

A decorative graphic on the left side of the page, consisting of several overlapping geometric shapes: a dark blue square, a light green square, a yellow circle, and a green square with diagonal stripes. The shapes are arranged in a cluster, with the striped square at the bottom and the yellow circle in the middle.

Sumário de Recomendações da indicação e da repetição de Antígeno NS1 da Dengue

Porto Alegre, Fevereiro de 2025.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências - Unimed Federação RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Sumário das Recomendações da Indicação e da repetição de Anticorpo Anti-Hepatite Viral C

Revisores e Consultores: Dr. Daniel Lemons da Silva, Dr. Fernando H. Wolff

Data da Revisão: Fevereiro de 2025.

Síntese da Recomendação

Objetivo: Identificar recomendações sobre a indicação da realização e da repetição do exame Antígeno NS1 da Dengue

Introdução:

Os métodos disponíveis para o diagnóstico etiológico da dengue em ambiente laboratorial incluem pesquisa do genoma viral por biologia molecular (com ou sem identificação simultânea do sorotipo viral), pesquisa de antígenos virais (NS1) e pesquisa de anticorpos contra o vírus (IgM e IgG).

Para diagnóstico fora do ambiente laboratorial estão disponíveis ensaios imunocromatográficos de fluxo lateral, conhecidos como testes rápidos (TR), amplamente utilizados para detecção do antígeno NS1 e de anticorpos das classes IgM e IgG em serviços públicos e privados de saúde.

A proteína NS1 (antígeno não estrutural 1) é produzida em grande quantidade e liberada na corrente sanguínea no processo de replicação viral, antes que o organismo comece a produzir anticorpos específicos para o vírus. A proteína NS1 está presente nos 4 sorotipos virais da dengue, mas o TR não permite diferenciar qual deles está causando a infecção. Na maioria dos casos a proteína fica detectável no sangue desde o primeiro dia do aparecimento dos sintomas, alcançando valores máximos por volta do terceiro dia

e permanecendo detectável até o quinto dia. Dessa forma, a janela de oportunidade para realização desse teste varia do primeiro ao quinto dia após o início dos sintomas.

Devido a essas características o antígeno NS1 é indicado para o diagnóstico de dengue na fase aguda da doença.

Um resultado positivo da detecção de NS1 indica o diagnóstico de dengue aguda, mas um resultado negativo não exclui esse diagnóstico. Nesse caso exames para diagnóstico diferencial e/ou confirmatórios de dengue podem ser solicitados, geralmente pesquisa de genoma viral por técnicas de biologia molecular (RT-PCR) e sorologias através de ELISA.

Recomendações:

- A dengue deve ser suspeitada no contexto de febre acompanhada de 2 ou mais dos seguintes sintomas: náuseas/vômitos, rash cutâneo, dores musculares e articulares, dor retro-orbital e cefaléia.
- A testagem do Antígeno NS1 para Dengue está indicada nos primeiros 5 dias de sintomas.
- O resultado positivo confirma o diagnóstico da infecção, mas o negativo não exclui a mesma.
- Persistindo a suspeita diagnóstica em caso de antígeno negativo, está indicada a realização de sorologia IGM (idealmente a partir do 5º dia de início dos sintomas)
- A repetição não está indicada dentro do mesmo quadro clínico suspeito.
- O exame deve ser repetido a cada nova suspeita de infecção pela Dengue

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:
Dr. Daniel Lemons da Silva

Consultor Metodológico:
Dr. Fernando H. Wolff

Coordenador:
Dr. Alexandre M. Pagnoncelli



Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 1. *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)
 2. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)
 3. *Health Technology Assessment* (HTA - NHS)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PubMed, Cochrane e SUMSearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PubMed, Cochrane e SUMSearch). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro da UNIMED de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

Graus de Recomendação

- | | |
|----------|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados |
| C | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas |

1. Introdução

Os métodos disponíveis para o diagnóstico etiológico da dengue em ambiente laboratorial incluem pesquisa do genoma viral por biologia molecular (com ou sem identificação simultânea do sorotipo viral), pesquisa de antígenos virais (NS1) e pesquisa de anticorpos contra o vírus (IgM e IgG).

Para diagnóstico fora do ambiente laboratorial estão disponíveis ensaios imunocromatográficos de fluxo lateral, conhecidos como testes rápidos (TR), amplamente utilizados para detecção do antígeno NS1 e de anticorpos das classes IgM e IgG em serviços públicos e privados de saúde.

A proteína NS1 (antígeno não estrutural 1) é produzida em grande quantidade e liberada na corrente sanguínea no processo de replicação viral, antes que o organismo comece a produzir anticorpos específicos para o vírus. A proteína NS1 está presente nos 4 sorotipos virais da dengue, mas o TR não permite diferenciar qual deles está causando a infecção. Na maioria dos casos a proteína fica detectável no sangue desde o primeiro dia do aparecimento dos sintomas, alcançando valores máximos por volta do terceiro dia e permanecendo detectável até o quinto dia. Dessa forma, a janela de oportunidade para realização desse teste varia do primeiro ao quinto dia após o início dos sintomas.

Devido a essas características o antígeno NS1 é indicado para o diagnóstico de dengue na fase aguda da doença.

Um resultado positivo da detecção de NS1 indica o diagnóstico de dengue aguda, mas um resultado negativo não exclui esse diagnóstico. Nesse caso exames para diagnóstico diferencial e/ou confirmatórios de dengue podem ser solicitados, geralmente pesquisa de genoma viral por técnicas de biologia molecular (RT-PCR) e sorologias através de ELISA.

2. Objetivo da Avaliação

Avaliar as recomendações existentes para indicação de realização e de repetição do exame Antígeno NS1 da Dengue.

4. Resultados

□□ Norma Técnica nº 16/2024. Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Ministério da Saúde. Brasil.
[1]

“Na maioria dos casos a proteína (NS1) fica detectável no sangue desde o primeiro dia do aparecimento dos sintomas, alcançando valores máximos por volta do terceiro dia e permanecendo detectável até o quinto dia. Dessa forma, a janela de oportunidade para realização desse teste varia do primeiro ao quinto dia após o início dos sintomas.



Devido a essas características o antígeno NS1 é indicado para o diagnóstico de dengue na fase aguda da doença.

Um resultado positivo da detecção de NS1 indica o diagnóstico de dengue aguda, mas um resultado negativo não exclui esse diagnóstico”

□□ **Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico. Ministério da Saúde. Brasil. 2024** ^[2]

“Exames para confirmação de dengue são obrigatórios, mas não são essenciais para conduta terapêutica. Na coleta de sangue, atentar para o período de adequado.

Período de coleta: até o quinto dia de início de sintomas, realizar coleta para a detecção viral por RT-PCR, antígeno NS1 ou isolamento viral. A partir do sexto dia de início de sintomas, o soro obtido a partir do sangue total possibilitará a realização da sorologia.

O critério de confirmação laboratorial pode ser utilizado a partir dos seguintes testes laboratoriais e seus respectivos resultados:

- a. Detecção da proteína NS1 reagente.
- b. Isolamento viral positivo.
- c. RT-PCR detectável (até o quinto dia de início de sintomas da doença).
- d. Detecção de anticorpos IgM ELISA (a partir do sexto dia de início de sintomas da doença).
- e. Aumento ≥ 4 vezes nos títulos de anticorpos no PRNT ou teste IH, utilizando amostras pareadas (fase aguda e convalescente com ao menos 14 dias de intervalo)”

□□ **Pan American Health Organization/WHO. Guidelines for the clinical diagnosis and treatment of Dengue, Chikungunya and Zika . 2022** ^[3]

“5.1.2 Step 2: Diagnosis and assessment of disease phase and severity (Page 30)

– Determine the viral load in the first four days of fever onset (RT-PCR, NS1) if available.

Perform IgM/IgG testing from the fifth day of disease onset, according to local health authority standards.

□□ **U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** ^[4]:

Acute phase: initial 0-7 days after symptom onset

- During this period, laboratory diagnosis should be made on serum samples using either one of these test combinations:
 - A nucleic acid amplification test (NAAT) (e.g., RT-PCR) and an IgM antibody test OR
 - A NS1 ELISA test and an IgM detection test
- A serum sample is preferred for dengue testing.
- The presence of the dengue virus non-structural protein 1 (NS1) in blood (serum) during the first 7 days of illness is indicative of a current or recent dengue virus infection. Indications for use of commercial NS1 ELISA tests, and interpretation of positive NS1 ELISA test results may vary.
- A negative result from a RT-PCR or NS1 ELISA test does not rule out infection.
- A positive result by RT-PCR or NS1 ELISA meets the confirmatory laboratory criteria for diagnosis in the National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) dengue case definition.

Other considerations:

- Current dengue molecular tests (E.g., RT-PCR) and NS1 ELISA tests do not have cross-reactivity with other flaviviruses of concern.

□□ **Dengue overview: An updated systemic review, 2023** ^[5]:

- A negative molecular or NS1 test result is not conclusive.
- Any serum sample collected from symptomatic patients during the first 1–7 days of illness should be tested for Nucleic Acid Amplification Test (NAAT) or NS1 antigen and specific IgM antibodies.
- Performing both molecular and IgM antibody tests (or NS1 antigen and dengue IgM antibodies) can detect more cases than either test alone.



6. Interpretações e Recomendações

- A dengue deve ser suspeitada no contexto de febre acompanhada de 2 ou mais dos seguintes sintomas: náuseas/vômitos, rash cutâneo, dores musculares e articulares, dor retro-orbital e cefaléia.
- A testagem do Antígeno NS1 para Dengue está indicada nos primeiros 5 dias de sintomas.
- O resultado positivo confirma o diagnóstico da infecção, mas o negativo não exclui a mesma.
- Persistindo a suspeita diagnóstica em caso de antígeno negativo, está indicada a realização de sorologia IGM (idealmente a partir do 5º dia de início dos sintomas)
- A repetição não está indicada dentro do mesmo quadro clínico suspeito.
- O exame deve ser repetido a cada nova suspeita de infecção pela Dengue



Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública. Nota Técnica nº 16/2024-CGLAB/SVSA/MS.
2. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Doenças Transmissíveis. 6. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2024
3. Guidelines for the Clinical Diagnosis and Treatment of Dengue, Chikungunya, and Zika. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275124871>
4. CDC - Clinical Testing Guidance for Dengue: <https://www.cdc.gov/dengue/hcp/diagnosis-testing/index.html> (Access in 06.02.2025)
5. Khan et al. Dengue overview: An Updated systematic review. *Journal of Infection and Public Health* 16 (2023) 1625--1642