang et al. 2019), SD Bioline Dengue Duo (Sharma et al. 2017) e Asan Easy Test (Lee et al. 2019). A menor especificidade encontrada foi a do Dengucheck (50%) no estudo de Garg et al. 2019.

Quanto a análise do IgG, Chong et al. 2020 avaliou a marca SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostic - Coreia) com os valores mais baixos de sensibilidade e especificidade, 27,8% e 88,9%, respectivamente. Três marcas apresentaram sensibilidade abaixo de 50%, em estudos distintos: Krishnananthasivam, et al. 2015 – SD Bioline Dengue Duo (38,8%); Vickers et al. 2017 - OneStep NS1 Rapi-DIP Insta Test (34,4%); Vickers et al. 2015 – SD Bioline Dengue Duo (39,1%). A especificidade foi de 100% na maioria das marcas avaliadas. A análise da acurácia dos anticorpos IgM e IgG associados, só foi encontrada em um estudo (PAL et al. 2015) por isso não foi feita análise estatística deste parâmetro.

É possível observar no Gráfico 2a que, assim como na análise da sensibilidade do NS1, a detecção da IgM também apresentou resultados heterogêneos. O peso dos estudos foi semelhante, bem como seus intervalos de confiança. A estimativa combinada foi de 47% (IC 0,45-0,49). Quanto à especificidade, a maioria das análises obteve resultados de ~ 100% (Gráfico 2b). As especificidades obtidas por Garg et al (2019) (avaliando as marcas *Dengucheck* e *Dengue Day One*) e Kulkarni et al (2020) (avaliando *SD Bioline Dengue Duo*) foram as únicas que se distanciaram das demais. A dispersão dos resultados no gráfico evidencia baixa sensibilidade na maioria dos resultados. A estimativa do efeito combinado foi de 90% (IC 88,0-91,0).

O Gráfico 3a traz o *forest plot* da sensibilidade do IgG nos estudos analisados. Evidenciamos quatro estudos que se destacam à esquerda do gráfico: Chong et al (2020), Krishnananthasivam et al (2015) e Vickers et al (2015), ambos avaliando *SD Bioline Dengue Duo*, e Vickers et al (2017) avaliando *RapiCard InstaTest*. A dispersão dos resultados no gráfico demonstra que a maioria dos resultados não apresentou alta sensibilidade. A estimativa do efeito combinado foi de 53% (IC 51,0-56,0). O Gráfico 3b representa os resultados de especificidade para o IgG, com resultados semelhantes e próximos a 100%. Chong et al (2020) (avaliando SD Bioline Dengue Duo) destacou-se por apresentar o estudo de maior peso no gráfico. A estimativa do efeito combinado foi de 96% (IC 94,0-97,0), demonstrando alta especificidade para o IgG.

Gráfico 2. Forest plot para a meta-análise dos RDTs de acordo com a análise do IgM**a) Sensibilidade do IgM****b) Especificidade do IgM**

c) Razão de probabilidade de diagnóstico para IgM

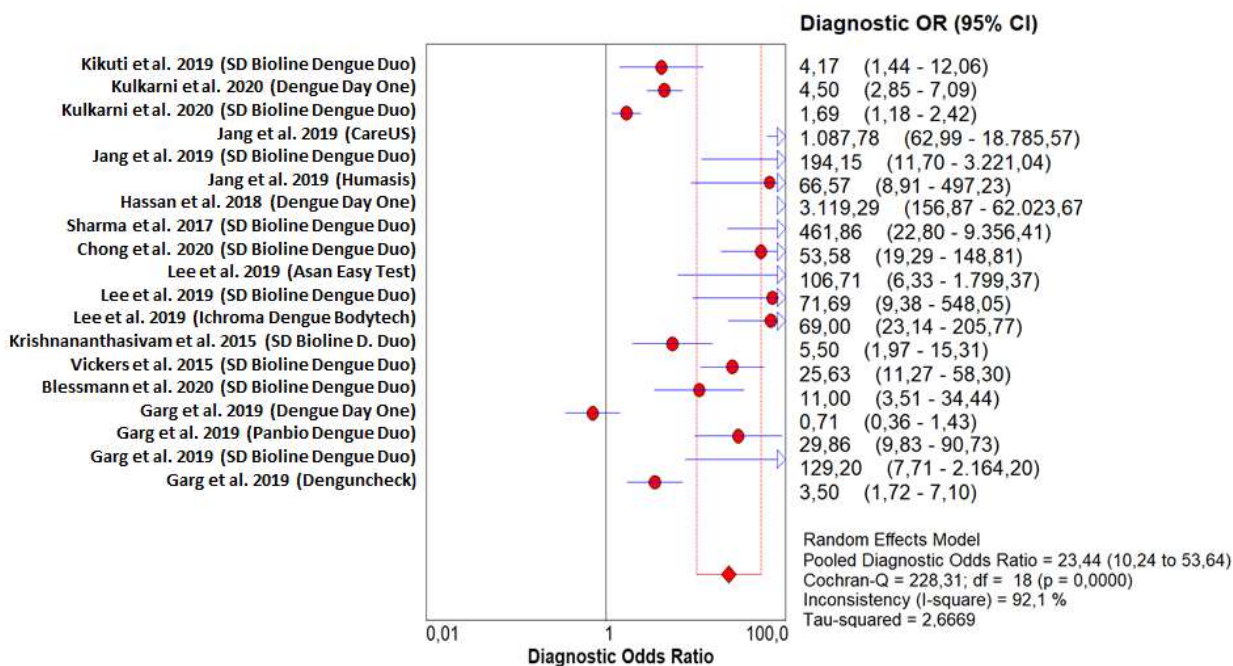
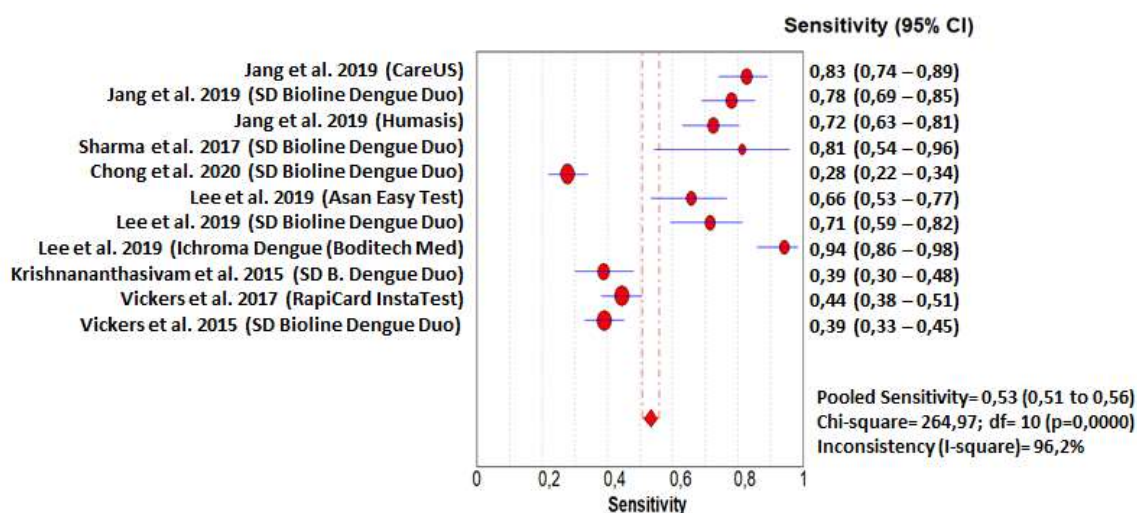
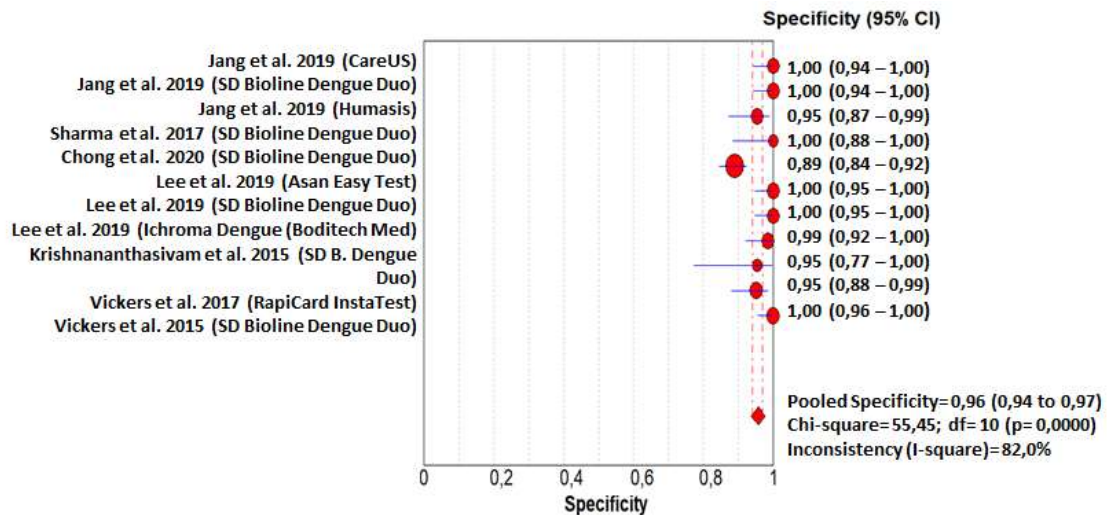


Gráfico 3. Forest plot para a meta-análise dos RDTs de acordo com a análise do IgG.

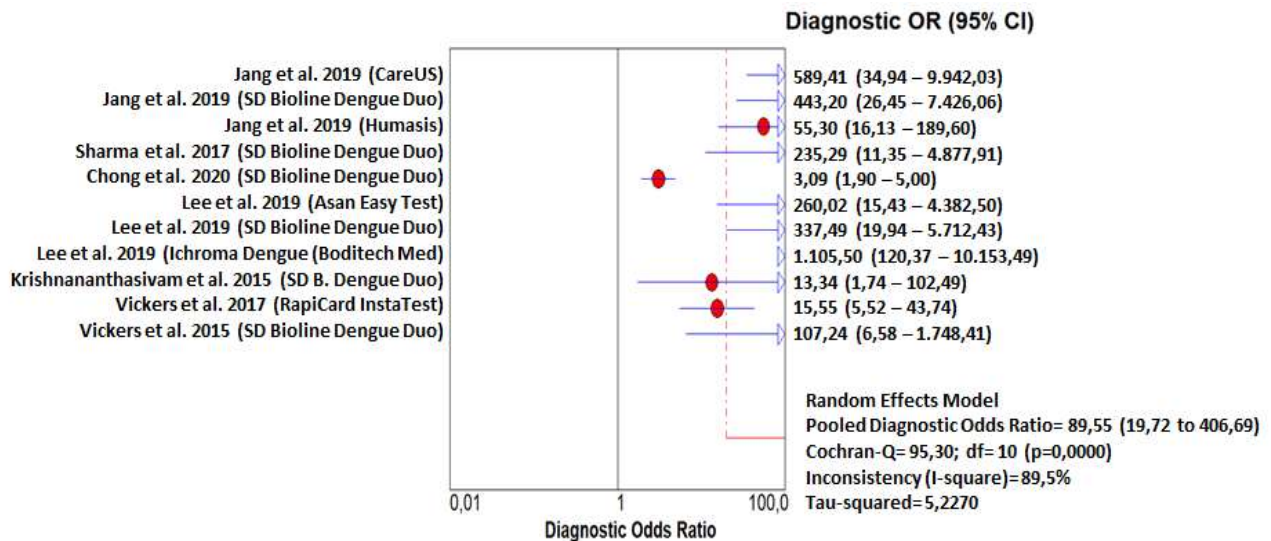
a) Sensibilidade do IgG



b) Especificidade do IgG



c) Razão de probabilidade de diagnóstico para IgG



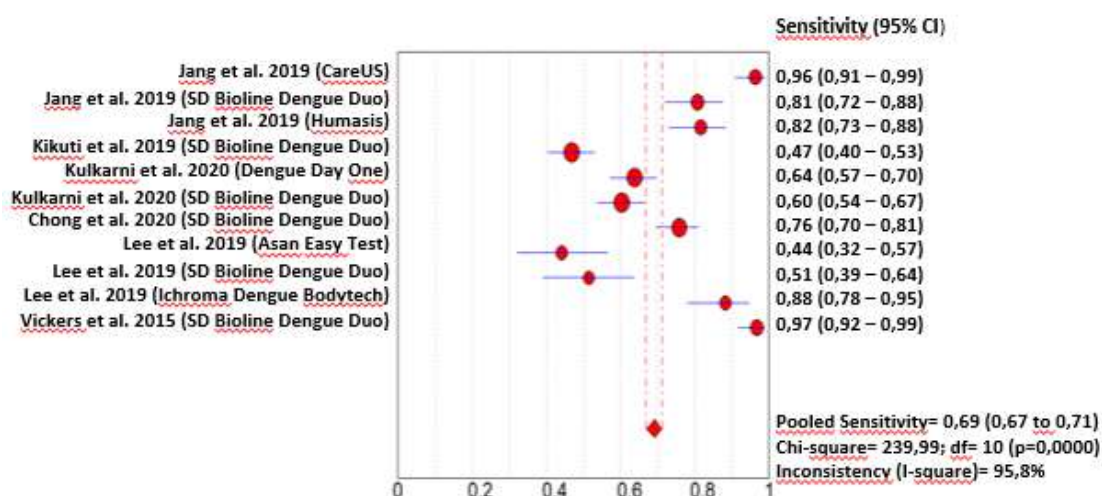
5.5. DETECÇÃO ASSOCIADA DE IgM E NSI

Seis autores avaliaram a acurácia da proteína NS1 associada com o anticorpo IgM, ambos marcadores de fase aguda da dengue. O Asan Easy Test apresentou a menor sensibilidade (44,1%) comparada às outras marcas testadas para este parâmetro (LEE et al. 2019). Nenhum teste atingiu 100% de sensibilidade, o SD Bioline Dengue Duo apresentou 96,7% no estudo de Vickers et al. (2015), sendo avaliado com 100% de especificidade e representando o teste de melhor desempenho. O CareUS e o SD Bioline Dengue Duo também apresentaram 100% de especificidade no estudo de Jang et al. (2019).

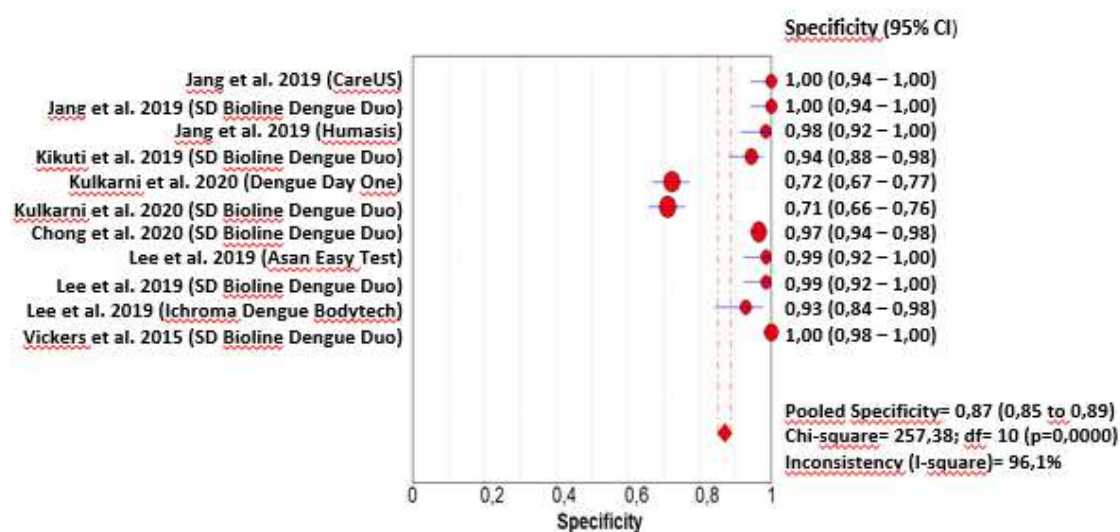
A sensibilidade da combinação do NS1 com o IgM apresentou estimativa combinada de 69% (IC 67,0-71,0) (Gráfico 4a). O forest plot demonstra a dispersão dos resultados, onde Kulkarni (2020) (avaliando SD Bioline Dengue Duo e Dengue Day One) obteve as menores sensibilidades em seu estudo, apresentando também as maiores linhas de intervalo de confiança e menor peso. Quanto a especificidade, o Gráfico 4b demonstra dispersão homogênea dos resultados, a maioria alinhado à direita (com resultados próximos de 100%) com destaque apenas para o estudo de Kulkarni et al (2020) que se distanciou em comparação aos outros, evidenciando resultados de especificidade inferiores aos demais. A estimativa do efeito combinado foi de 87% (85,0-89,0).

Gráfico 4. Forest plot para a meta-análise dos RDTs de acordo com a análise do NS1 associado com o IgM.

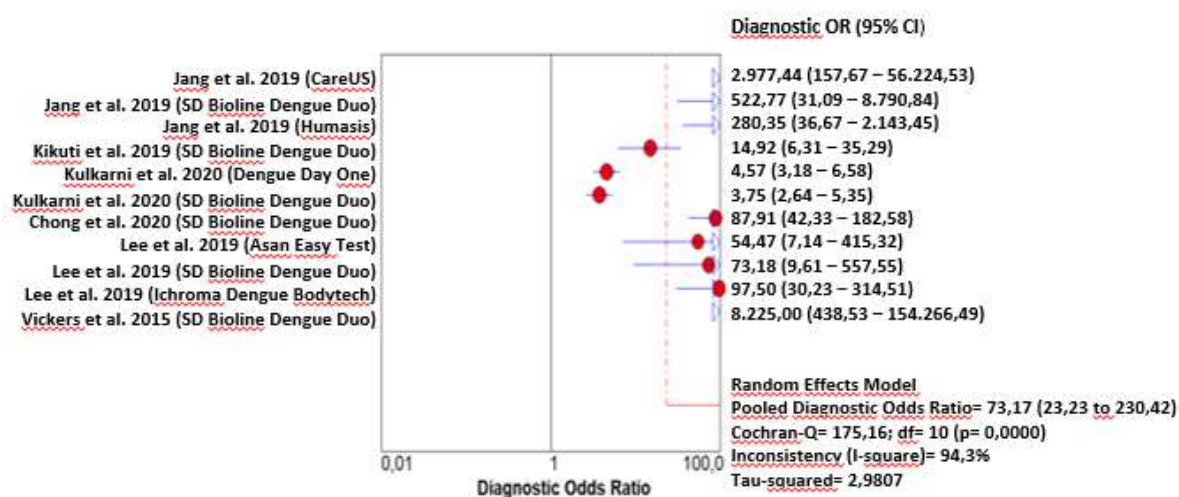
a) Sensibilidade do NS1 + IgM



b) Especificidade do NS1 + IgM



c) Razão de probabilidade de diagnóstico para NS1 + IgM



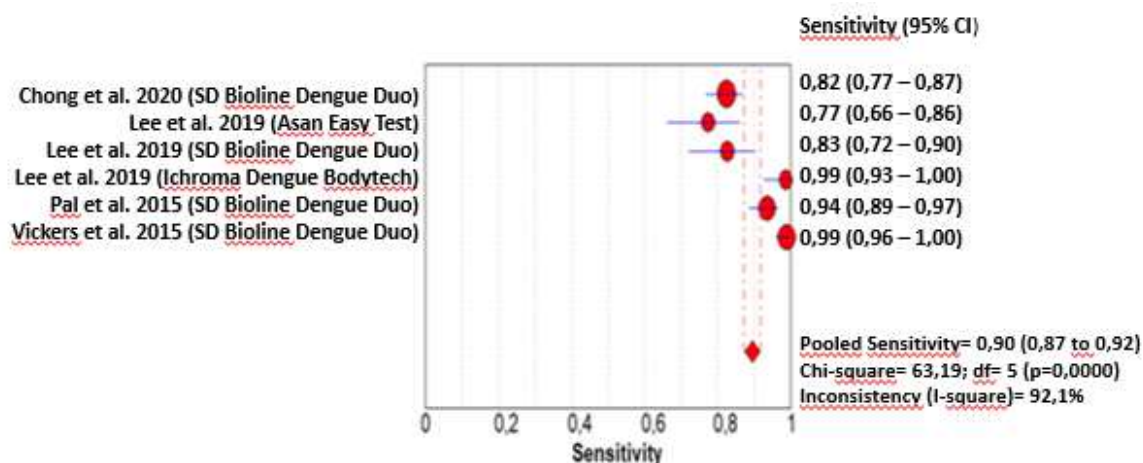
5.6. DETECÇÃO ASSOCIADA DE IgM, IgG E NS1

Apenas quatro autores avaliaram a acurácia combinada dos anticorpos IgM e IgG, e da proteína NS1. Somente três marcas distintas foram analisadas (SD Bioline Dengue Duo, Boditech Med e Asan Easy Test). Os resultados, de maneira geral, apresentaram acurácia superior a análise dos outros parâmetros. A maior sensibilidade foi apresentada pelo SD Bioline Dengue Duo (98,9%) no estudo de Vickers et al. (2015). Neste mesmo estudo, a especificidade foi de 100%. A mesma marca foi avaliada por Lee et al. 2019 e também apresentou 100% de especificidade.

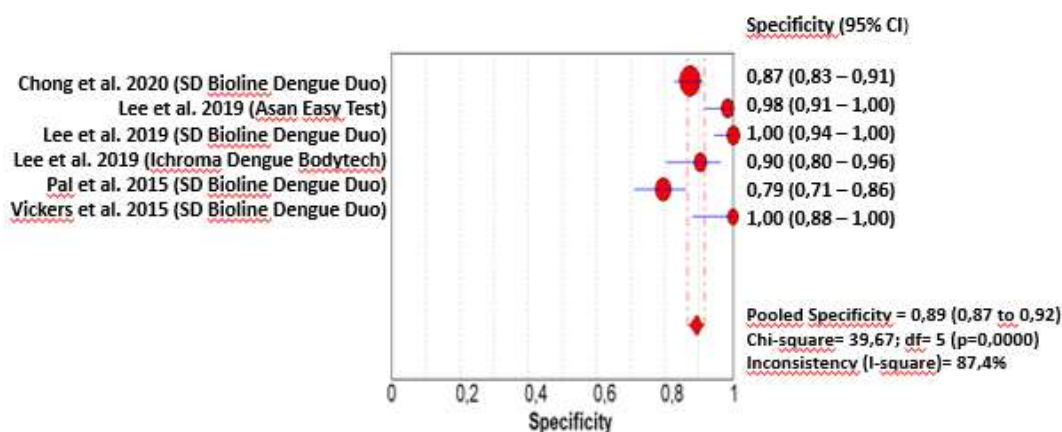
A sensibilidade dos anticorpos IgM e IgG associados à proteína NS1 é observada no Gráfico 5a. Embora tenha tido um número menor de estudos que avaliaram a acurácia dos três analitos associados, todos apresentaram sensibilidade acima de 70% (entre 77% e 99%). A dispersão dos resultados no gráfico foi homogênea e com estudos de peso semelhante. A estimativa combinada foi de 90% (IC 87,0-92,0). A especificidade, representada no Gráfico 5b, apresentou distribuição dos resultados semelhantes à sensibilidade, com estimativa combinada de 89% (IC 87,0-92,0).

Gráfico 5. Forest plot para a meta-análise dos RDTs de acordo com a análise do NS1 associado com o IgM e IgG.

a) Sensibilidade do NS1 + IgM + IgG



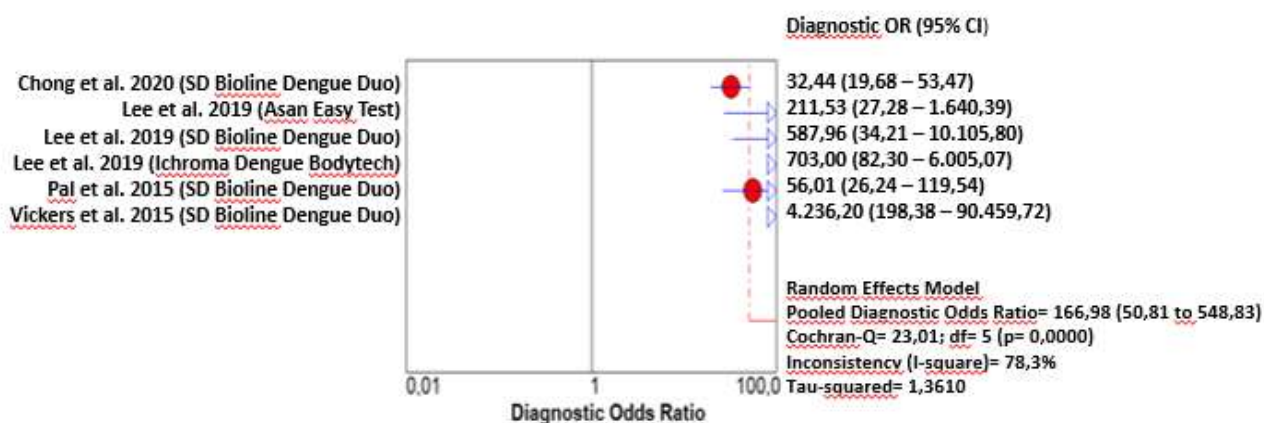
b) Especificidade do NS1 + IgM + IgG



c) Razão de probabilidade de diagnóstico para NS1 + IgM + IgG

5.7. CURVAS ROC

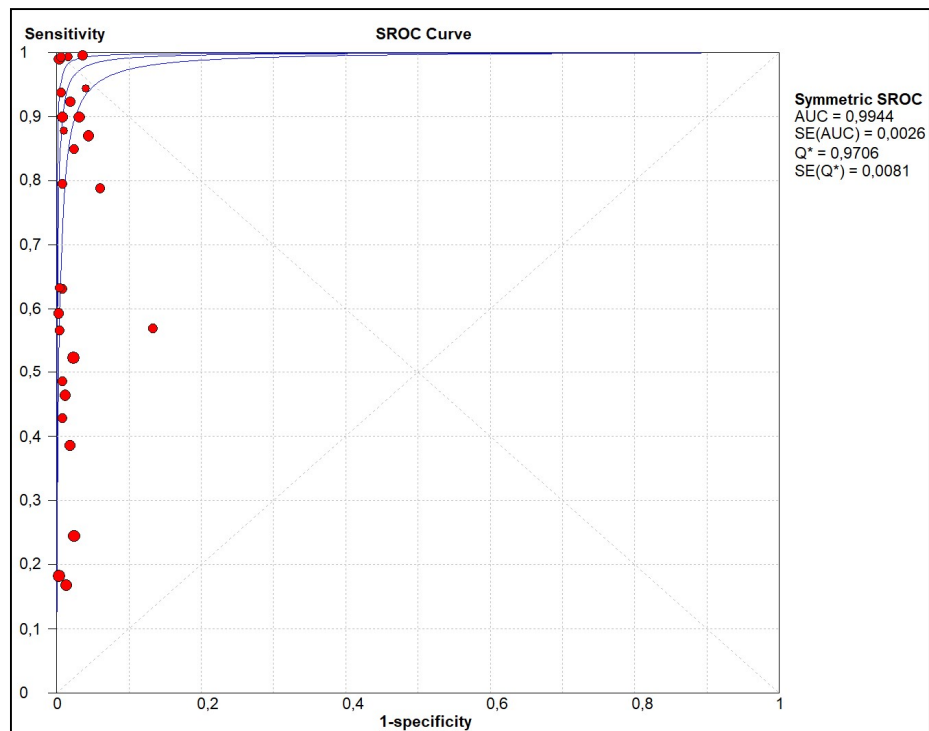
As curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) são utilizadas para fazer uma avaliação global do valor de um teste diagnóstico através do cálculo da área sob a curva (AUC do inglês *area under the curve*), que pode variar de 0 a 1. A curva ROC representa graficamente a sensibilidade contra “1-especificidade” para todos os valores de corte possíveis de um novo teste. Com isso, quanto mais preciso um determinado teste for, maior será a AUC (FERREIRA; PATINO, 2018). O Gráfico 6a representa a curva ROC para a acurácia do antígeno NS1. Houve pouca variação nos resultados de especificidade, enquanto é possível verificar a variedade nos resultados de sensibilidade na linha vertical à esquerda. Ainda assim, a extensa área abaixo da curva representou uma AUC de 0,9944, determinando uma boa precisão do NS1 nos RDTs avaliados. Os Gráficos 6b e 6c trazem as curvas ROC com a acurácia dos anticorpos IgM e IgG, respectivamente. A curva ROC com acurácia do IgM representa resultados mais dispersos se comparados a curva



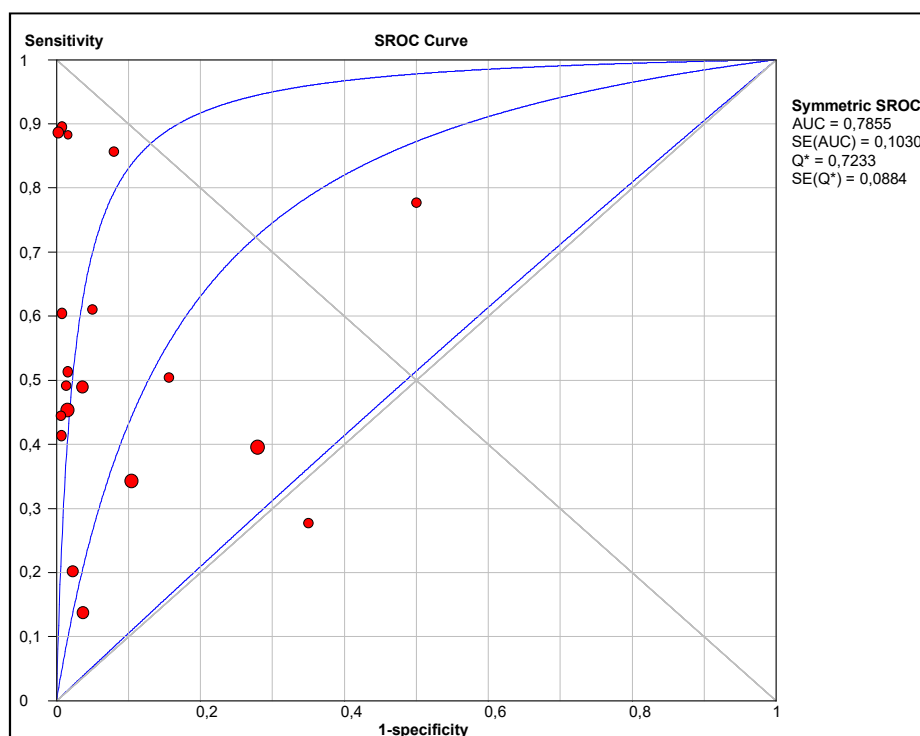
anterior, tanto na sensibilidade como na especificidade. O valor da AUC foi de 0,7855. Os RDTs avaliados quanto à detecção de IgG apresentaram melhor precisão (AUC = 0,9722), comparado com IgM. A curva ROC com acurácia da análise combinada do NS1 com IgM (Gráfico 6d) demonstrou boa precisão (AUC = 0,9002), maior do que a análise isolada do IgM, porém menor que a análise isolada do NS1. Apenas seis estudos avaliaram a acurácia combinada do NS1 com os anticorpos IgM e IgG, um quantitativo bem menor se comparado às análises anteriores. A curva ROC obteve AUC de 0.9787 (Gráfico 6e), demonstrando precisão muito boa.

Gráfico 6. Curvas ROC.

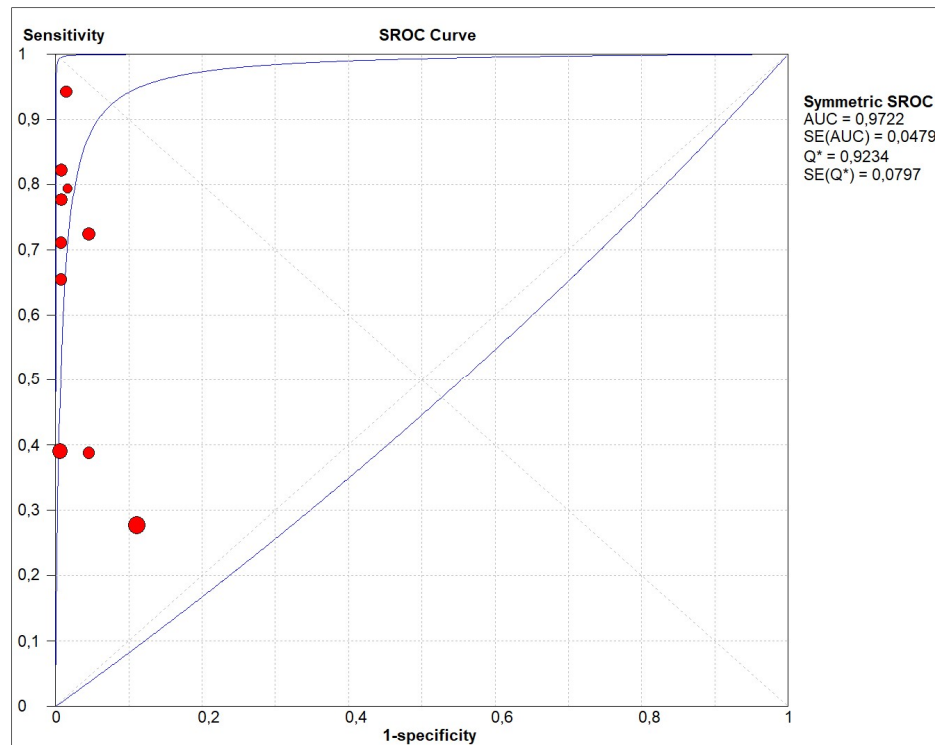
a) Acurácia do NS1



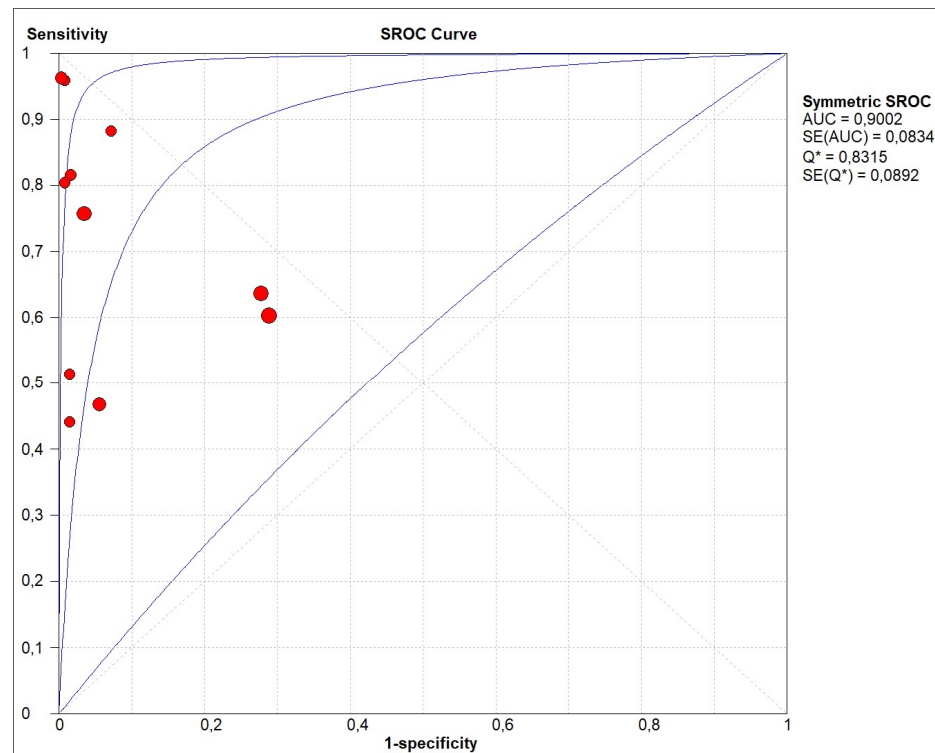
b) Acurácia do IgM



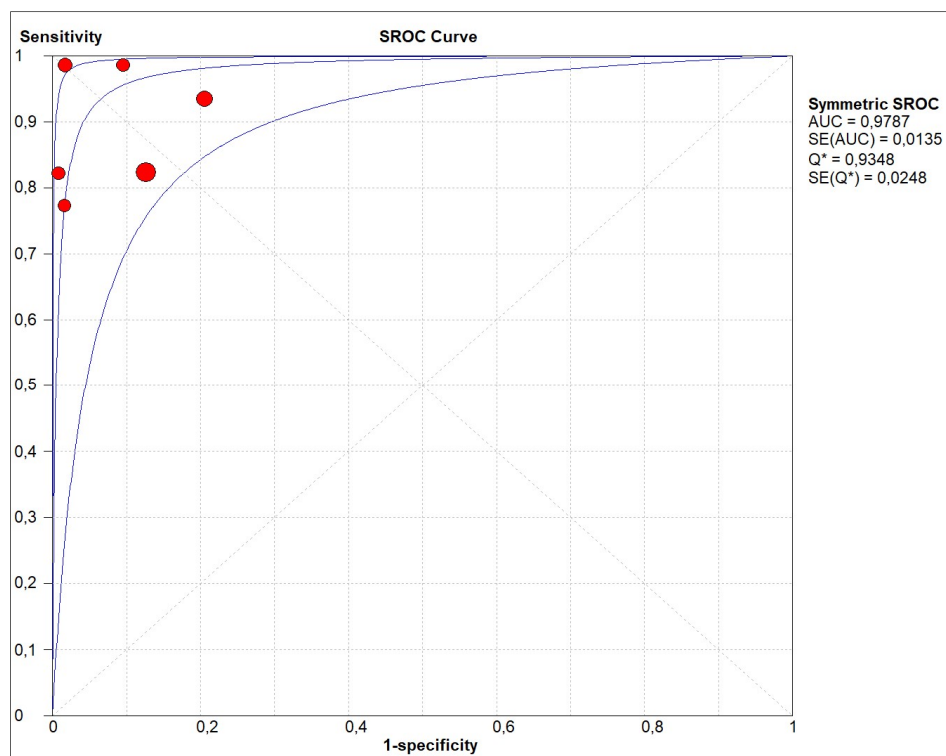
c) Acurácia do IgG



d) Acurácia do NS1 associado à IgM



e) Acurácia do NS1, IgM e IgG



5.8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

De acordo com a avaliação da qualidade metodológica realizada com a ferramenta QUADAS 2, dos 17 estudos incluídos, 08 não apresentaram nenhum risco de viés e 04 apresentaram alto risco de viés na seleção dos pacientes, principalmente devido ao desenho caso-controle. Cinco estudos apresentaram incerteza quanto à metodologia de seleção dos pacientes. (Tabela 3). Não foi evidenciado nenhum estudo de alto risco quanto ao fluxo e tempo. Não foram encontrados conflitos importantes que pudessem comprometer a qualidade da revisão. O gráfico 7 representa os parâmetros avaliados para a análise de risco de viés e aplicabilidade dos estudos incluídos nesta revisão.

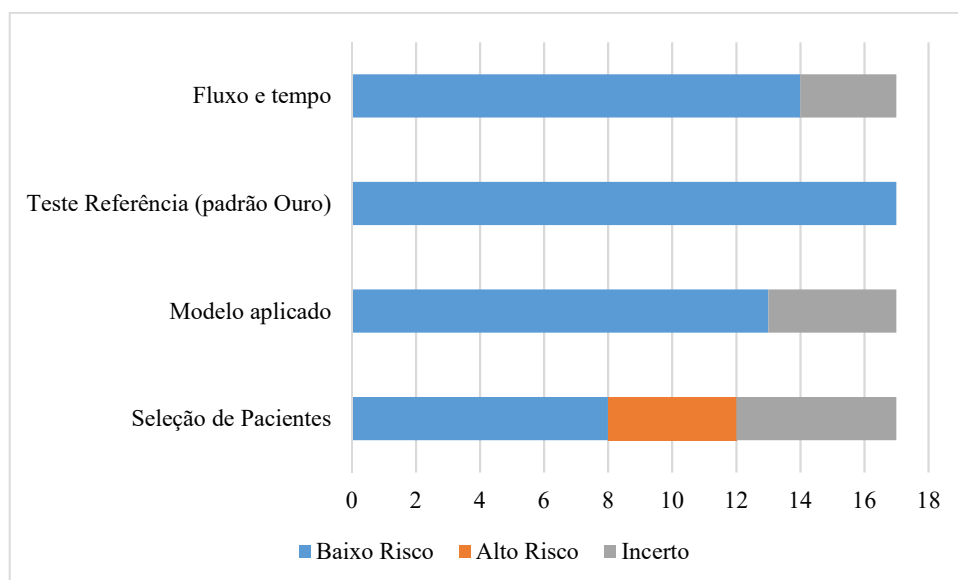
Tabela 3. Relação dos estudos de acordo com o risco de viés.

Estudos que não apresentaram risco de viés	Mata et al., 2017
	Garg et al., 2019
	Chong et al., 2020
	Vickers et al., 2017
	Vickers et al., 2015
	Shukla et al., 2017
	Blessmann et al., 2020
	Sharma et al., 2017
Estudos com alto risco de viés na seleção dos pacientes	Lee et al., 2019
	Kikuti et al., 2019
	Krishnananthasivam et al., 2015
	Jusoh & Shueb, 2017
Risco incerto na seleção dos pacientes	Kulkarni et al., 2020
	Jang et al., 2019
	Hassan et al., 2018
	Mata et al., 2020
	Pal et al., 2015

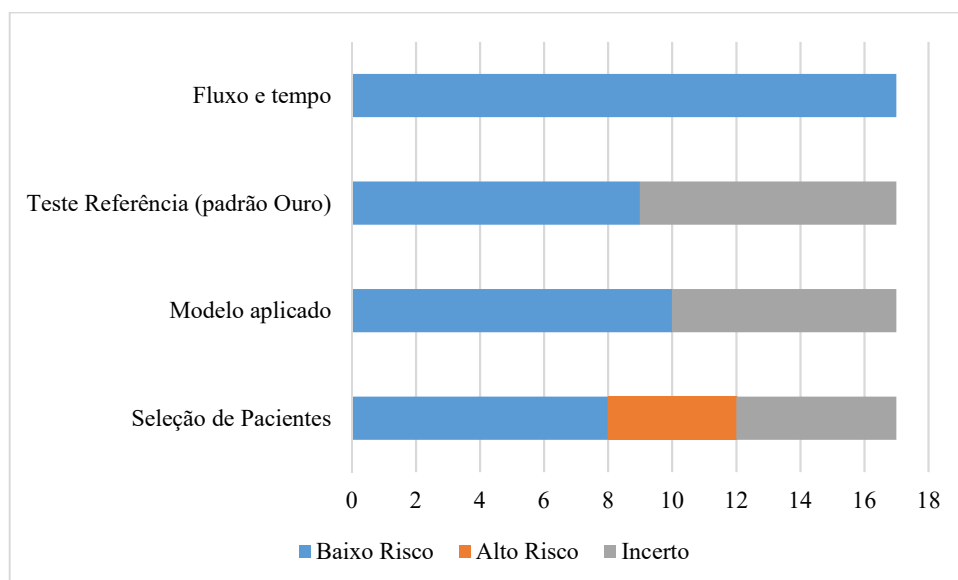
Fonte: Elaboração própria (2021).

Gráfico 7. Avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos selecionados usando a Avaliação da Qualidade de Estudos de Precisão de Diagnóstico (QUADAS 2).

a) Risco de Viés



b) Riscos Referentes à Aplicabilidade



O quadro 2 demonstra a qualidade das evidências e a força da recomendação através do GRADE. Trata-se de um instrumento desenvolvido para a prática da saúde baseada em evidências com o objetivo de informar a confiança nas evidências

apresentadas e a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Quadro 2. Qualidade das evidências e força da recomendação através do GRADE.

Pergunta: Deve-se usar teste rápido para diagnosticar dengue em pacientes com suspeita de dengue?								
Sensibilidade	0,13 para 1,00			Prevalência	70%	0%	0%	
Especificidade	0,71 para 1,00							
Desfecho	N° dos estudos (N° de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza de evidência					Acurácia do teste CoE
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	
Verdadeiros-positivos (pacientes com dengue)	17 estudos 5769 pacientes	Estudos de coorte e caso-controle	Não grave	Grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo dengue)								
Verdadeiros-negativos (pacientes sem dengue)	17 estudos 5836 pacientes	Estudos de coorte e caso-controle	Não grave	Grave ^a	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Falsos-positivos (pacientes com dengue incorretamente classificados)								

Fonte: Elaboração própria (2021).

6. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática abordou os métodos de detecção do vírus da dengue em RDTs disponíveis comercialmente, através da busca em seis grandes bases de dados, com 17 estudos incluídos. Os estudos que avaliaram a acurácia da NS1 apresentaram grande heterogeneidade nos resultados, com a sensibilidade variando de 14,7% a 100%. Não foi incluído nenhum estudo que tenha avaliado a acurácia de IgM e IgG em associação nos RDTs.

Três estudos avaliaram a acurácia de todos os analitos em um mesmo grupo de amostras (LEE et al., 2019; CHONG et al., 2020; VICKERS et al., 2015). Todos eles demonstraram melhor desempenho quando combinaram os três analitos (NS1, IgM e IgG). O mesmo foi observado na revisão sistemática de Mata et al (2020) em que os testes analisados mostraram altas estimativas quando combinaram a detecção dos analitos nos RDTs. Os autores incluíram ainda a acurácia da imunoglobulina IgA na pesquisa. Nos RDTs avaliados pelos autores, aqueles com detecção de IgA destacaram-se como tendo a melhor precisão, com alta sensibilidade e especificidade combinadas na fase aguda em comparação com IgM/IgG.

As revisões sistemáticas de Zhang et al (2019) e Mata et al (2020) demonstraram desempenho semelhante para NS1 em testes imunocromatográficos, com sensibilidade de 71% e especificidade de 99%. Ambos analisaram o desempenho da NS1 em cenários com 25%, 50% e 75% de prevalência da dengue. Contudo, recomendaram que a detecção de NS1 nos RDTs, quando utilizada em triagem, deve ser associada a um algoritmo/esquema de diagnóstico para otimizar seu desempenho (ZHANG et al., 2015; MATA et al., 2020).

Dos estudos incluídos nesta revisão, sete avaliaram a sensibilidade e especificidade de IgG anti-DENV nos RDTs, variando de 27,2% a 94,3%. O estudo de Luo et al (2019) relatou a importância da confirmação de infecções anteriores, através da detecção de IgG, como estratégia para vacinação com a CYD-TDV (Dengvaxia®), a qual é recomendada apenas para indivíduos soropositivos para dengue (WILDER-SMITH et al., 2019; LUO et al., 2019). Como os testes feitos por ELISA são demorados e exigem infraestrutura laboratorial complexa, incluindo instrumentação, equipe treinada e refrigeração para reagentes, o atraso na liberação dos resultados e os custos envolvidos no processo, dificultariam as campanhas de vacinação. Ao contrário, a metodologia

simples e rápida dos RDTs forneceria resultados no ponto de atendimento, garantindo a administração segura da vacina. Quando usado no contexto de todas as amostras sendo testadas para infecção por DENV, a sensibilidade do IgG variou entre 30% e 60%. Em infecções secundárias agudas por DENV e amostras de convalescença após infecção recente, a sensibilidade e especificidade do IgG nos RDTs estava acima de 75% e 80%, respectivamente, quando comparada com a detecção de IgG por teste ELISA em laboratório. No entanto, nenhum estudo avaliou precisamente o desempenho dos RDTs para determinar o status sorológico da dengue no contexto de infecção anterior. Esta mesma limitação ocorreu nesta revisão sistemática, em que os estudos incluídos utilizaram apenas amostras de convalescença precoce ou amostras de infecção aguda primária ou secundária presumida.

Dentre as marcas comerciais que avaliaram a acurácia dos três analitos juntos, a que demonstrou melhor desempenho foi o *SD Bioline Dengue Duo*, com sensibilidade de 98,9% e especificidade de 100% (VICKERS et al., 2015)

Quanto a detecção de IgM, apesar de resultados heterogêneos, a maioria apresentou baixa sensibilidade. De dezenove marcas avaliadas para este parâmetro, apenas cinco apresentaram sensibilidade acima de 70%. A revisão sistemática de Blacksell et al (2006) avaliou a detecção de IgM em RDTs fabricados pela Panbio. Utilizando estudos publicados entre 1998 e 2003, os resultados apresentaram sensibilidade variando de 45% a 100% e especificidade entre 57% e 100%. A precisão do diagnóstico foi maior para amostras de infecção aguda tardia do que em amostras agudas iniciais. Os autores relataram que a utilização dos RDTs nos primeiros 5 dias de sintomas pode ser muito cedo para a detecção de anticorpos IgM específicos da dengue.

Nos últimos anos alguns autores questionaram o uso da sorologia para detecção de anticorpos IgM/IgG para diagnosticar a dengue devido a reação cruzada comprovada nos casos de zika, febre amarela e chikungunya, limitando seu uso em locais com co-circulação desses vírus (BLACKSELL et al., 2006). Sendo assim, a detecção do antígeno NS1 tornou-se uma ferramenta diagnóstica promissora nos últimos anos. Embora não determine o sorotipo do DENV, tem alta especificidade e permite um diagnóstico rápido, ainda nos primeiros dias de sintomas, diminuindo, consequentemente, a mortalidade devido a complicações da doença (SILVA et al., 2011b).

A revisão sistemática de Lim et al (2017) analisou o impacto econômico dos testes rápidos para dengue. Apenas dois estudos foram incluídos e ambos chegaram a conclusões diferentes. Um deles relatou que a utilização dos RDTs para dengue seria

custo-efetiva em ambientes endêmicos. Os autores concluíram que apesar do uso crescente dos testes rápidos em pesquisas e ambientes clínicos, havia dados limitados para demonstrar seu impacto econômico. A evidência de tal impacto exigiria mais estudos econômicos quantitativos (LIM; ALEXANDER; DI TANNA, 2017).

As limitações da revisão incluem a baixa qualidade metodológica em alguns estudos incluídos, a incapacidade de avaliar fatores como infecção por outros flavivírus e a alta heterogeneidade presente entre os tipos de RDTs avaliados, possivelmente devido as diferenças entre as características das amostras incluídas nos estudos. Diferenças relacionados com a idade dos pacientes incluídos, tipo de infecção predominante (primária ou secundária), sorotipos avaliados e fase da doença avaliada pelos testes (aguda / convalescente).

7. CONCLUSÃO

Os resultados apresentados nesta revisão trazem subsídios extremamente importantes para os gestores da saúde, os auxiliando na tomada de decisões quando se tratar da aquisição de RDTs para o diagnóstico da dengue em sua fase aguda. Conseguimos observar que a possibilidade de detecção da proteína NS1 nos testes rápidos para dengue, associada com a detecção dos anticorpos IgM e IgG, aumenta consideravelmente a sensibilidade e especificidade dos testes, tornando sua aplicação mais segura e confiável.

Os testes rápidos imunocromatográficos representam um grande avanço tecnológico na área da saúde. Apresentam uma série de vantagens, como agilidade no resultado e facilidade na execução. Entretanto, com a grande variedade de fabricantes e métodos disponíveis no mercado, os testes precisam ser avaliados antes da inserção em larga escala. Dessa forma, é possível proporcionar um diagnóstico correto e precoce, além de auxiliar na definição de condutas adequadas que elevam as chances de desfechos favoráveis e com menores custos financeiros e sociais.

Estudos que avaliem os RDTs sob o ponto de vista econômico são muito escassos. Para que se tenha conhecimento quanto à relação custo-eficácia desses testes são necessários estudos futuros que os analisem sob essa perspectiva.

REFERÊNCIAS

- Aedes aegypti, the yellow fever mosquito.** Disponível em: <<https://eu.biogents.com/aedes-aegypti-o-mosquito-da-dengue/?lang=pt-br>>. Acesso em: 1 ago. 2021.
- ALVES, A. M. B. **Vacinas de DNA contra dengue e outras estratégias.** Disponível em: <<https://docplayer.com.br/5338232-Vacinas-de-dna-contradengue-combinadas-a-outras-estrategias-ada-m-b-alves-ada-ioc-fiocruz-br.html>>.
- ANTHONY, S.; JONES, H.; DARPEL, K. E. A duplex RT-PCR assay for detection of genome segment 7 (VP7 gene) from 24 VLA serotypes. **J virol methods**, v. 141, n. 2, p. 188–197, 2007.
- ARAÚJO, V. E. M. et al. Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015 : análise do Global Burden of Disease Study 2015. **Rev Bras Epidemiol**, p. 205–216, 2017.
- AYDIN, S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. **Peptides**, v. 72, p. 4–15, 2015.
- BARALDI, T. G. **Ensaio Imunossorvente kugado á enzima - ELISA.** Disponível em: <https://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/HELIOJOSEMONTASSIER/aula-pratica_elisa-v-3-out-12-17.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2021.
- BENDER, L. ; VON MÜHLEN, C. A. **Testes Laboratoriais Aplicados à Imunologia Clínica. Testes sorológicos ou imunoensaios.** capítulo 5 ed. [s.l: s.n.].
- BIASSOTI, A. V.; ORTIZ, M. A. L. LABORATORIAL DIAGNOSTIC OF DENGUE. **Revista UNINGÁ Review**, v. 29, n. 1, p. 122–126, 2017.
- BLACKSELL, S. D. et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of rapid immunochromatographic assays for the detection of dengue virus IgM antibodies during acute infection. **Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.**, v. 100, p. 775–784, 2006.
- BLACKSELL, S. D. et al. Evaluation of six commercial point-of-care tests for diagnosis of acute dengue infections: The need for combining NS1 antigen and IgM/IgG antibody detection to achieve acceptable levels of accuracy. **Clin Vaccine Immunol.**, v. 18, n. 12, p. 2095–2101, 2011.
- BLACKSELL, S. D. et al. Comparison of Seven Commercial Antigen and Antibody Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detection of Acute. **Cinical and Vaccine Immunology**, v. 19, p. 804–810, 2012.
- BLESSMANN, J. et al. Assessment of diagnostic and analytic performance of the SD Bioline Dengue Duo test for dengue virus (DENV) infections in an endemic area (Savannakhet province, Lao People’s Democratic Republic). **PLoS ONE**, v. 15, n. 3, p. 1–17, 2020.

CAMPOS, K. B. et al. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. **Tropical Medicine and International Health**, v. 20, n. 2, p. 211–218, 2015.

CARDOSO, E. M. Imunoglobulinas. In: **Fundamentos de Imunologia**. [s.l.: s.n.].
CHANG, G. J. Molecular biology of dengue virus. In: **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. Gubler, D. J.; Kuno, G.: [s.n.]. p. 175–197.

CHONG, Z. L. et al. Diagnostic accuracy and utility of three dengue diagnostic tests for the diagnosis of acute dengue infection in Malaysia. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 1–11, 2020.

CLYDE, K.; KYLE, J. L.; HARRIS, E. Recent Advances in Deciphering Viral and Host Determinants of Dengue Virus Replication and Pathogenesis. **Journal of Virology**, v. 80, n. 23, p. 11418–11431, 2006.

CROWTHER, J. R. The ELISA guidebook. **Springer Science & Business Media**, v. 149, 2001.

DANTAS, V. C. DE S.; PASSONI, UIZ F. C. Dengue: Novas Manifestações de uma Velha Doença - “Relato de Caso e Estudo Comparativo Entre o Virus do Dengue Sorotipo 3 e o da Febre Amarela”. **Revista Médica do H. S. E. online**, v. 37, n. 2, 2003.

DE PAULA, S. O.; FONSECA, B. A. L. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 8, n. 6, p. 390–398, 2004.

DEJNIRATTISAI, W. et al. Europe PMC Funders Group Enhancing cross-reactive anti-prM dominates the human antibody response in dengue infection. **Science**, v. 328, n. 5979, p. 1–12, 2013.

DUSSART, P. et al. Evaluation of Two New Commercial Tests for the Diagnosis of Acute Dengue Virus Infection Using NS1 Antigen Detection in Human Serum. **Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 8, 2008.

ELSHAL, M. F.; MCCOY, J. P. Multiplex bead array assays: performance evaluation and comparison of sensitivity to ELISA. **Methods**, v. 38, n. 4, p. 317–323, 2006.

ENGVAL, E.; PERIMANN, P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. **Immunochemistry**, v. 8, n. 9, p. 871–874, 1971.

ERLICH, A. E. PCR. Tecnologic. In: **Molecular biology and biotechnology**. MEYERS, R.A.: [s.n.]. p. 641–648.

ESTUTI, A. C. **Distúrbios hematológicos causados por dengue**. [s.l.: s.n.].

Euroimmun - Técnicas. Disponível em:

<<https://www.euroimmun.com.br/tecnicas/2/elisa#conteudo>>. Acesso em: 25 ago. 2021.

FALCONAR, A. K. Identification of an epitope on the dengue virus membrane (M) protein defined by cross-protective monoclonal antibodies: design of an improved epitope sequence based on common determinants present in both envelope (E and M) proteins. **Arch Virol**, v. 144, n. 12, p. 2313–2330, 1999.

FAUQUET, C. M.; FARGETTE, D. International Committee on Taxonomy of Viruses and the 3,142 unassigned species. **Virol J**, v. 2, n. 64, 2005.

FERREIRA, A. C.; CHIARAVALLLOTI NETO, F.; MONDINI, A. Dengue in Araraquara, state of São Paulo: Epidemiology, climate and Aedes aegypti Infestation. **Rev Saude Publica**, v. 52, 2018.

FERREIRA, J. C.; PATINO, C. M. Entendendo os testes diagnósticos. Parte 3. **J Bras Pneumol**, 2018.

FIGUEIREDO, L. T. M. PATOGENIA DAS INFECÇÕES PELOS VÍRUS DO DENGUE. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 32, p. 15–20, 1999.

FIGUEIREDO, L. T. M. The Brazilian flaviviruses. **Microbes and Infection**, p. 1643–1649, 2000.

FIGUEIREDO, L. T. M.; FONSECA, A. B. L. **Tratado de Infectologia**. [s.l: s.n.].
FLAMAND, M. et al. Dengue virus type 1 nonstructural glycoprotein NS1 is secreted from mammalian cells as a soluble hexamer in a glycosylation-dependent fashion. **J virol**, v. 73, n. 7, p. 6104–6110, 1999.

FONSECA, B. A. L.; FONSECA, S. N. S. Dengue virus infections. **Curr Opin Pediatr**, v. 14, n. 1, p. 67–71, 2002.

GARG, A. et al. Can rapid dengue diagnostic kits be trusted? A comparative study of commercially available rapid kits for serodiagnosis of dengue fever. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 11, n. 01, p. 063–067, 2019.

GEERTRUIDA, A. Lateral flow (immuno)assay: its strengths, weaknesses, opportunities and threats. A literature survey. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 393, n. 2, p. 569–582, 2008.

GODÓI, I. P. et al. Consumer willingness to pay for dengue vaccine (CYD-TDV, Dengvaxia®) in Brazil; implications for future pricing considerations. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. FEB, 2017.

GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; OSBORNE, B. A. **Kuby Immunology**. [s.l: s.n.].
GONÇALVES, D. **Caracterização molecular de isolados de Staphylococcus aureus e produção de marcadores genéticos para diagnóstico de mastite em bovinos leiteiros**. [s.l.] Universidade Federal do Paraná., 2006.

GUBLER, D. J. et al. Mosquito cell culture and specific monoclonal antibodies in surveillance for dengue viruses. **Am J Trop Med Hyg**, v. 33, p. 158–165, 1984.

GUBLER, D. J. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health

- problems. **Archives of Medical Research**, v. 33, n. 4, p. 330–342, 2002.
- GUBLER, D. J.; KUNO, L. Flaviviruses. In: **Field's Virology**. [s.l: s.n.]. p. 1153–1252.
- GUZMAN, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas : lessons and challenges. **Journal of Clinical Virology**, v. 27, p. 1–13, 2003.
- GUZMAN, M. et al. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infection. **Int J Infect Dis.**, v. 6, 2002.
- GUZMÁN, M. G. Dengue: a continuing global threat. **Nature Reviews Microbiology**, p. S7–S16, 2010.
- HALSTEAD, S. B. Dengue and hemorrhagic fevers of Southeast Asia. **Yale j Biol Med**, v. 37, n. 6, p. 434–454, 1965.
- HAMMON, W. N. et al. New hemorrhagic fevers of children in the Philippines and Thailand. **Trans Assoc Am Physicians**, v. 70, p. 140–155, 1960.
- HASSAN, S. et al. Comparison of rapid immuno- chromatographic card test with elisa in diagnosis of dengue fever at tertiary care centre. **Indian Journal of Microbiology Research**, v. 5, n. 2, p. 284–287, 2020.
- HOLMES, E. C.; TWIDDY, S. S. The origin , emergence and evolutionary genetics of dengue virus. **Infection, Genetics and Evolution** 3, v. 3, p. 19–28, 2003.
- HUBERT, B.; HALSTEAD, S. B. Dengue 1 Virus and Dengue Hemorrhagic Fever, French Polynesia, 2001. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 8, 2009.
- HUNSPERGER EA, YOKSAN S, BUCHY P, NGUYEN VC, SEKARAN SD, E. DA. Evaluation of commercially available diagnostic tests for the detection of dengue virus NS1 antigen and anti-dengue virus IgM antibody. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 10, p. 1–11, 2014.
- JANEWAY, C. A.; WALPORT, P. T. M.; SHLOMCHIK, M. **Imunobiologia, o sistema imune na saúde e na doença**. [s.l: s.n.].
- JANG, W. S. et al. Comparative evaluation of three dengue duo rapid test kits to detect NS1, IgM, and IgG associated with acute dengue in children in Myanmar. **PLoS ONE**, v. 14, n. 3, p. 1–15, 2019.
- JAPOLLA, G. et al. **Teste Imunocromatográfico de Fluxo Lateral: Uma Ferramenta Rápida de Diagnóstico**, 2015. (Nota técnica).
- KAWAMURA, T. Interpretação de um Teste sob a Visão Epidemiológica. Eficiência de um Teste. **Arq Bras Cardiol**, v. 79, p. 437–441, 2002.
- KIKUTI, M. et al. Accuracy of the SD BIOLINE Dengue Duo for rapid point-of-care diagnosis of dengue. **PLoS ONE**, v. 14, n. 3, p. 1–15, 2019.

KIMURA, R.; HOTTA, S. Studies on dengue virus (VI). On the inoculation of dengue virus into mice. **Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi**, v. 3379, p. 629–633, 1944.

KRISHNANANTHASIVAM, S. et al. Evaluation of a commercial rapid test kit for detection of acute dengue infection. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 46, n. 4, p. 602–610, 2015.

KULKARNI, R. et al. Comparative assessment of commercial enzyme-linked immunosorbent assay & rapid diagnostic tests used for dengue diagnosis in India. **Indian journal of medical research**, v. 151, n. 1, p. 71–78, 2020.

LANCIOTTI, R. et al. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 30, n. 3, p. 545–551, 1992.

LEE, H. et al. Comparison of Six Commercial Diagnostic Tests for the Detection of Dengue Virus Non-Structural-1 Antigen and IgM/IgG Antibodies. **Annals of laboratory medicine**, v. 39, n. 6, p. 566–571, 2019.

LIBRATY, D. H. et al. Differing 180 influences of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 virus infections. **J Infect Dis**, v. 85, p. 1213–1221, 2002.

LIM, J. K.; ALEXANDER, N.; DI TANNA, G. L. A systematic review of the economic impact of rapid diagnostic tests for dengue. **BMC Health Services Research**, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2017.

LIMA-CAMARA, T. N. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Rev Saude Publica**, v. 50, p. 1–7, 2016.

LOWY, I. Representação e intervenção em saúde pública: vírus, mosquitos, e especialistas da Fundação Rockfeller no Brasil. **História, ciência, saúde Manguinhos.**, v. 5, n. 3, 1999.

LUO, R. et al. Rapid diagnostic tests for determining dengue serostatus : a systematic review and key informant interviews. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 6, p. 659–666, 2019.

MARTINA, B. E. E.; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A. D. M. E. Dengue Virus Pathogenesis : an Integrated View. **CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS**, v. 22, n. 4, p. 564–581, 2009.

MAT JUSOH, T. N. A.; SHUEB, R. H. Performance Evaluation of Commercial Dengue Diagnostic Tests for Early Detection of Dengue in Clinical Samples. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2017, 2017.

MATA, V. E. et al. Precisão e confiabilidade de um teste imuno-cromatográfico rápido NS1 para diagnóstico DENV-1 no ponto de atendimento e no laboratório. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 1–7, 2017.

MATA, V. E. et al. Diagnostic parameters and reliability of four rapid immunochromatographic tests for dengue 4. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, p. 58–64, 2020.

MEDIN, C. L.; FITZGERALD, K. A.; ROTHMAN, A. L. Dengue virus nonstructural protein NS5 induces interleukin-8 transcription and secretion. **J virol**, v. 79, n. 17, p. 11053–11061, 2005.

MIAGOSTOVICH, M. P. et al. Diagnosis of Dengue by Using Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 92, n. 5, p. 595–600, 1997.

MILLER, S. et al. The nonstructural protein 4A of dengue virions is an integral membrane protein inducing membrane alterations in a 2K-regulated manner. **J Biol Chem**, v. 282, n. 12, p. 8873–8882, 2007.

MILLIPORE. Rapid Lateral Flow Test Strips, Considerations for product development. p. Darmstadt, 36p, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. Série A. Normas e Manuais Técnicos. **Secretaria de Vigilância em Saúde.**, p. 160, 2009a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes nacionais de Prevenção e Controle da Dengue. **Secretaria de Vigilância em Saúde.**, 2009b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes nacionais de Prevenção e Controle da Dengue. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância epidemiológica.**, 2009c.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia**, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. **Secretaria de Vigilância em Saúde.**, v. 50, p. 1–11, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dengue: sintomas, causas, tratamento e prevenção.** Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/dengue#alerta>>. Acesso em: 23 jan. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos por Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 53, 2020. **Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde**, v. 52, n. Tabela 1, p. 1–31, 2021.

MOLINA, A. L.; TOBO, P. R. Série Biologia Molecular Parte 2- Uso das Técnicas de biologia molecular para diagnóstico. **Hospital Israelita Albert Einstein.**, 2004.

MULLIS, K. et al. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. **Cold Spring Harb Symp Quant Biol**, p. 263–273, 1986.

MUNOZ-JORDAN, J. L. et al. Inhibition of interferon signaling by dengue virus. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 100, n. 24, p. 14333–14338, 2003.

MURREL, S.; WU, S. Review of dengue virus and the development of a vaccine. **Biotechnology Advances**, v. 29, 2011.

NewsLab. Disponível em: <<https://newslab.com.br/dengue-determinacao-de-igg-igm-anti-virus-por-metodo-imunocromatografico/>>. Acesso em: 29 jul. 2021.

NICHOLS, J. H. Chapter 19 - Point-of-care testing. In: **Contemporary Practice in Clinical Chemistry**. [s.l: s.n.]. p. 323–336.

NOGUEIRA, R. M. R.; MIAGOSTOVICH, M. P.; SCHATZMAYR, H. G. Molecular epidemiology of dengue viruses in Brazil. **Epidemiologia molecular dos vírus dengue no Brasil. Cad. Saúde Pública**, v. 16, n. 1, p. 205–211, 2000.

NOGUEIRA, S. A. Dengue. **Jornal de pediatria**, v. 75, p. 9–14, 1999.

NUNES, A. A. et al. Testes diagnósticos no contexto da diagnóstico: a valiação de tecnologias em saúde: tecnologias a bordo, métodos e interpretação. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 48, n. 1, p. 8–18, 2015.

NUNES, G. S. Métodos Imunoquímicos para Análise de Contaminantes Ambientais: Conceito, Estado da Arte e Perspectivas. **Quim. Nova**, v. 28, n. 3, p. 462–471, 2005.

O'FARRELL, B. Evolution in Lateral Flow Immunoassay Systems. In: **Lateral Flow Immunoassay**. Wong RC, Tse HY: [s.n.]. p. 1–34.

OPAS. **Organização Pan-americana de Saúde. Folha informativa - Dengue e Dengue Grave**. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5963:folha-informativa-dengue-e-dengue-grave&Itemid=812>. Acesso em: 28 dez. 2019.

PAL, S. et al. Multicountry prospective clinical evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assays and two rapid diagnostic tests for diagnosing dengue fever. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 53, n. 4, p. 1092–1102, 2015.

PASSAGLIA, L. M. P.; ZAHA, A. Técnicas de DNA recombinante. In: **Biologia molecular básica**. [s.l: s.n.]. p. 307–331.

PETTI, C. ; POLAGE, C.R SCHRECKENBERGER, P. The role of 16S rRNA gene sequencing in identification of microorganisms misidentified by conventional methods. **Journal Clinical Microbiology**, n. 43, p. 6123–6125, 2005.

POTTS, J. A.; ROTHMAN, A. L. Other febrile illnesses in endemic populations. **Trop Med Int Health**, v. 13, n. 11, p. 1328–1340, 2009.

PRADO, P. S. **Validação e confiabilidade do teste rápido SD Bioeasy Dengue Duo para o diagnóstico da dengue na rede de saúde pública do Distrito Federal.** [s.l: s.n.].

RAMOS, M. M. et al. Epidemiological and clinical observations on patients with dengue in Puerto Rico: results from the first year of enhanced surveillance--June 2005-May 2006. **Am J Trop Med Hyg**, v. 79, n. 1, p. 123–127, 2008.

ROZAND, C. Paper-based analytical devices for point-of-care infectious disease testing. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 2, p. 147–156, 2014.

SABIN, A. B.; SCHLESINGER, M. C. Production of immunity to dengue with virus modified by propagation in mice. **Science**, v. 101, p. 640–642, 1945.

SAITO, C. K. et al. Sorologia e Avaliação Clínica : Correlação no Diagnóstico da Dengue. **Cuidarte Enferm Catanduva**, v. 11, n. 1, p. 72–77, 2017.

SANTIAGO, G. A. et al. Analytical and Clinical Performance of the CDC Real Time RT-PCR Assay for Detection and Typing of Dengue Virus. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 7, p. 36–38, 2013.

SCHATZMAYR, H. G. Dengue Situation in Brazil by Year 2000. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 95, p. 179–181, 2000.

SCHATZMAYR, H. G. Aspectos históricos da dengue e de seus vetores. In: SOUZA, L. J. (Ed.). **Dengue - diagnóstico, tratamento e prevenção**. 2. ed. [s.l: s.n.]. p. 1–10.

SHARMA, P. et al. Dengue Diagnostic Test for the Resource Constraint Developing World: Validity of Rapid Immunochromatographic Card Test against ELISA. **Saudi Journal of Pathology and Microbiology**, v. 2, n. 3, p. 60–65, 2017.

SHU, P. et al. Application of the Dengue Virus NS1 Antigen Rapid Test for On-Site Detection of Imported Dengue Cases at Airports □. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 16, n. 4, p. 589–591, 2009.

SHU, P. Y.; HUANG, J. H. Current advances in dengue diagnosis. **Clin. Diagn. Lab. Immunol**, v. 11, p. 642–650, 2004.

SHUKLA, M. K. et al. Utility of dengue NS1 antigen rapid diagnostic test for use in difficult to reach areas and its comparison with dengue NS1 ELISA and qRT-PCR. **Journal of Medical Virology**, v. 89, n. 7, p. 1146–1150, 2017.

SILVA, F. G. DA et al. Avaliação de kits comerciais para detecção de antígenos NS1-dengue – São Paulo. **Bepa**, v. 8, n. 91, p. 14–26, 2011a.

SILVA, F. G. DA et al. Avaliação de kits comerciais para detecção de antígenos NS1-dengue – São Paulo. **Bepa**, v. 8, n. 91, p. 14–26, 2011b.

SOUZA, C. GIUBERTE DE. **Avaliação da sensibilidade de diferentes testes**

diagnósticos para dengue. [s.l.] Universidade Federal do Espírito Santo, 2012.
SUBEDI, D.; TAYLOR-ROBINSON, A. W. Development of a Dengue Vaccine in Humans : So Near , Yet So Far. **International Journal of Vaccines Research**, v. 1, p. 1–7, 2015.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle de dengue no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 3, 2002.

TEIXEIRA, M. G. et al. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000 – 2010): A Systematic Literature Search and Analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 12, 2013.

Teste rápido para dengue está disponível no Brasil | Colunistas. Disponível em: <<https://www.sanarmed.com/esta-disponivel-no-brasil-teste-que-identifica-dengue-em-10-minutos-colunistas>>. Acesso em: 1 ago. 2020.

TIMERMAN, A.; NUNES, E.; LUZ, K. Dengue no Brasil: Doença Urbana. 2012.

VALLE, D.; PIMENTA, D. N.; CUNHA, R. V. **Dengue Teorias e Práticas.** [s.l: s.n.].

VAZ, A. J. Imunoensaios utilizando conjugados. In: VAZ, A.; TAKEI, K.; BUENO, E. (Eds.). . **Imunoensaios fundamentos e aplicações.** Guanabara ed. [s.l: s.n.]. p. 67–83.

VAZQUEZ, S. M. G. et al. Immune response to synthetic peptides of dengue prM protein. **Vaccine**, v. 20, p. 1823–1830, 2002.

VICKERS, I. et al. Evaluation of OneStep Dengue NS1 RapiDip™ InstaTest and OneStep Dengue Fever IgG/IgM RapiCard™ InstaTest during the course of a dengue type 1 epidemic. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 89, n. 4, p. 271–275, 2017.

VICKERS, I. E. et al. The performance of the SD BIOLINE Dengue DUO® rapid immunochromatographic test kit for the detection of NS1 antigen, IgM and IgG antibodies during a dengue type 1 epidemic in Jamaica. **Journal of Biomedical Science**, v. 22, n. 1, p. 1–7, 2015.

WERSOM, E. S. S. et al. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. **Ministério da Saúde**, 2013.

WHITEHEAD, S. S. et al. Prospects for a dengue virus vaccine. **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n. 7, p. 518–528, 2007.

WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control.** [s.l: s.n.].

WILDER-SMITHA, A. et al. Deliberations of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization on the use of CYD-TDV dengue vaccine. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 31–38, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment,

prevention and control. **Geneva**, 2009.

XAVIER, A. R.; FREITAS, M. S.; LOUREIRO, F. M.; BORGHI, D. P.; KANAAN, S. Manifestações clínicas na dengue Diagnóstico laboratorial. **Jornal Bras de Medicina - JBM**, v. 102, p. 7–14, 2014.

YORDE, D. E. et al. Competitive enzyme-linked immunoassay with use of soluble enzyme/antibody immune complexes for labeling. I. Measurement of human choriogonadotropin. **Clinical chemistry**, v. 22, n. 8, p. 1372–1377, 1976.

YOUNG, P. R. et al. An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. **J Clin Microbiol**, v. 38, n. 3, p. 1053–1057, 2000.

ZARA, A. L. DE S. A. et al. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 25, n. 2, p. 391–404, 2016.

ZHANG, H. et al. NS1-based tests supplying a diagnostic utility for confirming dengue infection: a meta-analysis. **Published in final edited form as: Int J Infect Dis.**, p. 57–66, 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE A – ESTRATÉGIAS DE BUSCA

ESTRATÉGIA DE BUSCA LILACS		Resultados
#1	Dengue	41.427
#2	"immunochromatographic tests"	192
#3	"ELISA"	256.046
#1 AND #2 AND #3	Dengue AND "immunochromatographic tests" AND "ELISA"	11
ESTRATÉGIA DE BUSCA PUBMED		Resultados
#1	(("Dengue"[Mesh] OR "Breakbone Fever" OR "Fever, Breakbone" OR "Classical Dengue Fever" OR "Classical Dengue Fevers" OR "Dengue Fever, Classical" OR "Break-Bone Fever" OR "Break Bone Fever" OR "Fever, Break-Bone" OR "Dengue Fever" OR "Fever, Dengue" OR "Classical Dengue" OR "Classical Dengues" OR "Dengue, Classical"))	23.449
#2	("Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh] 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"))	281.054
#3	("Reagent Kits, Diagnostic"[Mesh] OR "Diagnostic Reagent Kits" OR "Diagnostic Reagents and Test Kits" OR "Diagnostic Test Kits" OR "Diagnostic Test Kit" OR "Kit, Diagnostic Test" OR "Kits, Diagnostic Test" OR "Test Kit, Diagnostic" OR "Test Kits, Diagnostic" OR "Kits, Diagnostic Reagent" OR "Diagnostic Reagent Kit" OR "Kit, Diagnostic Reagent" OR "Reagent Kit, Diagnostic" OR "In Vitro Diagnostic Devices" OR "In Vitro Diagnostic Medical Devices" OR "In Vitro Diagnostic Device" OR "In Vitro Diagnostic Medical Device"))	22.592

#1 AND #2 AND #3	((("Dengue"[Mesh] OR "Breakbone Fever" OR "Fever, Breakbone" OR "Classical Dengue Fever" OR "Classical Dengue Fevers" OR "Dengue Fever, Classical" OR "Break-Bone Fever" OR "Break Bone Fever" OR "Fever, Break-Bone" OR "Dengue Fever" OR "Fever, Dengue" OR "Classical Dengue" OR "Classical Dengues" OR "Dengue, Classical")) AND ("Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh] 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")) AND ("Reagent Kits, Diagnostic"[Mesh] OR "Diagnostic Reagent Kits" OR "Diagnostic Reagents and Test Kits" OR "Diagnostic Test Kits" OR "Diagnostic Test Kit" OR "Kit, Diagnostic Test" OR "Kits, Diagnostic Test" OR "Test Kit, Diagnostic" OR "Test Kits, Diagnostic" OR "Kits, Diagnostic Reagent" OR "Diagnostic Reagent Kit" OR "Kit, Diagnostic Reagent" OR "Reagent Kit, Diagnostic" OR "In Vitro Diagnostic Devices" OR "In Vitro Diagnostic Medical Devices" OR "In Vitro Diagnostic Device" OR "In Vitro Diagnostic Medical Device"))	112
ESTRATÉGIA DE BUSCA COCHRANE LIBRARY		Resultados
#1	Dengue (buscado com MESH)	699
#2	"immunochromatographic"	84
#3	"ELISA"	8.237
#1 AND #2 AND #3	Dengue AND "immunochromatographic" AND "ELISA"	3
ESTRATÉGIA DE BUSCA CRD		Resultados
#1	"Dengue"	31
#2	"immunochromatographic assay" (marcou erro "quest dont match" por colocar as aspas, tirei as aspas)	1
#3	"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"	166
#1 AND #2 AND #3	"Dengue" AND "immunochromatographic assay" AND "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" (usei anyfield na seleção e o termo 2 sem aspas)	zero
ESTRATÉGIA DE BUSCA Google Scholar		Resultados
#1	"Dengue"	63.000
#2	"immunochromatographic assay"	14.500
#3	"ELISA"	3.380.000
#4	"accuracy"	6.990.000
#1 AND #2 AND #3 AND #4	"Dengue" AND "immunochromatographic test" AND "ELISA" AND "accuracy"	484
ESTRATÉGIA DE BUSCA TRIP DATABASE		Resultados
#1	((("Dengue"[Mesh] OR "Breakbone Fever" OR "Fever, Breakbone" OR "Classical Dengue Fever" OR "Classical Dengue Fevers" OR "Dengue Fever, Classical" OR "Break-Bone Fever" OR "Break Bone Fever" OR "Fever, Break-Bone" OR "Dengue Fever" OR "Fever, Dengue" OR "Classical Dengue" OR "Classical Dengues" OR "Dengue, Classical"))	6.206

#2	("immunochromatographic assay"[Mesh] OR "Immunoassays" OR "Immunochromatographic Assay" OR "Assay, Immunochromatographic" OR "Assays, Immunochromatographic" OR "Immunochromatographic Assays")	11.540
#3	("Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh] 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")	44.184
#1 AND #2 AND #3	("Dengue"[Mesh] OR "Breakbone Fever" OR "Fever, Breakbone" OR "Classical Dengue Fever" OR "Classical Dengue Fevers" OR "Dengue Fever, Classical" OR "Break-Bone Fever" OR "Break Bone Fever" OR "Fever, Break-Bone" OR "Dengue Fever" OR "Fever, Dengue" OR "Classical Dengue" OR "Classical Dengues" OR "Dengue, Classical") AND ("immunochromatographic assay"[Mesh] OR "Immunoassays" OR "Immunochromatographic Assay" OR "Assay, Immunochromatographic" OR "Assays, Immunochromatographic" OR "Immunochromatographic Assays") AND ("Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh] 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")	39

APÊNDICE B - FICHA DETALHADA DE EXTRAÇÃO DE DADOS

ACURÁCIA DO ANTÍGENO NS1

Link	Autor	Ano	Dados da produção	Teste Rápido Avaliado	Comparador	População	Tipo de Amostra	Tipo de Dengue	Controles	TP	FP	FN	TN	VPP	VPN	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
https://bmcf Infectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2679-z	Mata et al	2017	BMC Infectious Diseases (2017) 17:594 DOI 10.1186/s12879-017-2679-z	Dengue Eden Test NS1 Bioeasy™	ELISA NS1, RT-PCR	144	sangue (Leitura após 30 min)	Geral	x	97	3	26	47	97.0	64.4	78.8	94.0
							Soro (Leitura após 30 min)	Geral	x	102	1	18	41	99.1	69.4	84.9 (77.2-90.8)	95.8 (78.9-99.9)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402663/	Kikuti et al	2019	PLoS One. 2019; 14(3)	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA NS1/IgM	500	Soro	Geral	146	95	2	151	106	97.9	41.2	38.6 (32.5-45.0)	98.2 (93.5-99.8)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077838/	Blessmann et al	2020	PLoS One. 2020; 15(3)	SD Bioline Dengue Duo	ELISA NS1	770	Soro	Geral	173	44	0	30	173	100.0	85.2	59.5	100.0

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6437816/	Garg et al	2019	J Lab Physicians. 2019 Jan-Mar; 11(1): 63–67.	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA NS1/IgM/IgG	152	Soro	Geral	80	72	0	0	80	100 (94.6-100)	100 (95.5-100)	100 (94.6-100)	100.0 (95.5-100.0)
				Denguecheck						72	0	0	80	100.0 (94.6-100.0)	100.0 (95.5-100.0)	100.0 (94.6-100.0)	100.0 (95.5-100.0)
				Dengue day 1						68	0	4	80	100.0	95.2 (88.2-98.6)	94.4 (86.3-98.4)	100.0 (98.5-100.0)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7055168/	Kulkarni, et al.	2020	Indian J Med Res. 2020 Jan; 151(1): 71–78.	Dengue day 1	ELISA NS1/IgM	809	Soro	Geral	x	114	12	17	261	90.4	93.9	87.1	95.6
				SD Bioline Dengue Duo						101	1	1	274	99.1	99.6	99.1	99.6
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6415848/	Jang, et al.	2019	PLoS One. 2019; 14(3)	CareUS	RT-PCR, ELISA IgM/IgG	189	Soro	Geral	x	87	0	22	63	100.0	74.1	79.8 (71.1-86.9)	100.0 (94.3-100.0)
				SD Bioline Dengue Duo						53	0	56	63	100.0	52.9	48.6 (38.9-58.4)	100.0 (94.3-100.0)
				Humasis						69	0	40	63	100.0	61.2	63.3 (53.5-72.3)	100.0 (94.3-100.0)
https://www.ijmronline.org/journal-article-file/6879	Hassan, et al.	2018	Indian Journal of Microbiology Research, April-June, 2018;5(2):284-287	Dengue day 1 Test	ELISA IgM/NS1	225	Soro	Geral	x	72	3	6	153	96.0	96.2	92.3	98.1

http://scholarship.mepub.com/wp-content/uploads/2017/04/SJPM-2360-65.pdf	Sharma, et al.	2017	; Saudi J. Pathol. Microbiol.; Vol-2, Iss-3(Mar, 2017):60-65	SD Bioline Dengue Duo	ELISA IgM/NS1	780	Soro	Geral	30	82	0	0	30	100.0	100.0	100.0	100.0
Diagnostic accuracy and utility of three dengue diagnostic tests for the diagnosis of acute dengue infection in Malaysia BMC Infectious Diseases Full Text (biomedcentral.com)	Chong, et al.	2020	BMC Infectious Diseases volume 20, Article number: 210 (2020)	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA NS1 IgM/IgG	494	Sangue/plasma	Geral	x	119	6	108	256	95.2 % (89.8 – 98.2)	70.3 % (65.3 – 75.0)	52.4 (45.7–59.1)	97.7 (95.1–99.2)

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6660329/	Lee, et al.	2019	Ann Lab Med. 2019 Nov; 39(6): 566–571.	Asan Easy Test	PCR, ELISA NS1/IgM/IgG	138	soro	Geral	44	6	1	8	123	85.7 (43.7 – 97.9)	93.9 (90.7 – 96.0)	42.9 (17.7– 71.1)	99.2 (95.6– 99.9)
				SD Bioline Dengue Duo						8	0	6	124	100.0 (63.6 – 100.0)	95.4 (91.9 – 97.4)	57.1 (28.9– 82.3)	100.0 (97.1– 100.0)
				Ichroma Dengue (Boditech Med)						9	0	5	124	100.0 (67.2 – 100.0)	96.1 (92.5 – 98.0)	64.3 (35.1– 87.2)	100.0 (97.1– 100.0)
https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-867020200001000058	Mata, et al.	2020	Braz J Infect Dis vol.24 no.1 Salvador Feb. 2020 Epub Apr 06, 2020	Dengue NS1-Bioeasy	PCR, ELISA NS1	324	Soro	DENV-4	x	69	3	83	169			45,4	98.3
				Dengue NS1 Ag Strip-Bio-Rad						27	1	125	171			17,8	99,4
				IVB Dengue Ag NS1-Orangelife						22	4	128	167			14,7	97,7
				Dengue NS1-K130-Bioclin						32	7	120	165			21,1	95,9
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867379/	Krishna nanthasivam, et al.	2015	Southeast Asian J Trop Med Public Health . 2015 Jul;46(4):602-10	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA IgM, IgG	143	Plasma	Geral	x	73	2	55	13	97.3 (90.7 – 99.6)	19.1 (10.6 – 30.5)	57.0 (47.1– 65.7)	86.7 (59.5– 95.9)

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29021087/	Vickers, et al.	2017	Diagn Microbiol Infect Dis. 2017 Dec;89(4):271-275.	OneStep NS1 Rapi DIP Insta Test	ELISA NS1	339	Soro	Estudo feito durante um surto de Dengue tipo 1	x	81	8	9	249	91 (83.3 - 95.4)	96.4 (93.3 - 98.1)	90 (82.1-94.7)	96.8 (93.8-98.4)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5742879/	Jusoh & Shueb	2017	J Trop Med. 2017; 2017: 4687182.	ProDetect Dengue Duo	ELISA NS1	86	Soro	Geral	5	34	2	2	48	94.7	96.0	94.4	96.0
				SD Bioline Dengue Duo						32	0	4	50	100.0	92.6	88.9	100.0
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4502463/	Vickers, et al.	2015	J Biomed Sci. 2015; 22(1): 55.	SD BIOLINE Dengue Duo	ELISA NS1/IgM/IgG	339	Soro	Estudo feito durante um surto de Dengue tipo 1	x	81	2	9	247	97.6 (91.6 - 99.3)	96.5 (93.5 - 98.1)	90.0 (82.1-94.7)	99.2 (97.1-99.8)
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28042883/	Shukla, et al.	2017	J Med Virol. 2017 Jul;89(7):1146-1150.	Dengue day 1 Test	ELISA NS1	249	Soro	DENV-1, 2 e 3	x	128	4	0	121	96.9	100.0	100.0	96.8

ACURÁCIA DO IgM

Link	Autor	Ano	Dados da produção	Teste Rápido Avaliado	Comparador	População	Tipo de Amostra	Tipo de Dengue	Controles	TP	FP	FN	TN	VPP	VPN	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402663/	Kikuti et al	2019	PLoS One. 2019; 14(3)	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA NS1/IgM	500	Soro	Geral	146	34	4	212	104	89.4	32.9	13.8 (9.8–18.8)	96.3 (90.8–99.0)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6437816/	Garg et al	2019	J Lab Physicians. 2019 Jan-Mar; 11(1): 63–67.	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA NS1 IgM/IgG	152	Soro	Geral	80	32	0	40	80	100.	66.7 (57.4 - 75.1)	44.4 (32.7-56.6)	100 (97.5-100)
				Dengucheck						56	40	16	40	58.3 (47.8 - 68.3)	71.4 (57.8 - 82.7)	77.7 (66.4-86.7)	50 (38.6-61.4)
				Dengue day 1						20	28	52	52	41.6 (27.6 - 56.8)	50 (40-60)	27.8 (17.8-39.6)	65 (53.5-75.3)
				Panbio dengue duo						44	4	28	76	91.7 (80.0 - 97.6)	73.1 (63.4 - 81.3)	61.1 (48.8-72.3)	95.1 (87.7-98.6)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402663/	Kulkarni et al	2020	Indian J Med Res. 2020 Jan;	Dengue day 1	ELISA NS1/IgM	375	Soro	Geral	x	66	36	126	309	64.7	71.1	34.4	89.5

icles/PMC7055168/			151(1): 71–78.	SD Bioline Dengue Duo						76	116	116	299	39.6	72.1	39.6	72.1
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6415848/	Jang et al	2019	PLoS One. 2019; 14(3)	CareUS	qRT-PCR, ELISA IgM/IgG	172	Soro	Geral	x	98	0	11	63	100.0	85.1	89.91 (82.66–94.85)	100 (94.31–100.0)
				SD Bioline Dengue Duo						66	0	43	63	100.0	59.4	60.55(50.73–69.78)	100 (94.31–100.0)
				Humasis						56	1	53	63	99.1	54.3	51.38 (41.61–61.06)	98.21 (91.47–99.96)
https://www.ijmronline.org/journal-article-file/6879	Hassan et al	2018	Indian Journal of Microbiology Research, April-June, 2018;5(2):284-287	Dengue day 1	ELISA IgM/NS1	225	Soro	Geral	x	27	0	3	198	100.0	98.5	90.0	100.0
http://scholar.sagepub.com/wp-content/uploads/2017/04/SJPM-2360-65.pdf	Sharma et al	2017	; Saudi J. Pathol. Microbiol.; Vol-2, Iss-3(Mar, 2017):60-65	SD Bioline Dengue Duo	ELISA IgM/NS1	780	Soro	Geral	30	26	0	3	30	100.0	90.9	89.6	100.0

Diagnostic accuracy and utility of three dengue diagnostic tests for the diagnosis of acute dengue infection in Malaysia BMC Infectious Diseases Full Text (biomedcentral.com)	Chong et al	2020	BMC Infectious Diseases volume 20, Article number: 210 (2020)	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA NS1 IgM/IgG	494	Sangue/plasma	Geral	x	103	4	124	258	96.3 (90.7 – 99.0)	67.5 (62.6 – 72.2)	45.4 (38.8–52.1)	98.5 (96.1–99.6)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6660329/	Lee et al	2019	Ann Lab Med. 2019 Nov; 39(6): 566–571.	Asan Easy Test	PCR, ELISA NS1/IgM/IgG	138	soro	Geral	44	26	0	37	75	100.0 (85.2 – 100.0)	66.9 (62.2 – 71.4)	41.3 (29.0–54.4)	100.0 (95.2–100.0)
				SD Bioline Dengue Duo						31	1	32	74	96.9 (81.3 – 99.5)	69.8 (64.4 – 74.7)	49.2 (36.4–62.1)	98.7 (92.8–99.9)
				Ichroma Dengue (Boditech Med)						54	6	9	69	90.0 (80.6 – 95.1)	88.5 (80.7 – 93.4)	85.7 (74.6–93.3)	92.0 (83.4–97.0)

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867379/	Krishna nantha sivam et al	2015	Southeast Asian J Trop Med Public Health . 2015 Jul;46(4):6 02-10	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA IgM IgG	143	Plasma	Geral	x	56	5	55	27	91.80 (81.8 9- 97.25)	32.93 (22.9 4- 44.19)	50.45 (40.80- 60.08)	84.38 (67.20- 94.67)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077838/	Blessm ann et al	2020	PLoS One. 2020; 15(3)	SD Bioline Dengue Duo	ELISA captura IgM	74	Soro	Geral	173	15	4	59	173	78.9	74.5	20.3	97.7
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4502463/	Vickers et al	2015	J Biomed Sci. 2015; 22(1): 55.	SD BIOLINE Dengue Duo	ELISA NS1/IgM/IgG	339	Soro	Estudo feito durante um surto de Dengue tipo 1	x	71	7	74	187	91.0	71.6	48.9	96.4

ACURÁCIA DO IgG

Link	Autor	Ano	Dados da produção	Teste Rápido Avaliado	Comparador	População	Tipo de Amostra	Tipo de Dengue	Controles	TP	FP	FN	TN	VPP	VPN	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6415848/	Jang et al	2019	PLOS One. 2019; 14(3)	CareUS	qRT-PCR, ELISA IgM/IgG	172	Soro	Geral	x	90	0	19	63	100	76.8	82.5	100.0
				SD Bioline Dengue Duo						85	0	24	63	100	72.4	77.9	100.0
				Humasis						79	3	30	63	96.3	67.7	72.4	95.4
http://scholarship.sagepub.com/wp-content/uploads/2017/04/SJPM-2360-65.pdf	Sharma et al	2017	; Saudi J. Pathol. Microbiol.; Vol-2, Iss-3(Mar, 2017):60-65	SD Bioline Dengue Duo	ELISA IgM/NS1	780	Soro	Geral	30	13	0	3	30	100.0	90.9	81.2	100.0
Diagnostic accuracy and utility of three dengue diagnostic tests for the diagnosis of acute dengue infection in	Chong et al	2020	BMC Infectious Diseases volume 20, Article number: 210 (2020)	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA NS1 IgM/IgG	494	Sangue/plasma	Geral	x	63	29	164	233	68.5 (58.0 – 77.8)	58.7 (53.7 – 63.6)	27.8 (22.0–34.1)	88.9 (84.5–92.5)

Malaysia BMC Infectious Diseases Full Text (biomedcentral.com)																	
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6660329/	Lee et al.	2019	Ann Lab Med. 2019 Nov; 39(6): 566–571.	Asan Easy Test	PCR, ELISA NS1/IgM/IgG	138	soro	Geral	44	46	0	24	68	100.0 (91.5 – 100.0)	73.9 (67.2 – 79.7)	65.7 (53.4–76.6)	100.0 (94.7–100.0)
				SD Bioline Dengue Duo						50	0	20	68	100.0 (92.2 – 100.0)	77.3 (70.1 – 83.1)	71.4 (59.4–81.6)	100.0 (94.7–100.0)
				Ichroma Dengue (Boditech Med)						66	1	4	67	98.5 (90.4 – 99.8)	94.3 (86.6 – 97.7)	94.3 (86.0–98.4)	98.5 (92.1–99.9)
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867379/	Krishnanthasivam et al	2015	Southeast Asian J Trop Med Public Health . 2015 Jul;46(4):602-10	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA IgM IgG	143	Plasma	Geral	x	47	1	74	21	97.92 (88.89–99.65)	22.11 (14.24–31.79)	38.84 (30.12–48.13)	95.45 (77.08–99.24)

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29021087/	Vickers et al	2017	Diagn Microbiol Infect Dis. 2017 Dec;89(4):271-275.	OneStep Dengue Fever IgG/IgM RapiCard InstaTest	ELISA IgG	339	Soro	Estudo feito durante um surto de Dengue tipo 1	x	114	4	143	78	96.6 (91.6 - 99.1)	35.3 (29.0-42.0)	44.4 (38.2-50.7)	95.1 (88.0-98.7)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4502463/	Vickers et al	2015	J Biomed Sci. 2015; 22(1): 55.	SD BIOLINE Dengue Duo	ELISA NS1/IgM/IgG	339	Soro	Estudo feito durante um surto de Dengue tipo 1	x	100	0	156	83	100 (96.3 -100)	34.7 (29.0-41.0)	39.1 (33.3-45.2)	100 (95.6-100)

ACURÁCIA DO NS1 + IgM

Link	Autor	Ano	Dados da produção	Teste Rápido Avaliado	Comparador	População	Tipo de Amostra	Tipo de Dengue	Controles	TP	FP	FN	TN	VPP	VPN	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6415848/	Jang et al	2019	PLOS One. 2019; 14(3)	CareUS	qRT-PCR, ELISA IgM/IgG	172	Soro	Geral	x	105	0	4	63	100.0	94.1	96.3	100.0
				SD Bioline Dengue Duo						88	0	21	63	100.0	75.0	80.7	100.0
				Humasis						89	1	20	63	98.9	75.1	81.6	98.4
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402663/	Kikuti et al	2019	PLOS One. 2019; 14(3)	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA NS1/IgM	500	Soro	Geral	146	115	6	131	102	95.1	43.8	46.8 (40.4–53.2)	94.4 (88.3–97.9)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7055168/	Kulkarni et al	2020	Indian J Med Res. 2020 Jan; 151(1): 71–78.	Dengue day 1	ELISA NS1/IgM	375	Soro	Geral	x	151	86	86	224	63.7	72.2	63.7	72.2
				SD Bioline Dengue Duo						143	94	94	232	60.3	71.1	60.3	71.1

Diagnostic accuracy and utility of three dengue diagnostic tests for the diagnosis of acute dengue infection in Malaysia BMC Infectious Diseases Full Text (biomedcentral.com)	Chong et al	2020	BMC Infectious Diseases volume 20, Article number: 210 (2020)	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA NS1 IgM/IgG	494	Sangue/plasma	Geral	x	172	9	55	253	95.0 (90.8 – 97.7)	82.1 (77.4 – 86.3)	75.8 (69.7–81.2)	96.6 (93.6–98.4)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6660329/	Lee, et al.	2019	Ann Lab Med. 2019 Nov; 39(6): 566–571.	Asan Easy Test	PCR, ELISA NS1/IgM/IgG	138	soro		44	30	1	38	69	96.8 (80.8 – 99.5)	64.5 (59.5 – 69.2)	44.1 (32.1–56.7)	98.6 (92.3–99.9)
				SD Bioline Dengue Duo						35	1	33	69	97.2 (83.1 – 99.6)	67.6 (62.0 – 72.8)	51.5 (39.0–63.8)	98.6 (92.3–99.9)
				Ichroma Dengue (Boditech Med)						60	5	8	65	92.3 (83.7 – 96.6)	89.0 (80.9 – 93.9)	88.2 (78.1–94.8)	92.9 (84.1–97.6)

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4502463/	Vickers, et al.	2015	J Biomed Sci. 2015; 22(1): 55.	SD BIOLINE Dengue Duo	ELISA NS1/IgM/IgG	339	Soro	Estudo feito durante um surto de Dengue tipo 1	x	117	0	4	157	100.0 (97.9 - 100.0)	97.5	96.7	100.0 (86.3-100.0)
---	-----------------	------	--------------------------------	------------------------------	--------------------------	-----	------	--	---	-----	---	---	-----	----------------------	------	------	--------------------

ACURÁCIA DO NS1 + IgM + IgG

Link	Autor	Ano	Dados da produção	Teste Rápido Avaliado	Comparador	População	Tipo de Amostra	Tipo de Dengue	Controles	TP	FP	FN	TN	VPP	VPN	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Diagnostic accuracy and utility of three dengue diagnostic tests for the diagnosis of acute dengue infection in Malaysia BMC Infectious Diseases Full Text	Chong et al	2020	BMC Infectious Diseases volume 20, Article number: 210 (2020)	SD Bioline Dengue Duo	RT-PCR, ELISA NS1 IgM/IgG	494	Sangue/plasma	Geral	x	187	33	40	229	85.0 (79.6 – 89.4)	85.1 (80.3 – 89.2)	82.4 (76.8–87.1)	87.4 (82.8–91.2)

(biomedcentral.com)																	
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6660329/	Lee et al	2019	Ann Lab Med. 2019 Nov; 39(6): 566–571.	Asan Easy Test	PCR, ELISA NS1/IgM/IgG	138	soro	Geral	44	58	1	17	62	98.3 (89.2 – 99.8)	78.5 (70.6 – 84.7)	77.3 (66.3–86.2)	98.4 (91.5–99.9)
				SD Bioline Dengue Duo						62	0	13	63	100.0 (93.9 – 100.0)	82.9 (74.7 – 88.8)	82.7 (72.2–90.4)	100.0 (94.3–100.0)
				Ichroma Dengue (Boditech Med)						74	6	1	57	92.5 (85.2 – 96.4)	98.3 (89.0 – 99.8)	98.7 (92.8–99.9)	90.5 (80.4–96.4)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365197/	Pal et al	2015	J Clin Microbiol. 2015 Apr; 53(4): 1092–1102.	SD Bioline Dengue Duo (4/8 dias)	Isolamento viral, ELISA IgM/IgG	1.156	Soro, plasma e sangue total	Geral	x	159	24	11	93	86.9	89.4	93.5 (88.7–96.7)	79.5 (71.0–86.4)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4502463/	Vickers et al	2015	J Biomed Sci. 2015; 22(1): 55.	SD BIOLINE Dengue Duo	ELISA NS1/IgM/IgG	339	Soro	Estudo feito durante um surto de Dengue tipo 1	x	179	0	2	29	100 (97.9 -100)	93.6 (79.3 - 98.2)	98.9 (96.0-99.7)	100 (88.3-100)

APÊNDICE C – FICHA DETALHADA DA AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS CONFORME O QUADAS-2

Artigo avaliado		Avaliação de risco de viés conforme o QUADAS-2 (Baixo risco, Alto risco, e Incerto)							
		Risco de Viés				Aplicabilidade			Fluxo e Tempo - Pergunta 1: Houve um intervalo apropriado entre o teste de índice eo padrão de referência? Pergunta 2: Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência? Pergunta 3: Todos os pacientes foram incluídos na análise?
Autor, ano	Delineamento do Estudo	Seleção de Pacientes (Pergunta 1: Foi uma amostra consecutiva ou aleatória de pacientes inscritos? Pergunta 2: Foi evitado um projeto caso-controle? Pergunta 3: O estudo evitou exclusões inadequadas?)	Modelo Aplicado (Teste Diagnóstico) Pode haver preocupação quanto à aplicabilidade se os pacientes incluídos no estudo diferirem, em comparação com aqueles visados pela pergunta de revisão, em termos de gravidade da condição alvo, características demográficas, presença de diagnóstico diferencial ou co-morbidade e protocolos de teste.	Teste Referência (Padrão Ouro)	Seguimento / tempo de aplicação do teste	Seleção de Pacientes (Pergunta 1: Foi uma amostra consecutiva ou aleatória de pacientes inscritos? Pergunta 2: Foi evitado um projeto caso-controle? Pergunta 3: O estudo evitou exclusões inadequadas?)	Modelo Aplicado (Teste Diagnóstico) Pergunta 1: O threshold - limiar foi determinado? Pergunta 2: Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão de referência? Este item é semelhante ao "cegueira" em estudos de intervenção. A interpretação dos resultados do teste índice pode ser influenciada pelo conhecimento do padrão de referência. O potencial de viés está relacionado com a subjetividade da interpretação do teste de índice e a ordem dos testes. Se o teste de índice é sempre conduzido e interpretado antes do padrão de referência, este item pode ser classificado como "sim".	Teste Referência (Padrão Ouro) Pergunta 1: O padrão de referência é capaz de classificar corretamente a condição alvo? Pergunta 2: Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste de índice (teste de diagnóstico)?	
Mata et al., 2017	Estudo transversal, prospectivo	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco
Blessman n et al., 2020	Estudo transversal retrospectivo	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Incerto	Incerto	Baixo Risco
Kikuti et al., 2019	Caso controle	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Jusoh & Shueb, 2017	Caso controle	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Alto risco	Incerto	Incerto	Baixo risco
Vickers et al., 2015	Estudo transversal retrospectivo	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Shukla et al., 2017	Estudo transversal prospectivo	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco
Pal et al., 2015	Estudo Prospectivo Multicêntrica	Incerto	Baixo Risco	Baixo Risco	Incerto	Incerto	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco