

Testes Rápidos Para Detecção de Antígenos de *Streptococcus* do Grupo A em Crianças Com Faringite (Revisão)



Rapid Antigen Detection Test For Group A Streptococcus in Children With Pharyngitis (Review)

Cochrane
Portugal

Joana Borges¹, Sara Pinto¹, Ricardo M Fernandes^{1,2,3}

1. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal
2. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
3. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Cochrane Portugal, Lisboa, Portugal

Acta Paediatr Port 2017;48:282-5

Introdução

A faringite define-se como uma inflamação aguda da faringe, amígdalas faríngeas ou ambas. A etiologia viral é a mais comum, sendo o agente bacteriano mais frequente o *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus* do grupo A de Lancefield (SGA), responsável por 20-40% dos casos em idade pediátrica.^{1,2} A maioria dos casos assume um quadro benigno e autolimitado. Contudo, podem ocorrer complicações supurativas e não-supurativas, pelo que está recomendada a prescrição de antibiótico (AB) a crianças com amigdalite comprovada ou suspeita por este agente, com o objetivo de redução destas complicações, duração dos sintomas e transmissibilidade.^{3,4} Por outro lado, a exclusão correta da infeção por SGA reduz a prescrição desnecessária de AB e, conseqüentemente, os efeitos adversos, custos e resistências associadas. Face à dificuldade na identificação etiológica baseada em critérios clínicos e epidemiológicos e à baixa frequência de complicações, o foco das políticas de saúde pública nos países desenvolvidos centra-se na minimização do uso inapropriado de AB, contemplando o uso racional de métodos complementares de diagnóstico.

O método de referência para diagnóstico de SGA na criança com faringite é a cultura de zaragatoa da orofaringe. As desvantagens relacionam-se com o tempo de resposta (24-48 horas) e a impossibilidade de distinção entre estado de infeção e de portador de SGA (10-15% das crianças saudáveis).^{2,5} Os testes rápidos de deteção de antígenos (TDAR), por outro lado, envolvem a deteção de um antígeno específico da parede do SGA na zaragatoa da orofaringe, com resposta num curto intervalo de tempo e sem recurso a equipamento sofisticado. Os TDAR disponíveis no mercado incluem, entre outros, imunoenaios enzimáticos (IEE) e imunocromatografia / imunoenaios óticos (IEO).^{6,7} Existe variabilidade nas recomendações das normas de orientação relativas à abordagem diagnóstica da faringite quanto à utilização dos TDAR, em particular na atuação perante um TDAR negativo.^{6,7}

A validade de um teste diagnóstico avalia o modo como esse teste identifica corretamente indivíduos com uma determinada doença e exclui aqueles que não têm a doença. Essa validade pode ser estimada pela comparação dos resultados do teste em estudo (teste índice) com os resultados de um teste de referência.⁸ O objetivo de uma revisão sistemática sobre validade de testes de diagnóstico é identificar, avaliar e sumarizar evidência sobre as características operacionais dos testes: sensibilidade, especificidade, valores preditivos, curvas *receiver operating characteristic* (ROC) e *likelihood ratios*.⁸ Contudo, a variação nos desenhos dos estudos, nos padrões de referência, nas fontes de viés e na multiplicidade de medidas são desafios neste tipo de revisões que também dificultam a síntese dos resultados (metanálise).⁹

Objetivo

Apresentam-se e comentam-se os resultados da revisão Cochrane cujo objetivo principal foi a determinação da validade diagnóstica dos dois principais tipos de TDAR (IEE e IEO) usados no diagnóstico de SGA em crianças com faringite, tendo como objetivo secundário a comparação entre ambos.¹⁰

Métodos

A revisão obedeceu a metodologia padronizada Cochrane, incluindo uma pesquisa bibliográfica, em várias fontes, desde 1980 (início da comercialização dos TDAR) até julho de 2015, incluindo as bases CENTRAL, MEDLINE, EMBASE e Web of Science, e bases de resumos e comunicações em congressos científicos. Adicionalmente foi realizada uma pesquisa manual das referências citadas nos artigos incluídos e artigos de revisão relevantes e foram contactados os fabricantes dos TDAR mais comuns para identificar eventuais estudos não publicados. Foram incluídos estudos transversais sobre

validade diagnóstica e ensaios clínicos controlados aleatorizados cujos participantes tivessem sido avaliados em ambulatório (excluindo avaliação por otorrinolaringologia) por queixas ou diagnóstico de faringite, e aos quais tivesse sido realizado um TDAR e, como teste de referência, a cultura microbiológica do exsudado orofaríngeo em placa de agar sangue. Os estudos tinham de reportar dados de participantes com menos de 21 anos de idade. Estudos em que o teste de referência foi apenas efetuado de acordo com o resultado do TDAR foram também incluídos, ainda que excluídos da metanálise. Para cada estudo e comparação calculou-se a sensibilidade e a especificidade, e visualizou-se em *forest plots* e curvas ROC a variabilidade intra e inter-estudos. Foi avaliada a heterogeneidade estatística dos resultados, incluindo possíveis efeitos do tipo de TDAR, do teste de referência, da idade dos participantes, da gravidade da doença e da prevalência de SGA na população incluída. Avaliou-se a qualidade metodológica pelo instrumento QUADAS-2 e fez-se análise de sensibilidade dos resultados consoante a qualidade dos estudos.

Resultados

Nesta revisão sistemática foram incluídos 98 estudos transversais publicados, realizados em 25 países e avaliando 42 *kits* comerciais distintos, com 116 avaliações de TDAR para deteção de SGA em crianças com faringite (101

121 crianças). A mediana de idade foi de 6,6 anos (variação interquartil 5,8 a 7,7 anos). A qualidade metodológica dos estudos foi globalmente avaliada como fraca e a maioria não referia explicitamente tratar-se de amostras de conveniência, ou de inclusão consecutiva ou aleatória. A metanálise de sensibilidade e especificidade incluiu 105 estudos (58 244 crianças), com uma sensibilidade e especificidade estimadas de 85,6% [intervalo de confiança a 95% (IC 95%) 83,3 a 87,6%] e 95,4% (IC 95% 94,5 a 96,2%), respetivamente. Não houve evidência estatística de correlação entre sensibilidade e especificidade. A análise visual das curvas ROC e *forest plots* demonstrou ampla heterogeneidade nas medidas reportadas, particularmente quanto à sensibilidade. Esta heterogeneidade não foi, contudo, explicada pelo tipo de TDAR, pelas particularidades do método cultural, pela média de idade ou gravidade clínica dos participantes, ou pela prevalência de SGA. Quando incluídos apenas os estudos com baixo risco de viés, as estimativas de sensibilidade e especificidade mantiveram-se sobreponíveis (84,0% e 95,0%, respetivamente).

Nos 115 estudos em que o exame cultural era efetuado caso o TDAR fosse negativo, a prevalência média de SGA foi de 29,5%. O valor preditivo negativo (VPN) dos TDAR variou entre 70,2% a 100%, sendo a estimativa agregada do VPN de 93,9% (IC 95% 93,1 a 94,6%).

A Tabela 1 resume os resultados e extrapola a sua aplicação a uma coorte de 1000 crianças com faringite, considerando cenários nos quais a prevalência de SGA varia entre 20% a 40%.

Tabela 1. Principais resultados da metanálise de estudos comparando a validade de diferentes testes rápidos de deteção de antígenos

	Estudos (n)	Participantes (n)	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Extrapolção para uma coorte de 1000 doentes com faringite aguda considerando:		
					20% de prevalência de infeção SGA	30% de prevalência de infeção SGA	40% de prevalência de infeção SGA
TDAR para diagnóstico de faringite a SGA (IEE e IEO)	105	58 244	85,6 (83,3 a 87,6)	95,4 (94,5 a 96,2)	200 crianças terão cultura positiva para SGA, sendo 171 identificadas (VP) e 29 não detetadas (FN) por TDAR. Das 800 crianças sem SGA, 763 não serão tratadas (VN) e 37 receberão inadequadamente AB (FP)	300 crianças terão cultura positiva para SGA, sendo 257 identificadas (VP) e 43 não detetadas (FN) por TDAR. Das 700 crianças sem SGA, 668 não serão tratadas (VN) e 32 receberão inadequadamente AB (FP)	400 crianças terão cultura positiva para SGA, sendo 342 identificadas (VP) e 58 não detetadas (FN) por TDAR. Das 600 crianças sem SGA, 572 não serão tratadas (VN) e 28 receberão inadequadamente AB (FP)
Comparação de IEE versus IEO							
IEE	86	48 808	85,4% (82,7 a 87,8)	95,8% (94,8 a 96,6)			
IEO	19	9436	86,2% (82,7 a 89,2)	93,7% (91,5 a 95,4)			

AB - antibiótico; IC - intervalo de confiança; IEE - imunoenensaio enzimático; IEO - imunoenensaio ótico; FN - falso negativo; FP - falso positivo; SGA - *Streptococcus* grupo A; TDAR - teste deteção de antígeno rápido; VP - verdadeiro positivo; VN - verdadeiro negativo.

Conclusões

Os autores concluíram que a elevada especificidade dos TDAR implica que resultados positivos não requerem confirmação por métodos culturais, podendo ser usados como base de decisão para a prescrição de AB em crianças com faringite. A robustez da tomada de decisão clínica com base num TDAR negativo, sem confirmação por exame cultural, depende do contexto epidemiológico, incluindo a prevalência de faringite por SGA, a taxa de portadores assintomáticos e a incidência de complicações.

Comentários

A aplicação na prática clínica do resultado das revisões sistemáticas sobre validade de testes de diagnóstico implica integrar as características do teste com aspetos da sua utilidade num determinado contexto clínico, como o benefício e risco, as preferências dos doentes, a aceitabilidade e acessibilidade e os custos. Por outro lado, os testes não são usados isoladamente e importa perceber o valor diagnóstico adicional de um determinado teste num percurso de decisão diagnóstica e o seu impacto nos *outcomes* do doente.¹¹

Pelos resultados desta revisão, constata-se que os TDAR atualmente disponíveis no mercado apresentam elevada especificidade e considerável sensibilidade, com valores preditivos negativos e positivos elevados. Contudo, registou-se considerável heterogeneidade nos valores de sensibilidade, não explicada pelas características do estudo, participantes e técnica. Estes resultados não invalidam porém que o desempenho dos TDAR possa ser influenciado pela apresentação clínica, pela experiência de quem executa a zaragatoa e pelo próprio teste.⁷ Por outro lado, em cerca de metade destes estudos, não foi preconizado evitar a seleção de doentes com base em critérios clínicos, pelo que os resultados podem constituir uma visão enviesada da *performance* diagnóstica real dos TDAR numa população não selecionada de crianças com faringite observadas em ambulatório.

Na abordagem da faringite, certas características epidemiológicas e clínicas podem ajudar na identificação de crianças com maior probabilidade de etiologia estreptocócica. Esta revisão não abordou a questão da utilização destas características na seleção de doentes para realização de TDAR. A ausência de febre e/ou a presença de conjuntivite, rinorreia, tosse ou rouquidão, úlceras orais, exantemas e enantemas víricos característicos, bem como diarreia, são sugestivos de etiologia viral, ao invés do exantema típico de escarlatina.⁶ Por outro lado, abaixo dos 3 anos de idade a prevalência de faringite a SGA é

francamente inferior, o risco de febre reumática aguda é menor e as manifestações de infeção estreptocócica são distintas. Nestes subgrupos de crianças não se recomenda, em regra, a realização de exames microbiológicos, rápidos ou culturais, com exceção, por exemplo, da presença de contato próximo com infeção confirmada.^{6,12} Contudo, o diagnóstico baseado exclusivamente nestes parâmetros tem limites, sendo de menor utilidade na população pediátrica face aos adultos.^{6,7}

As recomendações nacionais e internacionais são concordantes quanto à interpretação dos resultados positivos de TDAR, que dispensam geralmente a confirmação por cultura da orofaringe, dada a sua elevada especificidade. Existe, porém, maior discrepância nas recomendações quanto à necessidade de exame cultural perante um TDAR negativo, em particular entre normas europeias e norte-americanas. A norma de orientação clínica da amigdalite aguda em idade pediátrica da Direção-Geral da Saúde,⁷ atualmente em revisão, recomenda que, perante um resultado negativo num TDAR, e caso o teste apresente elevada sensibilidade, não exista necessidade de realização de exame cultural, em linha com várias normas europeias.⁶ Nos estudos incluídos nesta revisão os valores de sensibilidade dos testes parecem ser mais modestos, mas podem incluir-se no limiar sugerido. Nestas recomendações pesa também a ponderação de baixo risco de complicações, nos casos de falsos negativos, numa estratégia restrita aos TDAR. Para qualquer das estratégias diagnósticas, importa realçar a necessidade de assegurar localmente uma utilização racional e o desempenho diagnóstico do teste, através da seleção de doentes e da técnica adequada, além do cumprimento das situações com indicação específica para realização de exame cultural, como referido na norma.

Palavras-chave: Antígenos Bacterianos/análise; Criança; Faringite/microbiologia; Infeções Estreptocócicas/diagnóstico; Streptococcus pyogenes/imunologia; Técnicas Imunoenzimáticas/normas

Keywords: Antigens, Bacterial/analysis; Child; Immunoenzyme Techniques/standards; Pharyngitis/microbiology; Streptococcal Infections/diagnosis; Streptococcus pyogenes/immunology

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência

Ricardo Fernandes
rmfernandes@campus.ul.pt
Avenida Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa

Recebido: 06/06/2017

Aceite: 18/06/2017

Referências

1. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med* 2011;364:648-55.
2. Shaikh AN, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126:557-64.
3. Gerber MA. Diagnosis and treatment of pharyngitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:729-47.
4. Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): Update. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:127-30.
5. Matthys J1, De Meyere M, van Driel ML, De Sutter A. Differences among international pharyngitis guidelines: Not just academic. *Ann Fam Med* 2007;5:436-43.
6. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD000023.
7. Direção Geral da Saúde. Diagnóstico e tratamento da amigdalite aguda na idade pediátrica. Norma nº 20/2012 (26/12(2012)). Lisboa: DGS; 2012.
8. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012;55:86-102.
9. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:1-28.
10. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD010502.
11. de Oliveira GM, Camargo FT, Gonçalves EC, Duarte CV, Guimarães CA. Revisão sistemática da acurácia dos testes diagnósticos: Uma revisão narrativa. *Rev Col Bras Cir* 2010;37:153-56.
12. Leeflang MM, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PM. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med* 2008;149:889-97.