

INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Cuidados na Execução dos Testes Rápidos

MÓDULO

1

Compreendendo os Testes Rápidos

TELELAB 
diagnóstico e monitoramento

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das
Infecções Sexualmente Transmissíveis,
do HIV/Aids e das Hepatites Virais
Universidade Federal de Santa Catarina

Lucy Maria Bez Birolo Parucker (Coordenadora do Projeto)
Helena Cristina Ferreira Franz
Ana Fátia Nacif P. Coelho Pires
Daniela Cristina Soares
José BULLOSA ALONSO NETO
Mariana Villares Martins
Miriam Franchini
Nazle Mendonça Collaço Vêras
Pâmela Cristina Gaspar
Regina Aparecida Comparini
Roberta Barbosa Lopes Francisco
Rosana Elisa Gonçalves Pinho

INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS - Cuidados na Execução dos Testes Rápidos

MÓDULO 1- Compreendendo os Testes Rápidos.

Obra baseada em:

Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV
<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>

Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais
<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57798>

Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis
<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária da Universidade da
Universidade Federal de Santa Catarina

I43

Infecções sexualmente transmissíveis: cuidados na execução dos testes rápidos: módulo I: compreendendo os testes rápidos [recurso eletrônico] / Lucy Maria Bez Birolo Parucker (coordenadora do projeto); [autores]Helena Cristina Ferreira Franz.... [et al.]. - Florianópolis : ACL/UFSC, 2017. 24 p. : il., gráf., tab.

Inclui bibliografia.
ISBN: 978-85-45535-02-7

1. Doenças sexualmente transmissíveis - Testes - Análise 2. Diagnóstico de laboratório. I. Parucker, Lucy Maria Bez Birolo. II. Franz, Helena Cristina Ferreira I. Título

CDU: 616.97

EXPEDIENTE

©2017 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de texto e imagens desta obra é de responsabilidade da área técnica. A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada na íntegra na Biblioteca Virtual em

Saúde do Ministério da Saúde:
<http://www.saude.gov.br/bvs>

ISBN: 978-85-45535-02-7

Ministério da Saúde

Ricardo Barros

Secretaria de Vigilância em Saúde

Adeilson Loureiro Cavalcante

Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais

Adele Benzaken

Equipe do Projeto TELELAB / UFSC

Lucy Maria Bez Birolo Parucker - Coordenadora

Lúcio José Botelho

Helena Cristina Franz

Marcos José Machado

Breno de Almeida Biagiotti

Gregory Rocha Falavigna

Geanderson Locks N. de Oliveira

Vanoir Guarezi Zacaron

Cíntia Cardoso

Iur Gomez

Autoria

Ana Flávia Nacif P. Coelho Pires

Daniela Cristina Soares

Helena Cristina Franz

José Boullosa Alonso Neto

Lucy Maria Bez Birolo Parucker

Mariana Villares Martins

Miriam Franchini

Nazle Mendonça Collaço Vêras

Pâmela Cristina Gaspar

Regina Aparecida Comparini

Roberta Barbosa Lopes Francisco

Rosana Elisa Gonçalves Pinho

Projeto Gráfico

Breno de Almeida Biagiotti

Cíntia Cardoso

Diagramação

Breno de Almeida Biagiotti

Cíntia Cardoso

Ilustração

Cíntia Cardoso

Revisores

Ana Monica de Mello

Alicia Krüger

Gilvane Casimiro

Helena Cristina Franz

Liliana Pittaluga

Lucy Maria Bez Birolo Parucker

Marcia T. Fernandes Santos

Maria Tereza Magalhães Morais

Agradecimentos

Centro de Ciências da Saúde CCS/ UFSC

Dra. Adele Benzaken e Aldemar Matias pela
autorização da utilização das imagens do
documentário Parente.

Julho de 2017

MÓDULO I

Compreendendo os
Testes Rápidos

SUMÁRIO

UNIDADE 01

Introdução **7**
Ementa **8**
Objetivo do curso **8**

UNIDADE 02

Infecções Sexualmente
Transmissíveis - IST **8**
Quadros com as características
das principais IST **9**
Testes Rápidos **12**

UNIDADE 03

Revisando conceitos **17**
Sensibilidade e Especificidade **19**
Fluxogramas para diagnóstico **22**

Referências **24**

<p>UNIDADE 1 Conhecendo o curso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Introdução • Ementa • Objetivo do módulo
<p>UNIDADE 2 Infecções Sexualmente Transmissíveis - IST</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O que são IST? • Características das principais IST
<p>UNIDADE 3 Testes Rápidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Revisando conceitos • Sensibilidade X Especificidade • Fluxogramas para diagnóstico

Unidade 1 - Introdução

A Organização Mundial de Saúde - OMS estima que todos os anos são registrados 357 milhões de novos casos de Infecções Sexualmente Transmissíveis que têm cura e atingem pessoas entre 15 e 49 anos de idade. Dentre elas, a infecção por *C. trachomatis* (131 milhões), por *N. Gonorrhoeae* (78 milhões), sífilis (6 milhões) ou infecção por *Trichomonas vaginalis* (142 milhões). A prevalência é também elevada nos casos de infecções virais como pelo *Herpes simplex* tipo 2 (417 milhões) ou pelo vírus do papiloma humano em mulheres (291 milhões). Alta prevalência também é observada em outras infecções que não são transmitidas exclusivamente pela via sexual, como é o caso de HIV/AIDS e hepatites virais (OMS - Estratégia mundial do setor da saúde contra as Infecções de transmissão sexual - 2016-2021, 2017).

No Brasil, dentre as estratégias do Ministério da Saúde para atingir as metas planejadas no controle de IST, destaca-se o fornecimento gratuito de testes rápidos (TR) a todos os estados e municípios brasileiros. Os TR são utilizados como testes iniciais no diagnóstico de HIV, hepatite B, hepatite C e Sífilis.

Figura 1: Distribuição dos TR em todo território nacional



Ementa

Aprimorar a execução e a interpretação dos testes rápidos como testes iniciais para o diagnóstico da infecção pelo HIV, da Hepatite B, da Hepatite C e da Sífilis.

Objetivo do curso

Capacitar os profissionais de saúde na execução, na leitura e a na interpretação dos testes rápidos utilizados para investigar a sífilis, a infecção pelo HIV, a Hepatite B e a Hepatite C.

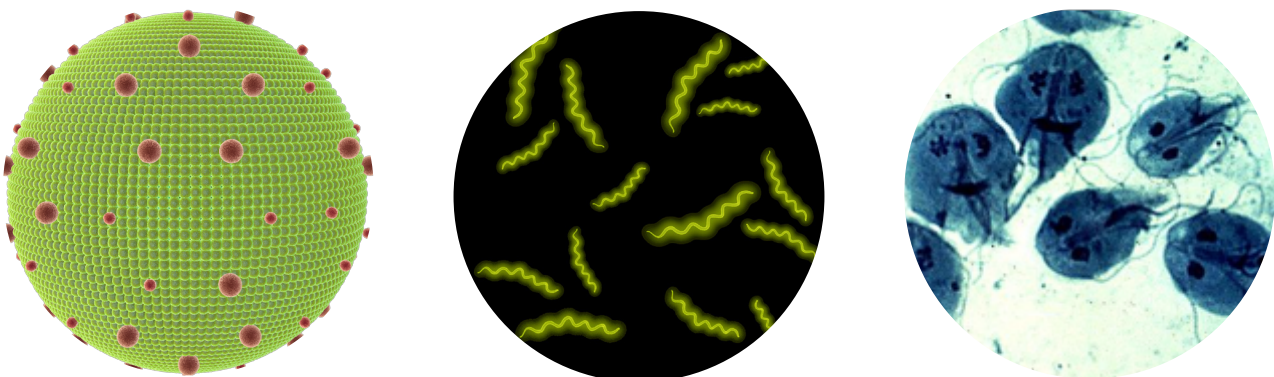
Unidade 2 - Infecções Sexualmente Transmissíveis - IST

Infecções sexualmente transmissíveis são aquelas transmitidas de uma pessoa para outra, principalmente, por contato sexual, em relações desprotegidas com parcerias infectadas e, eventualmente, por via sanguínea. A transmissão ainda pode acontecer da mãe para o filho durante a gestação, o parto ou a amamentação.

Já foram conhecidas como doenças venéreas e, mais recentemente, eram denominadas doenças sexualmente transmissíveis (DST). A denominação foi modificada, porque em algumas situações a doença não se manifesta imediatamente após a transmissão, como é o caso, por exemplo, da infecção pelo HIV.

Essas infecções podem ser causadas por vírus, bactérias e protozoários (Figura 2). Clinicamente podem apresentar-se de forma assintomática, com sintomatologia inespecífica, com sintomatologia discreta, ou ainda, com lesões e sintomas característicos tais como úlceras, corrimentos, bolhas ou verrugas. Em alguns casos podem passar despercebidas pela pessoa infectada. Quando não forem diagnosticadas e tratadas, podem progredir para estados crônicos associados a grande morbidade. O caráter silencioso dessas infecções dificulta o diagnóstico, gerando um quadro em que os indivíduos são direcionados ao tratamento apenas quando já apresentam estágios avançados das doenças, reduzindo sua chance de recuperação e aumentando a morbimortalidade associada a esses agravos <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-sao-ist/sintomas-das-ist>

Figura 2: Representação gráfica de vírus, bactérias e protozoários



Além das infecções conceituadas como IST, existem outras infecções que eventualmente podem ser transmitidas durante a atividade sexual, entretanto, essa não é a sua principal forma de transmissão, portanto, não são conceituadas como IST. Esse é o caso, por exemplo, de:

- Hepatite C - vírus cuja principal forma é a transmissão parenteral;
- *Candida spp.* – fungo considerado endógeno;
- *Gardnerella vaginalis* – bactéria considerada endógena;
- *Entamoeba histolytica* – protozoário intestinal de transmissão oral fecal.

Leia a seguir as características das principais IST e de algumas doenças que podem ocorrer por transmissão sexual.

Quadro 1: Características de infecções transmitidas por contato sexual desprotegido e causadas por bactérias.

Doença	Agente	Sintomas	Diagnóstico laboratorial	Complicações associadas
Cancro mole ou cancroide	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Úlceras genitais, possivelmente com adenopatia associada.	• Microbiológico.	Expansão dos cancros para outros tecidos e órgãos.
Gonorreia	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ardência ao urinar. • Cervicite. • Corrimento uretral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Microbiológico. • Testes moleculares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilidade: decorrente de epididimite em homens e de doença inflamatória pélvica em mulheres. • Inflamação das articulações.
Linfogranuloma venéreo e corrimento cervical e uretral	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Corrimento uretral e cervical. • Feridas nos órgãos genitais. Muitas vezes, não são percebidas e desaparecem sem tratamento. • Uma a seis semanas após a ferida inicial aparece linfadenopatia (íngua na virilha) que, se não for tratada, rompe-se, com a saída de pus. Inchaço e dor local. 	<ul style="list-style-type: none"> • Citológico. • Testes moleculares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Doença inflamatória pélvica. • Inflamações nas vias reprodutivas. • Infertilidade. • Cervicite.

Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sífilis primária: Úlcera indolor no local onde penetra o micro-organismo, que se cura espontaneamente. Geralmente na genitália (cancro duro). • Sífilis secundária: lesões ricas em treponema na pele e nas mucosas, inclusive nas palmas das mãos e planta dos pés. • Sífilis latente: etapa da doença entre a sífilis secundária e a sífilis terciária na qual não se observam sinais e sintomas clínicos. • Sífilis terciária: atinge órgãos internos, sistema nervoso central e cardiovascular. 	<ul style="list-style-type: none"> • Microbiológico. • Imunológico (soro e plasma). • Microbiológico (lesões); • Imunológico (soro e plasma). • Imunológico (líquor) 	Comprometimento neurológico, cardiovascular e ósseos, decorrentes da evolução da doença (sífilis secundária ou terciária).
Sífilis Congênita	<i>T. pallidum</i> transmitido da mãe para o filho durante a gestação	<ul style="list-style-type: none"> • Sífilis congênita precoce: geralmente assintomático, ou com sinais e sintomas como lesões na pele, secreção nasal e deformações ósseas. • Sífilis congênita tardia: alterações ósseas como tibia em "Lâmina de sabre", "nariz em sela" e deformação nos dentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Clínico. • Clínico e imunológico. 	Aborto, natimorto, parto prematuro, morte neonatal.

Quadro 2: Características das infecções sexualmente transmissíveis causadas por vírus.

Doença	Agente Infecioso	Transmissão	Sintomas	Diagnóstico laboratorial	Complicações associadas
AIDS	Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	Contato sexual desprotegido, contato com sangue contaminado, transmissão vertical.	<ul style="list-style-type: none"> • Fase aguda- Síndrome Retroviral Aguda, caracterizada por manifestações clínicas inespecíficas que incluem febre, adenopatia, faringite, exantema, mialgia e cefaleia. • Latência Clínica - sem alterações no exame físico, porém, algumas pessoas podem apresentar linfadenopatia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Imunológico. • Testes moleculares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias. As infecções oportunistas mais frequentes são a pneumocistose, a neurotoxoplasmose, a tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, a meningite criptocócica e a retinite por citomegalovírus • Cardiopatia. • Neuropatia. • Dislipidemia.
Condiloma	Papilomavírus humano (HPV)	Contato sexual desprotegido.	Verrugas genitais e anorretais planas.	<ul style="list-style-type: none"> • Imunológico. • Citológico. • Testes moleculares. 	Câncer cervical.

Hepatite B	Vírus da hepatite B (HBV)	Contato sexual desprotegido, contato com sangue e outros fluidos corporais contaminados, transmissão vertical.	<ul style="list-style-type: none"> • Fadiga. • Náuseas. • Icterícia. • Comprometimento hepático. 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores bioquímicos. • Imunológico. • Testes moleculares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cronificação (10%) • Doença hepática crônica. • Cirrose hepática. • Câncer hepático.
Herpes genital	Vírus do Herpes simplex Tipo 2 (HSV-2)	Contato sexual desprotegido e transmissão vertical.	Vesículas (bolhas). Ulcerações na pele e mucosas genitais.	<ul style="list-style-type: none"> • Imunológico, • Citológico. • Testes moleculares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aborto espontâneo. • Parto prematuro. • Complicações neurológicas.


Quadro 3: Características de infecções transmitidas por contato sexual desprotegido e causadas por protozoário.

Doença	Agente	Sintomas	Diagnóstico laboratorial	Complicações associadas
Tricomoníase	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Frequentemente é assintomática, principalmente nos homens. Quando presentes, na mulher os sintomas são corrimento vaginal, coceira e desconforto no ato de urinar e, nos homens a principal queixa é a uretrite com corrimento purulento e dor ao urinar.	<ul style="list-style-type: none"> • Microbiológico. • Citológico. • Parasitológico 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginite. • Cervicite. • Problemas relacionados à fertilidade. • Prematuridade e morte perinatal. • Baixo peso ao nascer. • Endometrite pós-parto.

Quadro 4: Características das infecções que também podem ser transmitidas por contato sexual desprotegido.

Doença	Agente Infecioso	Principais modos de transmissão	Sintomas	Diagnóstico laboratorial	Complicações associadas
Vaginose bacteriana	<i>Gardnerella vaginalis</i> (principal agente)	Transmissão endógena.	Corrimento vaginal branco acinzentado, fluido e às vezes espumoso, com odor fétido, mais acentuado após a relação sexual, sem o uso do preservativo e durante o período menstrual.	<ul style="list-style-type: none"> • Microbiológico • Citológico. • Testes bioquímicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Contaminação em cirurgias e outros procedimentos ginecológicos invasivos. • Endometrite pós-cesária. • Doença inflamatória pélvica (DIP). • Na gestação corioaminionite e prematuridade.

Hepatite C	Vírus da hepatite C (HCV)	<ul style="list-style-type: none"> • Contato com sangue contaminado; • Compartilhamento de seringas entre usuários de drogas injetáveis; • Transfusões sanguíneas anteriores a 1993. • Transmissão vertical (raramente). 	<ul style="list-style-type: none"> • Fase aguda: Na maioria das vezes é assintomática, porém podem estar presentes sintomas como fadiga, náuseas, icterícia e comprometimento hepático. • Fase crônica: Na maioria das vezes é assintomática. 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores bioquímicos. • Imunológicos. • Testes moleculares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cronificação (75%). • Doença hepática crônica. • Cirrose hepática. • Câncer hepático.
Candidíase*	<i>Candida albicans</i> (na maioria dos casos). <i>Raramente:</i> <i>C. glabrata,</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis.</i>	<p><i>Candida albicans</i> é um fungo oportunista que pode colonizar a pele e mucosas, de forma assintomática. Certas condições favorecem sua multiplicação, causando sintomas.</p> <p>Pode ser transmitido por contato sexual desprotegido.</p>	<p>Vaginite, corrimento vaginal esbranquiçado. Irritação e coceira intensa nos genitais, vermelhidão e ulcerações no pênis e na vagina.</p> <p>Pode também acometer o trato oral com sintomas semelhantes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Microbiológico. • Citológico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções recorrentes. • Candidíase disseminada.
Amebíase	<i>Entamoeba histolytica</i>	Protozoário intestinal transmitido por via fecal-oral e que pode ser transmitido por contato sexual.	Disenteria grave.	<ul style="list-style-type: none"> • Parasitológico. • Imunológico. 	Amebíase hepática.



Aprofunde seus conhecimentos no [Portal TELELAB](#) ou acesse os cursos abaixo:

- Diagnóstico de Sífilis
- *Neisseria gonorrhoeae*
- Diagnóstico de Hepatites Virais
- Diagnóstico de HIV

Testes Rápidos

Ao final da década de 1980, chegaram ao mercado, os testes rápidos. Com o avanço das tecnologias de desenvolvimento e produção, esses testes revelaram-se eficientes na investigação de doenças infectocontagiosas.

Os testes rápidos são apresentados na forma de conjunto diagnóstico (Figura 3), também conhecidos como “kit”, os quais contêm lancetas para punção digital ou swabs para coleta do fluido oral, materiais para coleta das amostras, dispositivos plásticos para a realização dos testes reagentes necessários para a sua execução e a bula do fabricante. Os TR são de fácil execução e não necessitam de estrutura laboratorial, podendo ser executados em qualquer Unidade de Saúde ou em ambientes externos, facilitando o acesso do cidadão ao diagnóstico, mesmo em locais remotos. Na maioria das vezes, a execução, leitura e interpretação do resultado do TR é feita em até 30 minutos.

Figura 3: alguns testes rápidos disponíveis no mercado

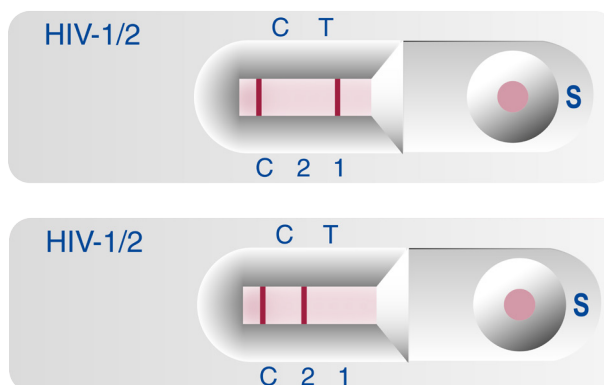


Neste manual trataremos apenas dos TR utilizados como testes iniciais para o diagnóstico de HIV, sífilis, hepatites B e C, por meio de imunodiagnóstico - metodologia que detecta antígenos e/ou anticorpos específicos.

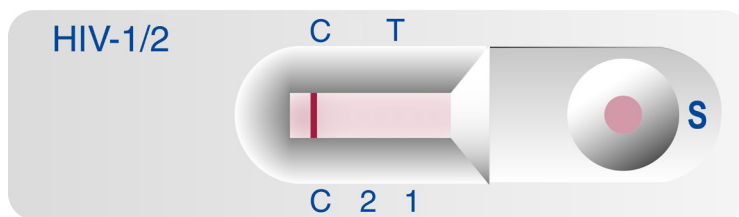
Mesmo sendo dispositivos de uso simplificado, a execução do TR deve seguir rigorosamente as normas estabelecidas para que os resultados sejam confiáveis. Portanto, com um profissional bem treinado, é possível eliminar os erros na execução dos TR, assegurando a qualidade dos seus resultados.

Em relação aos resultados, os TR atualmente utilizados como testes iniciais para o diagnóstico de IST podem apresentar resultados reagentes quando a pessoa tem uma infecção e não-reagente quando a pessoa não tem uma infecção.

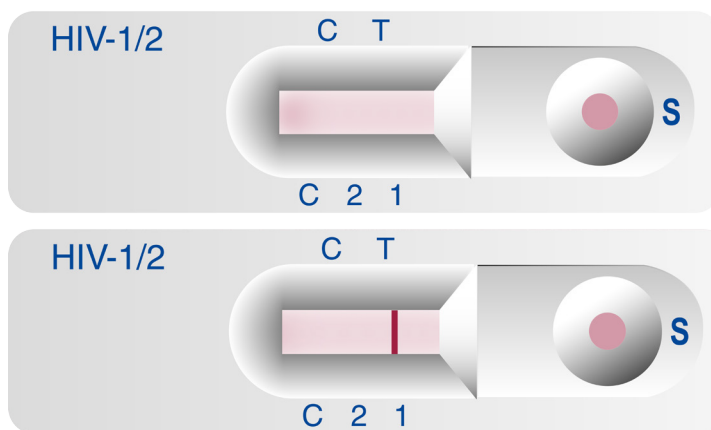
Reagente - Quando aparecem linhas coloridas, na área de teste (T) e na área de controle (C).



Não reagente - Quando aparece uma linha colorida somente na área de controle (C).
A área de teste (T) permanece incolor, indicando ausência do anticorpo pesquisado.



Inválido - Quando não aparece linha colorida na área de controle, independentemente de ter aparecido ou não linha colorida na área de teste.



Quando utilizados adequadamente, os testes rápidos são excelentes ferramentas e permitem a ampliação do diagnóstico das infecções sexualmente transmissíveis.

Os TR podem apresentar, eventualmente, resultados inconsistentes (Quadro 5):

- falso-não-reagente, quando a pessoa tem uma infecção e o resultado é não reagente.
- falso-reagente, quando a pessoa não tem uma infecção e o resultado é reagente.

Quadro 5: apresentação dos resultados verdadeiros e falsos do TR em relação à presença da doença ou condição

	Portador de uma doença ou condição	Não portador de uma doença ou condição
Teste reagente	Verdadeiro reagente	Falso reagente
Teste não reagente	Falso não reagente	Verdadeiro não reagente

Resultados falsos podem acontecer em diversas circunstâncias como erro de execução do teste, condições de armazenamento e características do Kit, particularidades da pessoa testada como, presença de outras infecções e imunizações recentes. A reação inespecífica de anticorpos com diferentes antígenos é bem documentada, porém, para algumas situações, ainda não existe explicação científica definitiva. (KLARKOWSKI et al, 2014).

É preciso ressaltar, entretanto, que resultados falsos devem ocorrer apenas em situações excepcionais, naquelas circunstâncias que não estão sob o controle do operador. Desse modo, se todas as recomendações forem rigorosamente cumpridas, poderão gerar resultados falsos, apenas as situações descritas na bula e já consideradas nos cálculos da sensibilidade e da especificidade garantidas pelo fabricante. Portanto, os resultados falso-reagentes e os falso-não-reagentes deverão refletir a sensibilidade e a especificidade estabelecida na portaria do Ministério da Saúde para a aquisição dos TR utilizados como testes iniciais para o diagnóstico de HIV, sífilis e hepatites B e C, no Brasil.

Segundo Klarkowski (2014), resultados falso-reagentes estão comumente associados a determinados fatores dentre eles, alguns estão fora do controle do operador e outros podem estar relacionadas a erros humanos e/ou problemas no controle de qualidade dos testes (Quadro 6).

Quadro 6: Fatores comumente associados a resultados inconsistentes em testes rápidos

Fora do controle do operador	
Fatores ambientais	Populações em certas localidades, principalmente aquelas sujeitas a condições de pobreza extrema ou desnutrição, estão mais vulneráveis a estados de ativação do sistema imune, o que pode levar a resultados falsos em testes sorológicos.
Infecções por outros agentes	Existe forte correlação de resultados falsos em testes anti-HIV e algumas infecções por bactérias, protozoários e helmintos.
Vacinação	Algumas vacinas podem gerar resultados falso-positivos em alguns testes. Por exemplo, a vacina para hepatite B é capaz de levar à reatividade no teste para detecção do HBsAg por um período de aproximadamente duas semanas após a aplicação.

Gravidez	É comum relacionar gravidez a resultados falsos reagentes em testes diagnósticos. No entanto, não existem evidências suficientes para apontar as causas dessa relação. Estudos recentes sugerem que a taxa relativamente alta de resultados falsos reagentes em grávidas pode ter a ver com a testagem universal de grávidas e a baixa prevalência de infecções, normalmente associada a esta população.
----------	--

Responsabilidade do operador

Problemas na execução do teste	Não observância das instruções na bula, execução inadequada do teste e problemas na interpretação de resultados são alguns dos motivos de resultados falsos em testes rápidos.
Contaminação	Resultados falsos reagentes podem ser causados por contaminação entre amostras sendo testadas, quando não são observados os critérios de boas práticas durante a testagem.
Identificação incorreta ou não identificação do dispositivo de teste	Na execução simultânea de TR em pessoas diferentes, a não identificação do dispositivo antes da realização do teste ou identificação incorreta dos dispositivos, pode levar a troca de resultados.
Troca de amostras	Troca de amostras devido à falta de atenção durante a execução simultânea de TR em 2 ou mais pessoas.
Falta de atenção na transcrição dos resultados de diferentes TR	Na execução simultânea de mais de um teste em um mesmo pessoa, a leitura do resultado de um teste pode ser transcrita como resultado de outro teste. Exemplo: ler o resultado do teste de HIV e o transcrever como resultado do teste de sífilis.

Deve-se, também, atentar para as limitações de uso dos testes rápidos, indicadas nos manuais do MS e na bula do fabricante, que determinarão as situações em que os testes podem ou não ser usados. É preciso sempre ler com cuidado a bula do produto, a fim de conhecer essas limitações.

Unidade 3 - Revisando conceitos

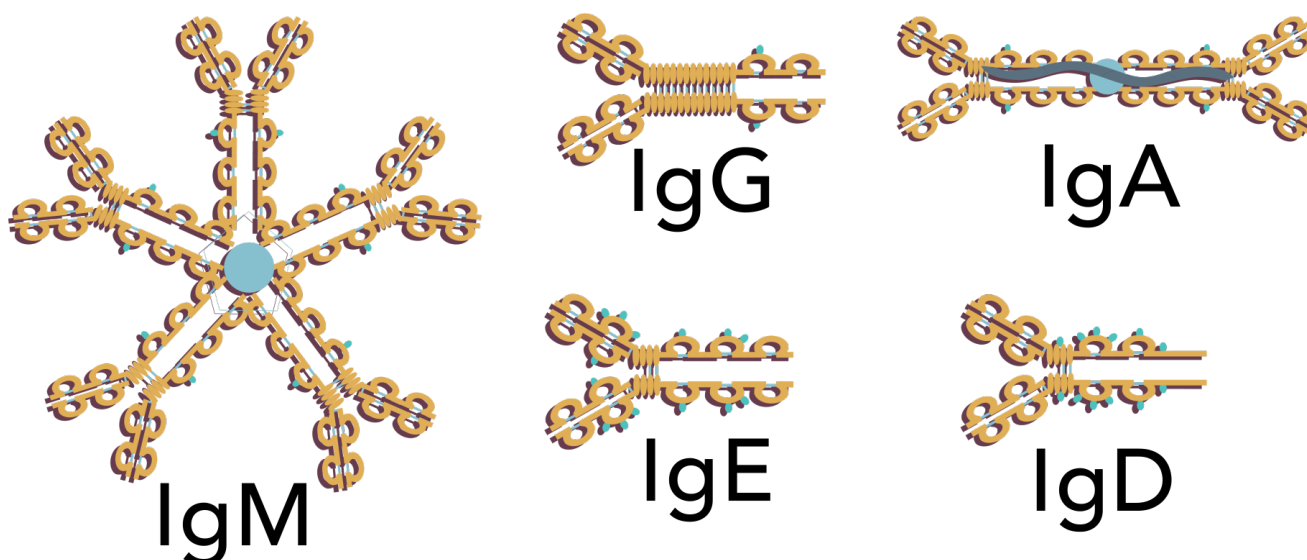
A resposta imunológica é um processo complexo, mediado por diferentes células do sistema imune ou sistema de defesa e baseia-se na capacidade do organismo reconhecer substâncias estranhas e reagir especificamente contra elas. Essas substâncias são os antígenos (Ag) e podem ser moléculas complexas presentes em bactérias, vírus, fungos protozoários e até em alguns alimentos. Quando o sistema imunológico reconhece a presença de um antígeno, produz como defesa um anticorpo (Ac) específico para reconhecer e neutralizar esse antígeno.

Anticorpos são a resposta do sistema de defesa para reconhecer e neutralizar um antígeno.

Antígeno é uma substância capaz de desencadear uma resposta imunológica do sistema de defesa.

Os anticorpos são proteínas do tipo imunoglobulina, por isso são representados por "Ig" e, de acordo com suas estruturas (Figura 4), classificam-se como IgM, IgG, IgA, IgE e IgD.

Figura 4: representação gráfica das imunoglobulinas

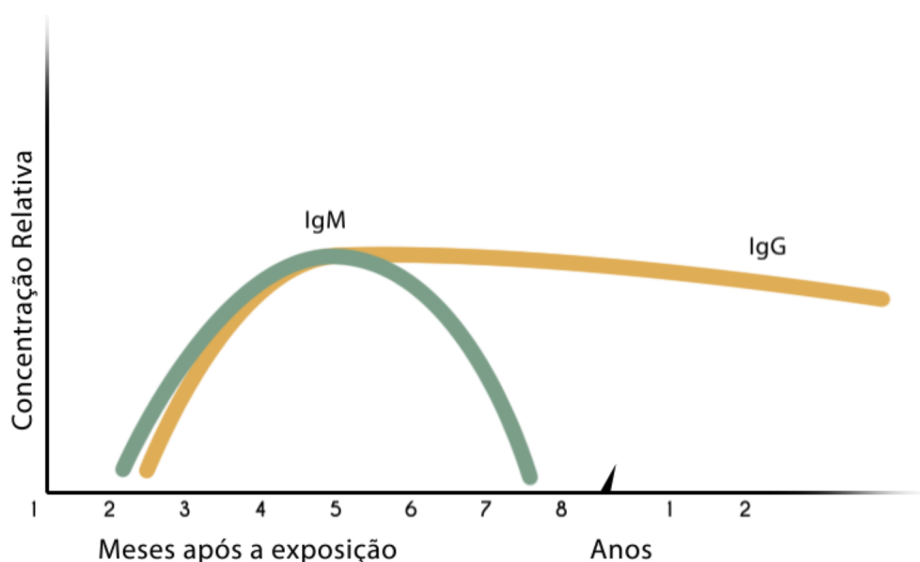


As classes de imunoglobulinas são produzidas em tempos diferentes durante uma infecção, surgindo na circulação na medida em que a infecção progride no organismo. Os testes rápidos, distribuídos pelo Ministério da Saúde, são capazes de detectar os anticorpos IgM, IgG e IgA, por isso, neste curso Telelab focaremos nessas classes de anticorpos.

A IgM é a principal imunoglobulina da resposta primária aos antígenos, isto é, produzido quando o organismo detecta pela primeira vez aquele antígeno. É a primeira classe de anticorpo que surge e caracteriza a fase aguda de uma infecção.

Os anticorpos IgG aparecem em maior quantidade e podem permanecer circulando indefinidamente. É o anticorpo mais importante da resposta imune secundária e possui memória específica e duradoura contra determinado antígeno. É o único anticorpo que, na gestante, é capaz de atravessar a placenta, conferindo imunidade passiva ao feto.

Figura 5: Gráfico dos marcadores IgM e IgG



A IgA é principal imunoglobulina encontrada em secreções como saliva, lágrima, leite materno e mucos. É transmitida da mãe para o filho, através da amamentação.

As técnicas de imunodiagnóstico são metodologias que detectam antígenos e/ou anticorpos para o diagnóstico de infecções por vírus e bactérias, entre outros.

Como já mencionado anteriormente, os testes para triagem e diagnóstico estão sujeitos a apresentar resultados inconsistentes. A escolha do teste laboratorial, portanto, deve considerar a qualidade dos seus resultados, além do custo-benefício e da facilidade de execução. O Ministério da Saúde adquire por meio de processos licitatórios anuais, testes rápidos que são utilizados como testes iniciais no diagnóstico das IST. Uma das exigências para a aquisição desses testes, é que apresentem alta sensibilidade e alta especificidade, características que são fundamentais para o seu melhor desempenho.

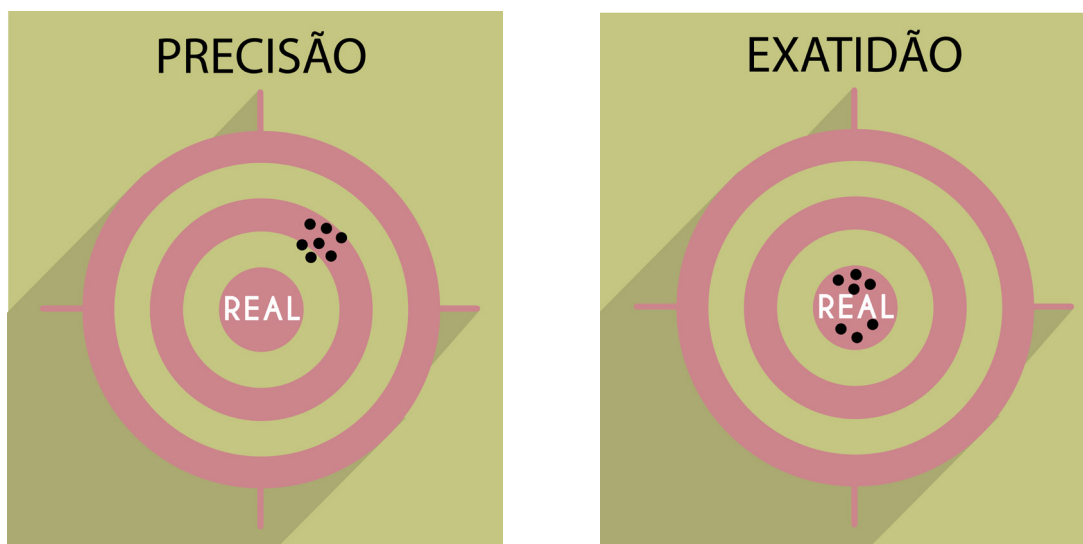
Nesse sentido, iremos rever os conceitos de exatidão, precisão, sensibilidade e especificidade, que são variáveis utilizadas para a avaliação da qualidade de resultados.

Mas exatidão e precisão não são a mesma coisa?

Não. A exatidão indica o quanto o valor que se obteve numa análise está próximo do valor real e a precisão mostra a reprodutibilidade do método.

Um equipamento descalibrado, por exemplo, pode repetir sempre o mesmo erro dando resultados precisos, porém inexatos.

Figura 6: representação gráfica dos conceitos de precisão e exatidão.



Diferença entre sensibilidade e especificidade

Sensibilidade e especificidade diagnósticas referem-se à capacidade do teste em diferenciar um indivíduo com determinada infecção ou condição clínica daqueles que não têm a infecção ou condição clínica.

Sensibilidade de um teste define a proporção de pessoas com a infecção que apresentam resultado reagente. Por exemplo, um teste com 97% de sensibilidade diagnóstica pode não detectar três indivíduos portadores de uma infecção (falsos não-reagentes) em cada 100 pessoas sabidamente infectadas pelo HIV. Os testes com alta sensibilidade são importantes ferramentas para a triagem diagnóstica porque apresentam baixas taxas de resultados falso-não reagente.

A sensibilidade (S) é uma taxa percentual que pode ser calculada utilizando-se a seguinte fórmula:

$$S = \frac{VR}{VR + FNR} \times 100$$

Onde:

S= Sensibilidade
VR= Verdadeiro Reagente
FNR= Falso Não Reagente

Exemplo:

Numa população de 300 pessoas infectadas pelo HIV, um teste apresentou os seguintes resultados:

- não reagentes: 6 pessoas
- reagentes: 294 pessoas

Portanto, temos 6 resultados falsos não reagentes.

$$S = \frac{300}{300 + 6} \times 100 = 98,04\%$$

Portanto, a sensibilidade é 98,04%.

Especificidade (E) diagnóstica de um teste é a proporção de pessoas que não tem a infecção e apresentam resultado não reagente.

Portanto, ao ser usado em um grupo de 100 indivíduos não infectados, um teste que tenha 94% de especificidade poderá apresentar resultado falso reagente em seis deles. Os testes com alta especificidade são importantes ferramentas para a complementação diagnóstica porque apresentam baixas taxas de resultados falso-reagentes. A especificidade também é uma taxa percentual que pode ser calculada utilizando-se a seguinte fórmula:

$$E = \frac{VNR}{VNR + FR} \times 100$$

Onde:

E= Especificidade
VNR= Verdadeiro Não Reagente
FR= Falso Reagente

Exemplo:

Numa população de 200 pessoas não infectadas, um teste apresentou os seguintes resultados:

- não reagentes: 194 pessoas
- reagentes: 6 pessoas.

Nesse caso, temos 6 resultados falsos reagentes.

$$S = \frac{200}{200 + 6} \times 100 = 97,09\%$$

Portanto, a especificidade é 97,09%.

Entretanto, sensibilidade e especificidade não podem ser utilizadas para estimar o quanto o resultado de um teste é confiável em determinada situação, isto é: qual a probabilidade de:

- a pessoa apresentar a doença ou condição clínica quando o resultado do teste é REAGENTE ou,
- ausência da doença ou condição clínica, quando o resultado do teste é NÃO REAGENTE, uma vez que sensibilidade e especificidade são influenciadas por fatores como a incidência ou prevalência de uma infecção em uma determinada região ou população (AKOBENG, 2007).

Resultados reagentes em populações de baixa prevalência têm probabilidade maior de ser falso-reagente do que na população geral, assim como resultados não-reagentes em populações de alta prevalência apresentam probabilidade maior de serem falso-não reagentes na população geral.

A probabilidade do resultado de um teste ser verdadeiro é dada pelo valor preditivo do teste (VP) e pode ser:

- **Valor Preditivo Positivo (VPP):** porcentagem de indivíduos com um resultado reagente e que são portadores de uma doença ou condição.
- **Valor Preditivo Negativo (VPN):** porcentagem de indivíduos com um resultado não reagente e que não são portadores de uma doença ou condição.

Incidência:

Número total de casos novos de uma infecção ou doença existentes na população de um local em determinado período de tempo.

Prevalência:

Número total de casos novos e antigos de uma infecção ou doença existentes na população de um local em determinado período de tempo.

Esses fatores podem variar quando é feita a comparação entre resultados obtidos em situações controladas e os obtidos durante o uso rotineiro nos serviços de saúde.

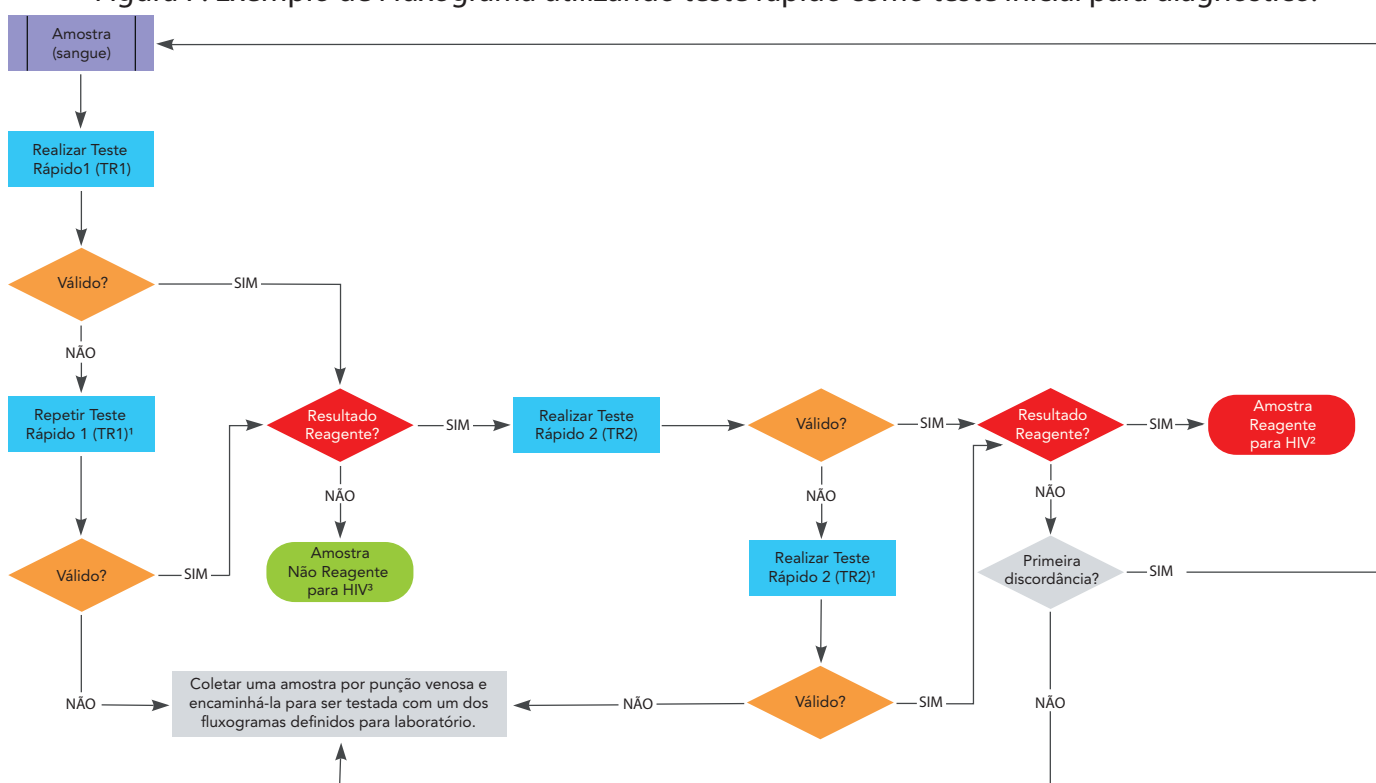
Os testes para triagem e diagnóstico disponíveis no mercado, atualmente, apresentam valores de sensibilidade e especificidade próximos a 100%. Para aumentar o valor preditivo do teste inicial que apresenta resultado reagente, recomenda-se a combinação de dois ou mais testes, realizados numa sequência lógica estabelecida num fluxograma.

Fluxogramas para diagnóstico

Fluxograma é “um método para resolver um problema utilizando um número definido de etapas”. Considerando as diferenças regionais e para permitir o acesso ao diagnóstico das IST em todo o território nacional, o Ministério da Saúde disponibiliza diferentes fluxogramas de diagnóstico. Dessa forma é possível abranger grupos populacionais heterogêneos em relação ao risco para as infecções sexualmente transmissíveis.

O fluxograma de diagnóstico é composto por um conjunto de instruções que permitem definir o diagnóstico de doenças ou infecções. É apresentado graficamente por formas geométricas e linhas interligadas em uma sequência lógica, conforme exemplificado na Figura 7.

Figura 7: Exemplo de Fluxograma utilizando teste rápido como teste inicial para diagnóstico.



Como pode ser observado na Figura 7, se o teste inicial apresentar resultado reagente, o fluxograma inclui o emprego de testes em série, ou sequenciais (fluxograma em série). Assim, o diagnóstico de uma infecção não será definido com base em um único teste reagente e sim, utilizando uma série de testes.

No Brasil, o Ministério da Saúde publica portarias que regulamentam os manuais para diagnóstico e tratamento de doenças ou infecções com diversas opções de fluxograma, nos quais são consideradas as particularidades regionais e as diferenças nos perfis dos usuários.

SAIBA MAIS:

Conheça as portarias e os manuais que contêm os fluxogramas recomendados para o diagnóstico da infecção pelo HIV, das hepatites virais e da sífilis. Clique sobre os manuais para baixar o conteúdo:



The image displays three technical manuals from the Brazilian Ministry of Health. The first manual, on the left, has a red cover and is titled 'MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS E CRIANÇAS'. The middle manual has a yellow-green cover and is titled 'MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES VIRAIS'. The third manual, on the right, has a blue cover and is titled 'MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS'. A white hand icon with a pointing finger is overlaid on the right side of the syphilis manual cover.

Nesse módulo foram apresentados alguns conceitos e situações que estão relacionados ao desempenho dos testes rápidos.

Dentre os conceitos apresentados, a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo, que são variáveis relacionadas aos conjuntos diagnósticos (Kit) e a características populacionais, podem interferir nos resultados, porém, não dependem de quem executa os testes.

Por outro lado, a situação que está rigorosamente sob o controle do operador é a realização do teste. Portanto, o profissional que conhece a importância do seu papel no processo de controle das infecções sexualmente transmissíveis, seguirá as instruções contidas nos manuais do Ministério da Saúde e nas bulas dos fabricantes para evitar erros de execução e resultados inconsistentes.

REFERÊNCIAS

AKOBENG, Anthony K. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. **Acta paediatrica**, v. 96, n. 5, p. 644-647, 2007.

BRASIL. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV** Brasília Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. **Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis**. [s.l.: s.n.].

KLARKOWSKI, D. et al. Causes of false-positive HIV rapid diagnostic test results. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 12, n. 1, p. 49–62, 2014.

RYSGAARD, C. D. et al. Positive hepatitis B surface antigen tests due to recent vaccination: a persistent problem. **BMC clinical pathology**, v. 12, n. 1, p. 15, jan. 2012.

SAÚDE, M. DA. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: [s.n.].

SAÚDE, M. DA. **Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais** Brasília Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/>>

World Health Organization. (2016). **Global health sector strategy on sexually transmitted infections, 2016–2021**. Report. Geneva.