

Análise comparativa dos parâmetros de testes rápidos para o diagnóstico da Hepatite B

Comparative analysis of the rapid test parameters for Hepatitis B diagnosis

Suelin Korb¹

Allyne Cristina Grando²

Resumo

Objetivo: Determinar qual teste rápido (TR) é mais sensível/específico, qual possui maior valor de precisão, maior valor preditivo positivo e negativo e seus interferentes para orientar os responsáveis técnicos na hora de adquirir um TR. **Métodos:** Realizou-se uma busca na plataforma online da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) onde foram selecionadas nove bulas para uma análise comparativa. **Resultados:** Entre as bulas analisadas somente três testes (HBsAg ECO Teste, Teste Rápido OnSite HBsAg Combo e HBsAg Bioclin) estariam em concordância com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde (MS). **Conclusão:** É importante a padronização dos critérios para a validação destes testes para que todos possam ser comparados mediante um número aproximado de amostras totais, podendo assim apresentar informações claras ao consumidor. Em geral, os resultados demonstram que os TR podem ser favoráveis para investigação do vírus da hepatite B (HBV) em áreas com pouca infraestrutura e baixos recursos, mesmo que ainda existam limitações nesses testes.

Palavras-chave

Hepatite B; Sensibilidade e Especificidade; Precisão da Medição Dimensional; Valor Preditivo dos Testes; Cromatografia de Afinidade

INTRODUÇÃO

Durante uma pesquisa de proteínas no sangue, em 1963, Baruch Blumberg identificou a presença de um antígeno no soro de um indivíduo australiano, denominando na época como “antígeno Austrália”, o HBsAg, conhecido hoje como antígeno de superfície do vírus da hepatite B. Desde então, com o avanço das pesquisas, foi possível descobrir diferentes vírus capazes de ocasionar as hepatites.⁽¹⁾

O vírus causador da hepatite B (HBV) faz parte da família *Hepadnaviridae*, sendo um vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla, hepatotrópico, onde as células hepáticas são o alvo principal de infecção.⁽²⁾ Apresenta-se revestido por duas camadas: uma externa (envelope), constituída pelo antígeno de superfície (HBsAg), e uma camada interna, o core (HBcAg). Tem associado ao seu core outra proteína, o antígeno E (HBeAg), e sua partícula viral é envolta por um envelope lipoproteico.⁽¹⁾

Este vírus está presente nos líquidos corporais como sangue, saliva, sêmen, secreção vaginal, e em pequena concentração também pode ser encontrado no suor, leite materno, lágrima e urina de indivíduos portadores. Além disso, é resistente a temperaturas elevadas, consegue sobreviver fora do corpo e é de fácil transmissão pelo contato dos líquidos infectados,⁽³⁾ principalmente através de relações sexuais, transfusões de sangue, transmissão vertical, uso de drogas injetáveis, entre outras.⁽⁵⁾

Considerada uma das infecções virais mais comuns e a principal causa de doenças hepáticas em todo o mundo, a hepatite B pode apresentar-se de forma aguda ou crônica e ser assintomática ou sintomática.⁽⁴⁾

Hepatite B aguda

Nos casos de infecção aguda em adultos, 70% dos pacientes encontram-se anictéricos, assintomáticos ou apresentam sintomas leves, que geralmente duram de duas

¹ Graduação/ULBRA - (Esteticista). Universidade Luterana do Brasil. Canoas, RS, Brasil.

² Mestre/ULBRA. Universidade Luterana do Brasil. Canoas, RS, Brasil.

Recebido em 15/06/2020

Aprovado em 02/03/2022

DOI: 10.21877/2448-3877.202202009

a quatro semanas, podendo apresentar fadiga, inapetência, náusea, dor ou desconforto abdominal, febre baixa, icterícia, colúria e acolia. Pode-se identificar hepatomegalia e, raramente, esplenomegalia durante o exame físico.⁽⁶⁾ Os sintomas tendem a desaparecer gradualmente. Algumas pessoas desenvolvem a forma crônica, na qual o risco é correlacionado com a faixa etária do paciente.⁽⁷⁾

Em 95% dos casos de infecção aguda há resolução espontânea; todavia, 5% dos adultos evoluem para a forma crônica⁽⁶⁾ e em crianças menores de um ano esse risco chega a 90%. Ainda em pacientes imunodeprimidos, a evolução para a fase crônica da doença pode ocorrer com maior frequência.⁽⁷⁾

Hepatite B crônica

A fase crônica da doença ocorre, principalmente, quando a contaminação se dá via transmissão vertical ou durante a infância e é caracterizada pela persistência de no mínimo seis meses do HBsAg, sendo o principal marcador de risco para o desenvolvimento de doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular durante a vida.⁽²⁾ Entre os indivíduos com infecção crônica por HBV que não são tratados, 15% a 40% progridem para cirrose, o que pode levar à insuficiência hepática e a carcinoma hepatocelular.⁽⁸⁾

Portadores de HBV crônica geralmente não apresentam sintomas até que ocorra uma hepatopatia avançada com suspeita de cirrose.⁽⁶⁾ Pelo menos 50% dos casos de carcinoma hepatocelular são decorrentes da fase crônica da Hepatite B, que também é causadora de câncer primário de fígado (aproximadamente 75% a 90% dos casos são carcinoma hepatocelular), sendo a segunda causa mais comum de morte por câncer no mundo. Entre os pacientes com infecção pelo HBV, o carcinoma hepatocelular pode desenvolver-se na ausência de cirrose, porém ele é geralmente precedido por esta.⁽⁸⁾

Dentre algumas das estratégias para combater a infecção está o tratamento destes pacientes crônicos, interrompendo a via de transmissão e o agravamento da doença.⁽⁹⁾

Prevalência

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 2015 aproximadamente 257 milhões de pessoas possuíam a forma crônica da infecção pela hepatite B. Neste mesmo ano, estima-se que a doença resultou em 887.000 mortes, principalmente por decorrência do desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular. No ano seguinte, 27 milhões de pessoas infectadas estavam cientes de sua situação, sendo que 4,5 milhões dos indivíduos diagnosticados encontravam-se em tratamento.⁽¹⁰⁾

No Brasil, entre as hepatites virais, a hepatite B é a segunda maior causa de óbitos. Foram registrados 15.033 entre os anos de 2000 e 2017; desses, 54,8% apresentaram hepatite B como causa básica. Na Região Sudeste foi

detectada maior concentração (41,5%), porém os maiores coeficientes de mortalidade neste período foram registrados na Região Norte, 0,4 óbito por 100 mil habitantes em 2017.⁽¹¹⁾

Entre 1999 e 2018, foram notificados 233.027 casos confirmados de hepatite B. A Região Sul apresentou 31,6% destes casos, sendo a segunda região mais afetada, estando atrás apenas da Região Sudeste, com 34,9%. As demais regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram 14,4%, 9,9% e 9,1%, respectivamente.⁽¹¹⁾

De 2008 a 2018, as taxas de detecção de hepatite B nas regiões Sul, Norte e Centro-Oeste mostraram-se superiores à taxa nacional, que é de 6,7 casos por 100 mil habitantes. Essas taxas pouco variaram na última década, apesar de apresentar leve tendência à queda após 2014.⁽¹¹⁾

Diagnóstico por Testes Rápidos

O vírus é capaz de secretar três tipos de antígenos (HBsAg, HBcAg e HBeAg) simultaneamente com seus respectivos anticorpos (anti-HBs, anti-HBc e anti-HBe)⁽¹²⁾ que, por meio de imunoenaios, é realizada a detecção destes marcadores podendo ser identificados os distintos estágios da infecção pelo HBV.⁽²⁾ O HBsAg é o principal marcador clínico que detecta infecções agudas ou crônicas, sendo utilizado para indicar dados de prevalência, bem como endemicidade da infecção.⁽¹³⁾

O diagnóstico prévio da infecção por HBV é de suma importância, pois permite traçar um tratamento conveniente ao paciente gerando impacto direto na qualidade de vida deste, além de ser um método eficaz na prevenção de cronificação da doença e de possíveis complicações como a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Porém, a maioria dos indivíduos com infecção crônica por HBV não tem conhecimento de sua condição sorológica, resultando no atraso do diagnóstico e danos mais severos.⁽¹⁴⁾

No ano de 2011, o Ministério da Saúde (MS) introduziu os testes rápidos (TR) para triagem das hepatites virais B e C, fazendo parte de estratégias adotadas para o enfrentamento das complicações geradas pela doença,⁽¹⁴⁾ pois são considerados uma das principais formas de diagnóstico precoce, realizando um papel importante no controle da infecção, permitindo interromper a cadeia de transmissão por meio de prevenção e tratamento.⁽⁹⁾

Os TR são ensaios imunocromatográficos capazes de detectar antígenos ou anticorpos presentes no sangue, soro ou fluido oral. Quando destinados à pesquisa de anticorpos, haverá uma membrana de nitrocelulose para captura de anticorpos presentes na amostra; nela estarão fixados antígenos (geralmente proteínas sintéticas). No caso de identificação de antígenos, haverá anticorpos fixados na membrana, possibilitando a captura dos antígenos presentes na amostra.⁽²⁾

Esses testes possuem alta sensibilidade (98,6% a 100%) e especificidade (98,9% a 99,8%), além de serem testes de fácil realização e com tempo de execução mais

rápido do que os testes convencionais laboratoriais, que obtêm o resultado em até 30 minutos.⁽¹⁵⁾ Sendo assim, também podem ser uma importante ferramenta para facilitar e aumentar o acesso ao diagnóstico em indivíduos residentes de áreas de difícil acesso, pois podem ser realizados em locais com pouca estrutura e não é necessário equipamento complexo.⁽¹⁶⁾

A fim de obter um encaminhamento rápido do paciente ao especialista, o Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais, publicado pelo MS em 2018, determina que o diagnóstico do HBV inicie com a realização dos testes rápidos.⁽²⁾ Ao analisarmos a história da infecção e a evolução de seu diagnóstico, é possível perceber um crescente número de realizações de TR para Hepatite B no Rio Grande do Sul. Em 2015 foram realizados 119.578 testes, em 2016 aumentou para 193.798 e em 2017 este número cresceu ainda mais, totalizando 235.697 Testes Rápidos para Hepatite B no Estado.⁽¹⁷⁾

Atualmente, existem no mercado inúmeros TR para detecção de marcadores da infecção por HBV que são produzidos por diversos fabricantes e estão disponíveis em diferentes regiões do mundo.⁽¹⁶⁾ No Brasil, o Ministério da Saúde distribui TR capazes de detectar o HBsAg.⁽¹⁴⁾ Este trabalho teve como objetivo reunir dados e determinar qual TR é mais sensível/específico, qual possui maior valor de acurácia, maior valor preditivo positivo e negativo e quais os interferentes para orientar os responsáveis técnicos na hora de adquirir um TR.

MATERIAL E MÉTODOS

Através da plataforma online da Anvisa foi realizada uma busca por testes imunocromatográficos registrados. No total foram encontradas nove bulas em plataforma online. A revisão da literatura foi efetuada nas bibliotecas eletrônicas Scielo e Pubmed, nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando os seguintes descritores: Hepatite B (sempre no primeiro campo da busca), combinado com os demais descritores, um por vez: HBsAg, sintomas, transmissão, diagnóstico, epidemiologia. Também foi realizada uma busca utilizando como descritores testes rápidos, sensibilidade, especificidade, acurácia. Foram utilizados artigos dos últimos oito anos.

RESULTADOS

Foram selecionadas, por meio eletrônico, e avaliadas as bulas dos seguintes testes rápidos: HBsAg Eco Teste,⁽¹⁸⁾ Imuno-Rápido Anti-HBsAg,⁽¹⁹⁾ HBsAg Rápido,⁽²⁰⁾ HBsAg Rapid Test,⁽²¹⁾ HBsAg – EIC,⁽²²⁾ Teste Rápido OnSite HBsAg Combo,⁽²³⁾ HBsAg Bioclin,⁽²⁴⁾ HBsAg Teste Rápido,⁽²⁵⁾ BioPix HBsAg.⁽²⁶⁾ Todos os fabricantes possuem autorização para a comercialização dos kits pela Anvisa.

A partir destas nove bulas, foi avaliado o total de amostras testadas, a quantidade obtida de verdadeiro positivo (VP), verdadeiro negativo (VN), falso positivo (FP) e falso negativo (FN). Também foram avaliados os valores estabelecidos para os parâmetros que garantem a credibilidade de um teste: sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Os resultados são expostos na Tabela 1.

Entre os testes, oito deles (HBsAg Eco Teste, HBsAg Rápido, HBsAg Rapid Test, HBsAg – EIC, Teste Rápido OnSite HBsAg Combo, HBsAg Bioclin, HBsAg Teste Rápido, BioPix HBsAg) apresentaram valores superiores a 98% para sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN. Apenas um deles (Imuno-Rápido Anti-HBsAg) apresentou o VPP abaixo de 98% (97,95%). Oito dos testes (HBsAg Eco Teste, Imuno-Rápido Anti-HBsAg, HBsAg Rápido, HBsAg Rapid Test, HBsAg – EIC, Teste Rápido OnSite HBsAg Combo, HBsAg Teste Rápido, BioPix HBsAg) afirmam serem 100% sensíveis e um teste (Teste Rápido OnSite HBsAg Combo) afirma ser 100% sensível e específico.

Todos os testes relatam a possibilidade de intercorrências quando o armazenamento do *kit* e das amostras for em temperatura incorreta, quando a utilização dos materiais de ensaio estiver fora da temperatura ambiente e quando realizada leitura dos resultados após o tempo indicado. Lipemia e hemólise são citados como interferentes em seis dos testes (HBsAg Eco Teste, Imuno-Rápido Anti-HBsAg, HBsAg Rápido, HBsAg – EIC, Teste Rápido OnSite HBsAg Combo, BioPix HBsAg). Somente um dos testes (HBsAg Bioclin) não aponta múltiplos ciclos de congelamento e descongelamento das amostras como possível causa de alteração nos resultados. Os possíveis interferentes provenientes do *kit* e das amostras para cada teste são descritos nas Tabelas 2 e 3.

DISCUSSÃO

São diversos os testes rápidos para identificação de marcadores de doenças infecciosas disponíveis comercialmente para realização de diagnósticos, permitindo a liberação rápida dos resultados. Sua aprovação para diagnóstico da hepatite B, assim como a análise do seu desempenho na detecção de marcadores do vírus, é de suma importância.⁽¹⁶⁾

No Brasil, desde 2011, são adquiridos e distribuídos os testes rápidos para hepatite B pelo MS à rede do Sistema Único de Saúde (SUS). Para isso, foram estabelecidos critérios mínimos de sensibilidade e especificidade (99,5% e 99,4%, respectivamente), sendo que para outros parâmetros não há critérios mínimos.⁽²⁾

A sensibilidade e a especificidade são parâmetros importantes para avaliação do desempenho de um teste diagnóstico, sendo que a sensibilidade é a probabilidade de o resultado ser positivo em paciente doente (VP) e a

Tabela 1 - Tabela comparativa entre as informações contidas nas bulas de testes rápidos para o diagnóstico da Hepatite B.

Nome comercial do teste	Fabricante	Total de amostras testadas	VP	VN	FP	FN	S (%)	E (%)	Acurácia (%)	VPP (%)	VPN (%)
HBsAg ECO Teste ¹⁸	ECO Diagnóstica Ltda.	588	131	455	2	0	100	99,5	99,65	98,49	100
Imuno-Rápido Anti-HBsAg ¹⁹	WAMA Diagnóstica	96	48	47	1	0	100	98	98,95	97,95	100
HBsAg Rápido ²⁰	VIDA Biotecnologia	250	150	99	1	0	100	99	99,60	99,33	100
HBsAg Rapid Test ²¹	Diagnóstica Indústria e Comércio Ltda.	449	19	427	0	3	100	99,	99,33	100	99,30
HBsAg – EIC ²²	Gold Analisa Diagnóstica Ltda.	NI	NI	NI	NI	NI	100	99	NI	NI	NI
Teste Rápido OnSite HBsAg Combo ²³	CTK Biotech Inc.	915	208	707	0	0	100	100	100	100	100
HBsAg Bioclin ²⁴	QUIBASA QUÍMICA BÁSICA Ltda.	1365	349	1014	2	0	>99,9	99,8	99,85	99,43	100
HBsAg Teste Rápido ²⁵	Doles Reag. Equip. para Laboratórios	250	150	100	0	0	100	99	100	100	100
BioPix® HbsAg ²⁶	Wama Produtos p/ Laboratório Ltda.	250	150	99	0	1	100	99	99,60	100	9
HBsAg Bioclin ²⁴	QUIBASA QUÍMICA BÁSICA Ltda.	1365	349	1014	2	0	>99,9	99,8	99,85	99,43	100

VP: Verdadeiro Positivo; VN: Verdadeiro Negativo; FP: Falso Positivo; FN: Falso Negativo; S: Sensibilidade; E: Especificidade; VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo; NI: Não informado.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 2 - Interferentes da amostra citados em bulas de testes rápidos para o diagnóstico da Hepatite C.

Nome comercial do teste	Interferentes da amostra
HBsAg ECO Teste ¹⁸	Múltiplos ciclos de congelamento e descongelamento, turbidez, hemólise, lipemia. Amostras de soro ou plasma devem ser armazenadas entre 2°C e 8°C por até 5 dias. Para longos períodos de armazenamento, deverão ser congeladas a -20°C.
Imuno-Rápido anti-HBsAg ¹⁹	Hemólise, lipemia, contaminação. Baixa reatividade. Diluição. Repetidos congelamentos e descongelamentos. Amostras podem ser conservadas em geladeira entre 2°C e 8°C por 48 horas. Para armazenagem mais longa, as amostras de soro ou plasma devem ser mantidas no freezer a -20°C.
HBsAg Rápido ²⁰	Hemólise, lipemia e contaminação. Diluição. Repetidos congelamentos e descongelamentos. Amostras conservadas à temperatura de 2°C a 8°C por até 7 dias ou à temperatura de -20°C (soro e plasma) por período indeterminado.
HBsAg Rapid Test ²¹	Hemólise. Contaminação, ciclos repetidos de congelamento e descongelamento. Amostras podem ser conservadas refrigeradas entre 2°C e 8°C por até 3 dias. O plasma pode ser armazenado por períodos maiores à -20°C. Amostras de sangue total não podem ser congeladas.
HBsAg-EIC ²²	Hemólise, lipemia, contaminação. Repetidos congelamentos e descongelamentos. Amostras podem ser conservadas em geladeira por até 3 dias entre 2°C e 8°C ou congeladas a -20°C.
Teste Rápido OnSite HBsAg Combo ²³	Lipemia severa, hemólise e turbidez. Múltiplos ciclos de congelamento e descongelamento. Amostras podem ser conservadas por até 5 dias em temperatura entre 2 e 8°C. Para armazenamento mais prolongado, as amostras devem ser congeladas a -20°C.
HBsAg Bioclin ²⁴	Amostras podem ser conservadas sob refrigeração entre 2°C e 8°C por até 3 dias. Podem ser estocadas por até 30 dias à temperatura de -20°C. Amostras de sangue total não podem ser congeladas.
HBsAg Teste Rápido ²⁵	Hemólise. Diluição. Repetidos congelamentos e descongelamentos. Amostras com anticoagulante. Amostras podem ser refrigeradas à temperatura de 2°C a 8°C. Para períodos de armazenamento superior a três dias, o congelamento (-20°C) é recomendado.
BioPix® HbsAg ²⁶	Hemólise, lipemia e contaminação. Diluição. Amostras com anticoagulante. Repetidos congelamentos e descongelamentos. Podem ser conservadas em geladeira (2°C -8°C) por até 3 dias ou freezer (-20°C).

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 3 - Interferentes do *kit* citados em bulas de testes rápidos para o diagnóstico da Hepatite B.

Nome comercial do teste	Interferentes do kit
HBsAg ECO Teste¹⁸	Armazenamento do <i>kit</i> fora da temperatura de 2°C a 30°C. Congelados. Contaminação biológica ou microbiológica do <i>kit</i> , pipetas, coletores ou reagentes. Materiais de ensaio fora da temperatura ambiente na hora do uso. Interpretação do resultado após 25 minutos.
Imuno-Rápido anti-HBsAg¹⁹	Armazenamento do <i>kit</i> fora da temperatura de 2°C a 30°C. Congelados. Materiais de ensaio fora da temperatura ambiente na hora do uso. Interpretação do resultado após 20 minutos.
HBsAg Rápido²⁰	Armazenamento do <i>kit</i> fora da temperatura de 2°C a 30°C. Congelados. Transporte e entrega após 7 dias. Materiais de ensaio fora da temperatura ambiente na hora do uso. Interpretação de resultado após 20 minutos.
HBsAg Rapid Test²¹	Armazenamento do <i>kit</i> fora da temperatura de 4°C a 30°C. Exposição à luz solar direta, umidade e calor. Congelados. Materiais de ensaio fora da temperatura ambiente na hora do uso. Após abertos, possuem estabilidade por até uma hora em temperatura ambiente. Interpretação do resultado após 30 minutos.
HBsAg-EIC²²	Reagentes armazenados fora da temperatura de 2°C a 30°C ou congelados. Exposição a temperaturas elevadas, bem como diretamente ao sol. Congelamento da placa teste gera deterioração irreversível. Materiais de ensaio fora da temperatura ambiente na hora do uso. Interpretação do resultado após 30 minutos.
Teste Rápido OnSite HBsAg Combo²³	Controles armazenados fora da temperatura de 2°C -8°C. <i>Kits</i> congelados ou exposição a temperaturas acima de 30°C. Materiais de ensaio fora da temperatura de 15°C -30°C na hora do uso. Interpretação do resultado após 20 minutos.
HBsAg Bioclin²⁴	Armazenamento do <i>kit</i> fora da temperatura de 2°C a 30°C. Umidade. Transporte por mais de 45 dias a temperaturas superiores a 45°C. Armazenamento em temperaturas acima de 45°C causam deterioração do <i>kit</i> . Congelados. Materiais de ensaio fora da temperatura ambiente na hora do uso. Interpretação do resultado após 30 minutos.
HBsAg Teste Rápido²⁵	Armazenamento do <i>kit</i> fora da temperatura de 2°C a 30°C. Congelados. Umidade. Materiais de ensaio fora da temperatura ambiente na hora do uso. Interpretação do resultado após 20 minutos.
BioPix® HbsAg²⁶	Armazenamento do <i>kit</i> fora da temperatura de 2°C a 30°C. Congelados. Transporte e entrega após 144 horas. Materiais de ensaio fora da temperatura ambiente na hora do uso. Interpretação do resultado após 20 minutos.

Fonte: Elaborado pelo autor.

especificidade é a probabilidade do teste apresentar resultado negativo em paciente não doente (VN).⁽²⁷⁾ Entre as bulas analisadas, apenas uma (HBsAg Bioclin – QUIBASA) apresentou sensibilidade de > 99,9%; todas as demais apresentam 100% de sensibilidade. Quanto à especificidade, todas as bulas mostraram ter valores \geq 98%.

O Teste Rápido OnSite HBsAg Combo apresentou 100% de sensibilidade e especificidade, mostrando que esses valores não são confiáveis, visto que não é possível atingir este resultado, pois há um antagonismo entre ambos parâmetros onde o aumento da sensibilidade pode aumentar os interferentes e, como consequência, apresentar resultados falsos-positivos.⁽²⁷⁾

De acordo com os critérios mínimos de sensibilidade e especificidade determinados pelo MS, somente três testes estariam em concordância, uma vez que apresentam valores superiores a 99,4%, sendo eles HBsAg ECO Teste, Teste Rápido OnSite HBsAg Combo e HBsAg Bioclin. Os demais testes apresentam valores inferiores ao critério mínimo (99,4%).⁽²⁾ Neste estudo, o teste que apresentou menor valor de especificidade foi o Imuno-Rápido Anti-HBsAg – Wama com 98%.

Um estudo de Cruz (2015) testou os parâmetros de testes rápidos onde foram encontrados baixos valores de sensibilidade (Imuno-rápido HBsAg 95,15% e HBsAg Teste Rápido 93,20%) comparados com os valores expostos

nas bulas dos fabricantes (Wama e Doles), que neste trabalho descreve 100% em ambos os casos, mostrando que a informação contida nas bulas não condiz com os resultados apresentados.⁽¹⁶⁾

Visto também que estes resultados estão bem abaixo do critério mínimo estipulado pelo MS, isso demonstra a necessidade de melhor avaliação neste tipo de teste antes do seu uso em larga escala.⁽²⁾ Em diferentes países, a sensibilidade dos TR apresenta diferenças. Este fato pode estar relacionado com a deficiência na detecção de genótipos do HBV nos testes. A grande heterogeneidade encontrada nos resultados do TR também dificulta uma melhor comparação entre eles.⁽¹⁶⁾

É possível descrever a acurácia (precisão) de um teste a partir dos seus valores de sensibilidade e especificidade.⁽²⁸⁾ O Teste Rápido OnSite HbsAg Combo e o HBsAg Teste Rápido apresentaram 100% de acurácia, gerando dúvida quanto à sua credibilidade. O estudo de Cruz (2015) também mostra que, quando se trata do valor de acurácia, a bula também apresenta valores diferentes e mais elevados (Imuno-Rápido HBsAg 98,95% e HBsAg Teste Rápido 100%) em relação aos valores encontrados no estudo (Imuno-Rápido HBsAg 94,7% e HBsAg Teste Rápido 93,34%), trazendo que a bula pode não estar sendo real em comparação aos resultados encontrados.⁽¹⁶⁾ O teste HbsAg – EIC não fornece as informações para obtenção deste parâmetro; o menor

valor encontrado foi 98,95% do Imuno-Rápido Anti-HbsAg e os demais testes apresentaram valores superiores a 99%.

O valor preditivo positivo (VPP) de um teste refere-se à probabilidade de um resultado positivo ser verdadeiro, ou seja, indica a presença da doença.⁽²⁷⁾ Se o teste apresentar um resultado de VPP elevado, é provável que o paciente que obtiver um resultado positivo realmente esteja com a patologia investigada.⁽²⁸⁾ O único teste que não fornece as informações para obtenção deste parâmetro é o HBsAg – EIC. Os testes HBsAg Rapid Test, Teste Rápido OnSite HBsAg Combo, HBsAg Teste Rápido e Biopix HBsAg mostram valor de 100% para VPP e os demais apontam valores superior a 97,9%.

O valor preditivo negativo (VPN) indica a probabilidade de que um resultado negativo seja verdadeiro.⁽²⁷⁾ Um teste com VPN elevado sugere que o paciente cujo teste apresente resultado negativo realmente não seja portador da doença investigada.⁽²⁸⁾ Apenas o HBsAg – EIC não fornece as informações necessárias para obtenção deste dado. Os testes HBsAg Rapid Test e BioPix® HBsAg apresentaram 99,3% e 99%, respectivamente. Os demais testes apresentaram VPN de 100%.

Não há critério que estabeleça um valor mínimo de amostragem para validação de testes de diagnóstico, incluindo os TR. Entre as bulas, notou-se uma diferença significativa no total de amostras testadas, principalmente entre o Imuno-Rápido Anti-HbsAg que testou 96 amostras enquanto no HBsAg Bioclin foram testadas 1.365 amostras. Já os testes HBsAg Rápido, HBsAg Teste Rápido e BioPix HbsAg apresentaram os mesmos valores para total de amostras, VP, sensibilidade e especificidade, sendo que HBsAg Rápido e BioPix HbsAg tiveram os mesmos valores também para VN e acurácia.

No caso do teste HBsAg – EIC não consta na sua bula o número de amostras testadas, bem como VP, VN, FP e FN não são informados. Não há dados na literatura informando sobre o controle de qualidade aplicado aos TRs, bem como alguma informação onde testes podem ter achados idênticos para seus parâmetros. Sendo assim, torna-se questionável a validação destes resultados.

Foram encontrados resultados FP nos testes HBsAg ECO Teste (dois), Imuno-Rápido Anti-HbsAg (um), HBsAg Rápido (um) e HBsAg Bioclin (dois), e resultados FN foram detectados nos testes HBsAg Rapid Test (três) e BioPix HbsAg (um). Esses dados são consideravelmente bons, pois supõem maior autenticidade nos resultados, visto que, como já citado, não é possível atingir um resultado 100% sensível e específico já que há um antagonismo entre ambos os parâmetros.⁽²⁷⁾ Porém, o número de amostras para VN é muito maior comparado ao VP em quatro dos testes (HBsAg ECO teste, HBsAg Rapid Test, Teste Rápido On Site HBsAg Combo, HBsAg Bioclin), o que não é o ideal para se obter o VPP.

Interferentes durante os processos de um teste podem gerar consequências graves na interpretação dos resultados, principalmente quando o exame laboratorial é utilizado para definição de um diagnóstico. Erros causados por possíveis interferências comprometem a saúde e o tratamento do paciente.⁽²⁹⁾ Neste trabalho foi observado que todos os testes relatam possíveis intercorrências causadas pelo uso do material de ensaio fora da temperatura ambiente, bem como a leitura dos resultados após o tempo indicado e o armazenamento das amostras e dos kits em temperaturas incorretas, sendo que sete testes (HBsAg ECO Teste, Imuno-Rápido Anti-HBsAg, HBsAg Rápido, HBsAg – EIC, HBsAg Bioclin, HBsAg Teste Rápido, BioPix HbsAg) indicam armazenamento entre 2°C e 30°C, o HBsAg Rapid Test indica entre 4°C e 30°C e o HBsAg – EIC indica a temperatura de 2°C a 30°C para os reagentes. Estudos destacam que a exposição à temperatura inadequada durante o armazenamento de kits e reagentes pode ocasionar a deterioração dos mesmos e interferir nos resultados de exames laboratoriais e, por conseguinte, nos TR.⁽²⁷⁾

Todos os testes indicam que as amostras devem ser armazenadas na temperatura de 2°C a 8°C e, após o tempo determinado, podem ser congeladas a -20°C, sendo que os testes HBsAg Rapid Test e HBsAg Bioclin destacam que amostras de sangue total não podem ser congeladas. Além disso, múltiplos ciclos de congelamento e descongelamento são relatados como interferentes em oito testes, apenas o HBsAg Bioclin não relata este interferente. A literatura comprova que expor o material biológico a condições inadequadas de temperatura pode acarretar alterações do mesmo e divergências nos resultados de testes laboratoriais.⁽²⁷⁾

A lipemia resulta turbidez da amostra por consequência do acúmulo de partículas de lipoproteínas (especialmente triglicerídeos), sendo citada em seis dos testes como interferente; a hemólise caracterizada pela lise dos eritrócitos ocasionando cor avermelhada no soro é citada em oito dos testes.⁽²⁷⁾ Segundo a literatura, a composição da membrana de nitrocelulose (membrana da amostra) encontrada nos TR possibilita a filtração de certos interferentes, como as hemácias.⁽³⁰⁾ Contudo, em amostras lipêmicas e/ou hemolisadas ainda será possível que ocorram resultados FP e FN.⁽²⁷⁾

CONCLUSÃO

Não existem critérios estabelecidos que determinem um padrão de pesquisa de TR quando feitos os testes para validação de cada kit. Cada fabricante utiliza uma quantidade de amostras, sendo que alguns ainda não informam esses números, tornando inviável a realização de uma comparação verídica entre os resultados de VP, VN, VPP, VPN e acurácia. Ainda, três dos testes apresentam os valores de seus parâmetros praticamente idênticos, tornando questionável

a forma de validação do *kit* adotado por eles. É de suma importância que a Anvisa padronize critérios para a aprovação e validação destes testes para que todos possam ser comparados mediante um número mínimo e máximo de amostras totais, podendo assim apresentar informações claras ao consumidor.

Todos os testes encontram-se dentro dos critérios de sensibilidade, porém apenas três estão dentro dos critérios quanto à especificidade. Isso comprova ainda mais que há uma necessidade de estabelecer um padrão de aceitação, assim como uma fiscalização perante os critérios hoje adotados pelos órgãos responsáveis.

Em geral, os resultados demonstram que os testes rápidos podem ser favoráveis para investigação do HBV em áreas com pouca infraestrutura e baixos recursos para a realização de estudos de prevalência da infecção deste vírus, mesmo que ainda existam limitações nos testes quanto aos resultados encontrados.

Abstract

Objective: to gather data and determine which RT is more sensitive / specific, which has the highest accuracy value, the highest positive and negative predictive value and its interference to guide technical managers when acquiring a TR. Methods: a search was carried out on Anvisa's online platform where 9 package inserts were selected for comparative analysis. Results: Among the package inserts analyzed, only three tests (HBsAg ECO Test, Rapid OnSite Test HBsAg Combo and HBsAg Bioclin) would be in agreement with the criteria established by the MS. Conclusion: It is important that the criteria for the validation of these tests are standardized so that all can be compared using an approximate number of total samples, thus being able to present clear information to the consumer. In general, the results demonstrate that RT can be favorable for investigating HBV in areas with little infrastructure and low resources, even though there are still limitations in these tests.

Keywords

Hepatitis B; Sensitivity and Specificity; Dimensional Measurement Accuracy; Predictive Value of Tests; Chromatography, Affinity

REFERÊNCIAS

- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Diagnóstico das hepatites virais. Santa Catarina: UFSC; 2014.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- Gomes AS, Araújo NM, Cavalheiro NP, Fainboin HA, Estepo C, Junior FLG, et al. Hepatite B. In: Focaccia, R. Tratado de Infectologia. 5. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015:552-81.
- Jacquet S, Pons J-B, De Bernardo A, Ngoubangoye B, Cosset F-L, Régis C, Etienne L, Pontier D. Evolution of hepatitis B virus receptor NTCP reveals differential pathogenicities and species specificities of hepadnaviruses in primates, rodents, and bats. *J Virol*. 2019; 93:e1738-18.
- Viana DR, Veloso NM, Neto OC. Hepatite B e C: diagnóstico e tratamento. *Revista de Patologia do Tocantins*. 2017, 4(3): 73-9.
- Oliveira E, Oliveira J, Santos L, Agostinho M, Katz N. TeleCondutas Hepatite B [Internet]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2017 [citado em 29 de fevereiro de 2020]. <http://www.telessauders.ufrgs.br>.
- Silva AP. Hepatites virais e assistência de enfermagem na prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde. São Paulo. Monografia [MBA em Gestão em Saúde e Controle de Infecção] – Faculdade Método de São Paulo; 2015.
- Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic Hepatitis B Infection. *JAMA*. 2018;319(17):1802.
- Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol* 2015; 62:S76-S86.
- World Health Organization [internet]. Hepatitis B: Key facts; 2019. [citado em 01 de março de 2020]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b#>.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico de hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- Oliveira MS, Silva RPM, Valle SCN, Souza RM, Figueiredo EN, Taminato M, et al. Hepatitis B and Delta: clinical aspects of patients in the Brazilian Western Amazonia. *Rev Bras Enferm*. 2019;72(5):1265-70.
- Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30(12):2212-19.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.120 p.
- Barbosa KF, Batista AP, Nacife MBPSL, Vianna VN, Oliveira WW, Machado EL, et al. Fatores associados ao não uso de preservativo e prevalência de HIV, hepatites virais B e C e sífilis: estudo transversal em comunidades rurais de Ouro Preto, Minas Gerais, entre 2014 e 2016*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2019;28(2).
- Cruz, HM. Avaliação do desempenho de testes rápidos na detecção de marcadores do vírus da hepatite B. [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Instituto Oswaldo Cruz, 2015.
- Governo do Estado do Rio Grande do Sul. Secretaria de Saúde. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. Divisão de Vigilância Epidemiológica. Programa Estadual de Hepatites Virais. Panorama das hepatites virais no Rio Grande do Sul. Ministério da Saúde, 2018.
- HBsAg ECO Teste [bula] Corinto (MG): ECO Diagnóstica Ltda. <http://ecodiagnostica.com.br/diagnostico-rapido/hb-eco-teste/>. Acesso em: 07.03.2020.
- Imuno-Rápido anti-HBsAg [bula] São Carlos (SP): WAMA Diagnóstica. <https://www.wamadiagnostica.com.br/bulas/imuno-rapido/Anti-HBsAg-1.pdf>. Acesso em: 07.03.2020.
- HBsAg RÁPIDO [bula] Belo Horizonte (MG): VIDA Biotecnologia. http://www.vidabiotecnologia.com.br/novo_site/content/uploads/2015/08/HBsAg-RAPIDO.pdf. Acesso em: 07.03.2020.
- HBsAg Rapid Test [bula] Belo Horizonte (MG): DIAGNÓSTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA. <https://www.biocondiagnosticos.com.br/doencas-infeciosas>. Acesso em: 07.03.2020.
- HBsAg-EIC [bula] Belo Horizonte (MG): Gold Analisa Diagnóstica Ltda. http://www.goldanalisa.com.br/arquivos/{DD12741C-E8D4-48C6-A19B-25C0B709F235}_HBSAG_EIC.PDF. Acesso em: 07.03.2020.
- Teste Rápido OnSite HBsAg Combo [bula] San Diego (CA): CTK Biotech, Inc. <http://www.reagelabor.com.br/pdf/1523022377hepatite-b-teste-rapido-hbsag-30-det-onsite.pdf>. Acesso em: 07.03.2020.
- HBsAg Bioclin [bula] Belo Horizonte (MG): QUIBASA QUÍMICA BÁSICA Ltda. https://quibasa.bioclin.com.br/anexos/INSTRUcoes_HBSAG.pdf. Acesso em: 07.03.2020.

25. HBsAg TESTE RÁPIDO [bula] Goiânia (GO): Doles Reag. Equip. para Laboratórios Ltda. <http://www.doles.com.br/produtos/instrucoes/hbsag.pdf>. Acesso em: 07.03.2020.
26. BioPix® - HBsAg [bula] São Carlos (SP): Wama Produtos para Laboratório Ltda. https://www.biomedix.com.br/assets/bulas/BioPix_HBSAG.pdf. Acesso em: 07.03.2020.
27. Diretrizes para a gestão e garantia da qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). 2.ed. – Barueri, SP: Minha Editora, 2016.
28. Ferreira JC, Patino CM. Entendendo os testes diagnósticos. Parte 2. J Bras Pneumol. 2017;43(6):408.
29. Ramos LR, Oliveira MV, Souza CL. Avaliação de variáveis pré-analíticas em exames laboratoriais de pacientes atendidos no Laboratório Central de Vitória da Conquista, Bahia, Brasil. J Bras Patol Med Lab. 2020; 56: 1-8.
30. Filho GHH. Diagnósticos de imunoenaios de fluxo lateral por meio de reconhecimento de padrões [dissertação]. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 2018.

Correspondência

Suelin Korb

*Universidade Luterana do Brasil - ULBRA
Avenida Farroupilha, 8001 - Bairro São José
Canoas/RS - CEP 92425-900
E-mail: suelin.korb@rede.ulbra.br*