



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB

FACULDADE DE CEILÂNDIA – FCE

FARMÁCIA

Desempenho dos testes rápidos de detecção de antígeno no auxílio do diagnóstico da COVID-19.

GABRIELA OLIVEIRA ALVES

BRASÍLIA, 2021

GABRIELA OLIVEIRA ALVES

Desempenho dos testes rápidos de detecção de antígeno no auxílio do diagnóstico da COVID-19.

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof. Dra. Carine Royer

BRASÍLIA, 2021

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

OA474d Oliveira Alves, Gabriela
Desempenho dos testes rápidos de detecção de antígeno no
auxílio do diagnóstico da COVID-19. / Gabriela Oliveira
Alves; orientador Carine Royer. -- Brasília, 2021.
62 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2021.

1. Teste de detecção de antígeno.. 2. COVID-19. 3. Teste
rápido para COVID-19. 4. SARS-CoV-2. I. Royer, Carine ,
orient. II. Título.

GABRIELA OLIVEIRA ALVES

Desempenho dos testes rápidos de detecção de antígeno no auxílio do diagnóstico da COVID-19.

BANCA EXAMINADORA

Orientador(a): Prof(a). Dra. Carine Royer

(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

Prof. Dr. Eduardo Antonio Ferreira

(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

Farm. Ana Carolida Andrade

BRASÍLIA

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, que sempre esteve e sempre estará comigo e que me guiou em todos os momentos, me dando sabedoria e força para chegar até aqui.

Agradeço à minha amada mãe Regiane Oliveira Silva e meu pai Raimundo Mesquita por todo amor incondicional, cuidado e dedicação e pelo suporte e incentivo durante minha vida. Ao meu irmão Jhonatan Jhones pelo companheirismo e disposição em me ajudar quando precisei.

Agradeço minha orientadora Carine Royer pela dedicação, apoio e paciência, por sempre estar disponível e disposta a ajudar, deixando grandes contribuições na construção desse trabalho.

Aos meus amigos de faculdade Beatriz Alencar, Tales Mateus, Laís Manuela, Elaine Viegas, Amanda Monicci, Pedro Sepulveda e Ana Micaelle pelo companheirismo e por tornar essa jornada mais leve e amorosa.

Às minhas amigas de coração Fernanda Souto e Lílian de Queiroz por sempre estarem presentes e torcerem por mim. Ao meu amigo Washington Câmara pelo carinho e suporte durante esse trabalho.

Aos professores da Universidade de Brasília, pela dedicação e ensinamentos que foram essenciais durante minha graduação.

Sumário

RESUMO	7
LISTA DE ABREVIATURAS	9
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
1 – INTRODUÇÃO	13
2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 O coronavírus	15
2.2 Resposta imune	17
2.3 COVID-19	18
2.4 Diagnóstico da COVID-19	18
2.5 RT-PCR.....	19
2.6 ELISA.....	20
2.7 ECLIA	20
2.8 Teste rápido.....	21
2.8.1 Teste de detecção de anticorpo.....	22
2.8.2 Teste de detecção de antígeno	22
2.9 Parâmetros analíticos	23
2.9.1 Sensibilidade e especificidade.....	23
2.9.2 Valor preditivo positivo e negativo.....	24
3 – OBJETIVOS	25
3.1 Objetivos gerais	25
3.2 Objetivos específicos	25
4 – METODOLOGIA	26
5 – RESULTADOS	28
6 – DISCUSSÃO	54
8 – CONCLUSÃO	58
9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

RESUMO

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia do coronavírus causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), devido à velocidade de disseminação desse vírus, o que levou a intensa preocupação em estratégias para conter o avanço da contaminação e assim amenizar o número de hospitalizações e mortes. A testagem da população é o maior aliado na identificação de casos, para iniciar os cuidados e isolamento do paciente. Os testes rápidos de detecção de antígeno (Ag-TDR) são uma alternativa para viabilizar a testagem com acesso rápido, de menor custo, e de forma simples, principalmente em locais onde há limitações para realizar o teste molecular de PCR, considerado o padrão ouro. Para avaliar o desempenho desses testes, essa revisão buscou o termo (sars-cov-2 antigen test) AND (ag test covid-19) AND (specificity and sensitivity) nas bases de dados Biblioteca virtual em saúde (BVS), Periódicos Capes e Pubmed. O resultado de maior interesse foram a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, e foram incluídos estudos que relatam as diferentes situações para o melhor desempenho na detecção do vírus. O principal desfecho encontrado mostra que o Ag-TDR possui alta sensibilidade em amostras com alta carga viral e em pacientes testados com até 5 dias do início dos sintomas, o que indica seu uso na identificação de indivíduos mais infecciosos, podendo ser útil na triagem e isolamento de pessoas com COVID-19, mesmo que assintomáticas, interrompendo a cadeia de transmissão de forma precoce.

Palavras-chaves: SARS-CoV-2, teste-rápido, teste de detecção de antígeno.

ABSTRACT

In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared a pandemic status of the coronavirus that causes Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2), due to the speed of spread of this virus, which led to intense concern in strategies for contain the spread of contamination and reduce the number of hospitalizations and deaths. Population testing is the greatest ally in identifying cases to initiate patient care and isolation. Rapid antigen detection tests (Ag-RDT) are an alternative to enable testing with quick access, at a lower cost, and in a simple way, especially in places where there are limitations to perform the molecular PCR test, considered the gold standard. To evaluate the performance of these tests, this review searched for the term (sars-cov-2 antigen test) AND (ag test covid-19) AND (specificity and sensitivity) in the Biblioteca virtual em saúde (BVS), Periódicos Capes e Pubmed. The result of greatest interest was sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, and were included studies that report the different situations for the best performance in the detection of the virus. The main outcome shows that Ag-RDT has high sensitivity in samples with a high viral load and in patients tested within 5 days of the onset of symptoms, which indicates its use in identifying more infectious individuals, and may be useful in screening and isolating people with COVID-19, even asymptomatics one, interrupting the transmission chain early.

Keywords: SARS-CoV-2, rapid test, sars-cov-2 antigen test.

LISTA DE ABREVIATURAS

Ag-TDR – Teste de detecção rápida de antígeno

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APS - Atenção primária à saúde

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CLIA - Quimioluminescência

COVID-19 - Coronavirus disease 2019 (doença por coronavírus 2019)

DNA – Ácido desoxirribonucleico

ECLIA - Eletroquimioluminescência

ECA2 - Enzima conversora de angiotensina 2

ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática

IC – Intervalo de confiança

IRF - fatores reguladores de interferon

Ig – Imunoglobulina

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

Nsp – Proteína não estrutural

OMS – Organização Mundial da Saúde

ORF - Fase de leitura aberta

PAMPs - Padrões moleculares associados a patógenos

PCR – Reação da cadeia polimerase

PP – Poliproteínas

PRRs - Receptores de Reconhecimento de Padrões

PubMed – Serviço de Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos para acesso gratuito ao Medline

RE – Retículo endoplasmático

RNA – Ácido ribonucleico

RT-PCR - Reação de Cadeia de Polimerase de Transcriptase Reversa (Reverse transcription polymerase chain reaction)

SARS - Síndrome respiratória aguda grave

SNF - swab de nasofaringe

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Testes rápidos de detecção de antígeno aprovados pela ANVISA	30
Tabela 2 – Dados de identificação dos artigos selecionados	30
Tabela 3 – Desempenho dos testes em relação ao início dos sintomas	33
Tabela 4 – Valor preditivo positivo e negativo encontrado nos estudos	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração da estrutura do SARS-CoV-2	16
Figura 2 - Imunocromatografia de fluxo lateral	23
Figura 3 - Fluxograma de estratégia de busca	29
Figura 4 – Quantidade de testes avaliados	30

1 – INTRODUÇÃO

Ao final de novembro de 2019, a confirmação dos primeiros casos do que posteriormente foi identificado como infecção por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), em Wuhan, na China, e que rapidamente se espalhou de uma cidade para toda a China em apenas 30 dias, gerou um alerta global em relação a essa nova doença do coronavírus (COVID-19). Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia devido à velocidade de disseminação desse vírus, o que levou a intensa preocupação em estratégias para conter o avanço da contaminação e assim amenizar o número de hospitalizações e mortes (WU; MCGOOGAN, 2020).

A testagem para detectar os indivíduos infectados se tornou uma das prioridades no combate à pandemia e o avanço no conhecimento sobre o novo coronavírus SARS-CoV-2 possibilitou maiores progressos em relação aos testes para o diagnóstico da COVID-19. Os testes laboratoriais são de grande importância na identificação de indivíduos infectados, sendo eles assintomáticos, oligossintomáticos ou em cuidado hospitalar, o que colabora em um isolamento mais rápido e no tratamento farmacológico adequado de acordo com cada fase da doença. O teste RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction), assim como para outras doenças, ainda é o padrão ouro utilizado para o diagnóstico da COVID-19, e os testes sorológicos são um importante suporte para complementar o diagnóstico, auxiliar no controle da evolução da doença em um paciente (CHAU; STROPE; FIGG, 2020), além de fornecer dados epidemiológicos que ajudarão no combate a pandemia (KFOURI; COHEN, 2020). Já os testes rápidos para pesquisa de antígeno (Ag-TDR) podem ser uma rápida e acessível opção para detectar pacientes com uma infecção aguda, como relata a OMS.

A janela imunológica para a COVID-19 é um fator com ligação direta aos resultados obtidos em cada teste, podendo variar devido a fatores como a concentração viral, a imunidade e a genética do indivíduo infectado (KFOURI; COHEN, 2020). Para os testes sorológicos, há alguns fatores que influenciam no resultado, como o momento em que a amostra foi coletada, levando em consideração a fase da doença em que se inicia a produção de anticorpos e o estado imunológico do paciente, sendo indicado a realização com no mínimo 8 dias de sintomas, segundo publicado em nota técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Para o teste de RT-PCR, estudos mostram diferenças entre a detecção do RNA viral a depender do sítio em que foi coletado as amostras (ZHANG et al., 2020).

O teste molecular é o teste de escolha para o diagnóstico de pacientes com suspeita da infecção. O RT-PCR possui alta sensibilidade e especificidade e utiliza amostras de nasofaringe e orofaringe, e então é feita a extração e amplificação do material genético do vírus por meio de *primers* de regiões genéticas que são específicos para o SARS-CoV-2, evitando assim reação

cruzada com os outros tipos de vírus (CHAU; STROPE; FIGG, 2020). Esse teste tem melhores resultados na fase aguda da doença, pois a carga viral elevada facilita a detecção do RNA viral na amostra (CHAU; STROPE; FIGG, 2020).

Os testes sorológicos são responsáveis por detectar anticorpos IgG, IgM, IgA ou totais produzidos contra o SARS-CoV-2 em amostras de sangue, soro ou plasma do paciente, e por isso tem resultados mais precisos em estágios tardios da doença. Seu uso deve ser complementar ao diagnóstico clínico e laboratorial já que os resultados podem apresentar falso-negativo a depender do estado imunológico do paciente (LA MARCA et al., 2020). Os testes convencionais utilizam as técnicas de ensaios imunoenzimáticos (ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) por detecção em plataformas de quimioluminescência (CLIA) ou eletroquimioluminescência (ECLIA), de forma qualitativa ou semi-quantitativa e os testes rápidos utilizam a técnicas imunocromatográficas, de forma qualitativa (KFOURI; COHEN, 2020).

Os testes rápidos para detecção de antígeno (Ag-TDR), que detectam diretamente partículas do vírus como nucleocapsídeos que são produzidos durante a replicação viral, ajudam a identificar uma fase ativa da infecção. Assim como os outros testes, depende de condições como o período do início dos sintomas e a concentração do vírus na amostra, que são amostras de secreção nasofaríngea e estão sendo estudados novos sítios de amostragem como a saliva, segundo a orientação provisória publicada pela OMS em 11 de setembro de 2020.

Com a rápida disseminação do novo coronavírus, ficou claro a urgente necessidade de adotar medidas de isolamento, quarentena e mesmo *lockdown* em todo o mundo, bem como realizar o tratamento mais rápido e adequado aos indivíduos infectados, e para as autoridades determinarem essas medidas é necessário acompanhar os dados dos estágios das curvas de contaminação. A testagem da população é o maior aliado na identificação de casos, sendo de grande importância garantir um resultado seguro e rápido na confirmação de casos para iniciar os cuidados e isolamento do paciente. Os Ag-TDR são uma alternativa para viabilizar a testagem com acesso rápido, de menor custo, e de forma simples já que não requer estrutura laboratorial e equipamentos especiais, principalmente em locais onde há limitações para realizar os testes moleculares, como explica a nota técnica 7/21 da ANVISA. Portanto, essa revisão de literatura visa reunir e avaliar dados da performance dos Ag-TDR disponíveis, explicitando seu desempenho na prática em diversas situações no enfrentamento da pandemia.

2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O coronavírus

Os coronavírus, da família *Coronaviridae*, foram inicialmente observados e descritos em humanos na década de 60, desde então foram sendo descobertas diferentes formas desses vírus, sendo associados a diversas infecções tanto em animais quanto em humanos (SU et al., 2016). Esse nome se deve a sua aparência, em sua forma infectante, na microscopia eletrônica, onde são observadas projeções pontiagudas na membrana do vírus, deixando-o com formato que lembra uma coroa (em latim, *corona*). São vírus de RNA de fita única de sentido positivo e envelopados, e possuem mais de 30 quilobases aproximadamente, o tornando o maior genoma de vírus de RNA já conhecido (STADLER et al., 2003).

Atualmente são conhecidos sete tipos de coronavírus que causam infecção em humanos, essas infecções ocorrem principalmente no trato respiratório superior e o trato gastrointestinal. Em 2003, após vários casos notificados de uma pneumonia grave com etiologia até então desconhecida, a Organização Mundial da Saúde emitiu o alerta para essa doença conhecida como síndrome respiratória aguda grave (SARS, do inglês, *severe acute respiratory syndrome*) que começou a ser mundialmente investigada até que foi possível isolar o coronavírus SARS-CoV (ROTA et al., 2003). Anos depois, em 2019, novos casos de uma grave pneumonia de origem desconhecida foram registrados em Wuhan, na China, até se ter o conhecimento do novo coronavírus, o SARS-CoV-2, que logo se espalhou mundialmente sendo declarado estado de pandemia (WU; MCGOOGAN, 2020).

O SARS-CoV-2 é um β -coronavírus com nucleocapsídeo envelopado, possui formato helicoidal e simétrico, de RNA positivo no sentido 5'3', e suas partículas contêm cinco proteínas estruturais primárias, as proteínas do pico (S, do inglês *spike*), membrana (M), envelope (E), nucleocapsídeo (N) e hemaglutinina-esterase (HE) (Figura 1) (SOFI; HAMID; BHAT, 2020). A entrada desse vírus na célula ocorre quando a proteína S, responsáveis pelos picos na membrana, interage com um receptor da célula hospedeira, por meio de seu domínio S1, e ocorre pela fusão das membranas. O receptor em humanos responsável por essa ligação é a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que é encontrada nos pulmões, rins, coração e testículos (HU et al., 2020).

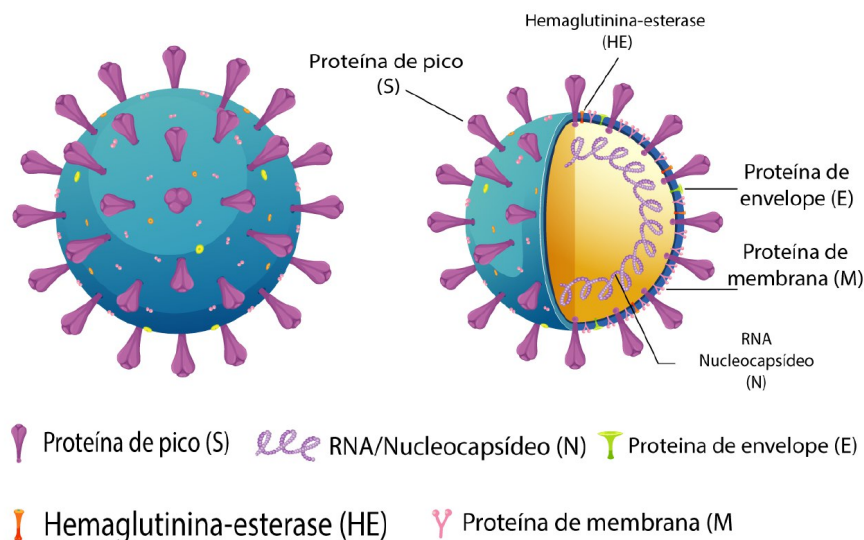


Figura 1- Ilustração da estrutura do SARS-CoV-2. Fonte: Adaptado de https://www.freepik.com/freevector/diagram-corona-virus-particle-structure_11252089.htm

Após a fusão, o RNA do vírus é liberado no citoplasma e começa a ser feita a replicação, utilizando os mecanismos do hospedeiro para realizar essa tradução de seus próprios genes, como ORF1a e ORF1b, responsáveis por produzir suas poliproteínas PP1a e PP1ab, que serão processadas e clivadas pelas proteases *papain-like* e *3C-like* (3CLpro) dando origem a proteínas não estruturais (Nsp, do inglês *non-structural proteins*) responsáveis pelo complexo replicase-transcriptase do vírus. Essas Nsps reorganizam as membranas derivadas do retículo endoplasmático rugoso em vesículas de membrana dupla, onde ocorrerá a replicação e transcrição do vírus (DE WIT et al., 2016), e a tradução de outras informações de seu genoma que contribuirão na replicação viral. Ao final do processo de replicação, a proteína N e o genoma do RNA se juntam no citoplasma para formar o nucleocapsídeo helicoidal e essa estrutura é envelopada por brotamento entre as membranas intracelulares do retículo endoplasmático (RE) e do complexo de Golgi, e então as proteínas S, a membrana e o envelope são cercados pela bicamada lipídica. Depois de pronto o vírus é liberado da célula hospedeira por exocitose (STADLER et al., 2003).

A patogênese do SARS-CoV-2 está ligada à sua forma de entrada na célula hospedeira pelos receptores da ECA2, que devido a sua maior concentração nos pulmões, explica os sintomas relacionados ao sistema respiratório. Quando o vírus se liga as células epiteliais no trato respiratório, começa a sua replicação e migram para as vias aéreas e entra nas células epiteliais alveolares nos pulmões, o que pode levar a uma forte resposta imunológica e essa tempestade de citocinas pode causar síndromes respiratórias e insuficiência respiratória (HU et al., 2020). Estudos mostram que essa entrada pelos receptores ECA2 está ligada com a maior gravidade da doença em pacientes com comorbidades, devido ao aumento da expressão dessa

enzima em doenças como hipertensão, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (PINTO et al., 2020).

2.2 Resposta imune

A infecção viral é detectada pelo sistema imune inato do hospedeiro, que utiliza receptores de reconhecimento de padrões (PRRs, do inglês *pattern recognition receptors*) para reconhecer padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, do inglês *pathogen-associated molecular patterns*). Quando o vírus entra no hospedeiro, os PRRs reconhecem o ácido nucleico viral e ativam os fatores reguladores de interferon (IRF, do inglês *interferon regulatory factors*) IRF3 e IRF7 antes de serem translocados para o núcleo e iniciar a síntese de interferons tipo I, que agem para combater a replicação e disseminação do vírus e desempenham um papel imunomodulador para estimular a fagocitose de antígenos pelos macrófagos, e ajudam as células não infectadas a serem resistentes a infecção (LI et al., 2020).

Já a imunidade adaptativa gera uma resposta imune mais específica e de memória. As células T, principalmente linfócitos T CD4+ e T CD8+, atuam no combate ao vírus, sendo que as células T CD4+ promovem a produção de anticorpos específicos do vírus pela ativação das células B dependentes de T, e as células T CD8+ citotóxicas, com ação nas células infectadas por vírus (LI et al., 2020). Foi descoberto que uma região da proteína E do SARS-CoV interferem na sua ligação a proteínas anti-apoptóticas e induz a apoptose de células T, durante o estágio avançado da infecção (YANG et al., 2005), e a redução dessas células T pode prolongar a infecção e a sobrevivência viral (LI et al., 2020).

A proteína S, responsável pela entrada do vírus nas células hospedeiras é o principal alvo antigênico dos anticorpos neutralizantes. As proteínas N e M também apresentam uma antigenicidade (ZHENG; SONG, 2020). Para o SARS-CoV, pesquisas mostram que a resposta das células T às proteínas S, M e N do vírus é duradoura e persistente (LI et al., 2020). Estudos mostraram que IgG e anticorpos neutralizantes tiveram pico até 4 meses depois da infecção e a partir daí diminuindo gradualmente, e foram detectados em pacientes convalescentes até 2 anos depois da infecção. Os dados para o SARS-CoV-2 apresentam uma semelhança ao SARS-CoV, sendo assim, seus dados sobre reinfecção e tempo de proteção podem auxiliar nos estudos para o vírus mais recente (LIN et al., 2020). Estudos feitos sobre a soroconversão na infecção por SARS-CoV-2 mostram uma média de 11 dias para IgM e de 14 dias para IgG (LONG et al., 2020). Também foi documentado soroconversão precoce com 3 a 5 dias do início da infecção como visto no estudo de Long e colaboradores (2020).

2.3 COVID-19

A doença causada pelo SARS-CoV-2 foi chamada de COVID-19 e possui um variado espectro clínico que vai de infecções assintomáticas ou com poucos sintomas (oligossintomáticos), que de acordo com a OMS são a maioria dos pacientes (cerca de 80%), a quadros mais graves, sendo que cerca de 20% dos casos detectados necessitam de atendimento hospitalar devido a problemas respiratórios e entre eles, aproximadamente 5% requerem suporte ventilatório. A COVID-19 apresenta sintomas variados, sendo os mais comuns a tosse, coriza, febre, dor de garganta, dificuldade para respirar, perda de olfato (anosmia), alteração do paladar (ageusia), distúrbios gastrintestinais (náuseas/vômitos/diarreia) e dispneia (falta de ar). Podem ser desde um resfriado, um quadro respiratório agudo com os sintomas de síndrome gripal citados, até uma pneumonia severa (BRASIL. 2020).

O período de incubação, que é o tempo em que os sintomas levam para aparecer desde a infecção pelo vírus, pode ser de 2 a 14 dias, em média 5 dias (LAUER et al., 2020). A transmissão, que se dá usualmente por gotículas de saliva e secreções nasais, pois as partículas virais se encontram no trato respiratório do paciente, pode ocorrer até 10 dias após o início dos sintomas (PASCARELLA et al., 2020). Há casos de transmissão de pacientes assintomáticos, como mostra o estudo de Lauer e colaboradores (2020) e por isso as autoridades de saúde recomendam o isolamento de até 14 dias de pacientes com casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.

2.4 Diagnóstico da COVID-19

Diagnosticar o paciente com a COVID-19, tanto as infecções atuais quanto anteriores já curadas, é de grande importância para proteger a população. Tratar os pacientes da maneira adequada e fornecer dados às autoridades, que assim podem realizar medidas para combater, tratar e prevenir a doença. Segundo o Ministério da Saúde, temos uma associação de métodos para diagnosticar a COVID-19: o diagnóstico clínico, no qual o médico avalia os sinais e sintomas do paciente, levando em consideração a idade e outros fatores de risco do paciente, saturação do oxigênio e frequência cardíaca; o diagnóstico clínico-epidemiológico, no qual é avaliado, além dos sinais e sintomas, se o paciente teve contato com pessoas que tiveram sintomas característicos da doença e resultado laboratorial positivo; o diagnóstico clínico de imagem, no qual avalia pacientes com sintomas ou óbitos que não foi possível obter confirmação do teste laboratorial, que apresente alterações tomográficas; e o diagnóstico laboratorial (BRASIL, 2020), que será o objeto de estudo deste trabalho.

Os testes laboratoriais podem ser diretos, os quais detectam a presença do vírus por meio detecção de seu material genético ou as proteínas virais e assim indicar uma infecção atual, ou

indiretos, os quais detectam os anticorpos produzidos contra o vírus e indicar um contato posterior com o vírus ou uma soroconversão precoce de uma infecção (LA MARCA et al., 2020).

Atualmente os testes laboratoriais realizados são os testes diretos de RT-PCR em tempo real e imunocromatografia para detecção de antígeno, que são para detectar a presença do vírus na amostra do paciente, indicando uma infecção atual. Os testes indiretos, que são testes imunológicos utilizados no auxílio do diagnóstico e triagem de casos, sendo que resultados positivos não são usados como diagnóstico final e resultados negativos não excluem uma possível infecção, são testes visam detectar se há ou não a presença de anticorpos humanos (IgG e IgM) produzidos especificamente contra o SARS-CoV-2 ou antígenos do vírus, e são eles: ensaio imunoenzimático (ELISA); imunoenensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA) e imunocromatografia (teste rápido) para detecção de anticorpos (KFOURI; COHEN, 2020).

A coleta de amostras para os testes diretos é preferencialmente feita no trato respiratório superior. O swab de nasofaringe (SNF) é o recomendado, mas também pode ser de orofaringe, concha nasal média ou amostras de lavagem/aspirado nasal e lavado broncoalveolar. O vírus também pode ser detectado em amostras de sangue e fezes, porém são menos confiáveis que amostras do trato respiratório (LA MARCA et al., 2020). Para os testes indiretos utiliza-se amostra de sangue total, soro ou plasma do paciente (KFOURI; COHEN, 2020).

2.5 RT-PCR

A PCR, técnica de reação em cadeia da polimerase (polymerase chain reaction), desenvolvida por Kary Mullis em 1983, possibilita a síntese de DNA a partir de sequências-alvo de DNA definidas, capazes ampliar e produzir uma grande quantidade de uma sequência desejada. Para fazer essa ampliação seletiva, é necessário desenhar dois oligonucleotídeos iniciadores (primers ou amplificadores), projetando-os de maneira em que um é complementar ao filamento de uma molécula de DNA em um lado da sequência-alvo e o outro é complementar ao outro filamento da molécula de DNA no lado oposto da sequência-alvo, e quando forem adicionados ao DNA molde desnaturado, eles iram se ligar ao seus complementares na sequência que foi escolhida. Juntamente de uma DNA polimerase termoestável e nucleotídeos de DNA (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), se inicia a síntese das novas fitas de DNA, gerando assim a reação em cadeia, pois as fitas geradas servirão como molde para uma nova síntese de outras sequências de DNA alvo nos próximos ciclos, ou seja, gera uma amplificação exponencial da sequência-alvo (LIPAY; BIANCO, 2015).

A PCR também pode ser utilizada para análise de pequenas amostras de RNA, por meio da RT-PCR, uma reação da transcriptase reversa seguida de PCR, que será quantitativa. Essa técnica é utilizada para gerar uma fita dupla de DNA através de uma fita simples de RNA, pois

utiliza o RNA como molde, e a partir dele a enzima transcriptase reversa irá sintetizar a cadeia de DNA complementar (cDNA), esse cDNA então será utilizada como modelo na técnica da PCR. (LIPAY; BIANCO, 2015). Primers para regiões de códigos específicos do RNA otimizam a reação da região de transcrição desejada. A técnica de RT-PCR tem como vantagem sua sensibilidade e requer uma quantidade relativamente pequena de amostra (BACHMAN, 2013).

2.6 ELISA

O ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA) é utilizado para identificar e quantificar o analito, como anticorpos ou antígenos, marcados com uma enzima ou molécula que produz um sinal visível. A análise é feita adicionando o analito pesquisado, com propriedades de ligação específicas, a uma fase sólida estacionária e depois é possível localizá-lo por de seu conjugado com um marcador, que ao ser ativado emite um sinal que é detectado, então se tem uma relação entre a intensidade do sinal emitido e a quantidade do antígeno ou anticorpo em estudo (SILVA, 2014).

As variações do ELISA incluem o teste indireto, sanduíche e competição. No ELISA indireto, o antígeno específico é adsorvido no poço da placa, e então a amostra é adicionada. Então anticorpos secundários marcado com a enzima (geralmente fosfatase alcalina ou peroxidase), específico para o anticorpo primário que deseja ser encontrado, é adicionado e quando o substrato da enzima for adicionado, a reação irá gerar uma cor. A concentração de anticorpo presente na amostra é proporcional ao sinal emitido (LEQUIN, 2005).

No ELISA sanduíche, o anticorpo para um antígeno específico é adsorvido no poço e a amostra com o antígeno que se liga a esse anticorpo é adicionado. Então é adicionado outro anticorpo específico para o antígeno, e, por fim, um terceiro anticorpo ligado à enzima de marcação é adicionado. Quando essa enzima reagir com o substrato adicionado vai gerar cor. A intensidade do sinal emitido na reação é proporcional à quantidade de antígeno presente na amostra (LEQUIN, 2005).

Já o ELISA competitivo é projetado para que, no caso da detecção de um antígeno, um antígeno purificado competirá com o antígeno na amostra pela ligação a um anticorpo que foi adsorvido no poço de placa, e o mesmo vale para quando o alvo for a detecção de anticorpos, onde é adsorvido um antígeno e os anticorpos purificados marcados competiram com os anticorpos da amostra. Utilizando como exemplo a detecção de antígeno, o anticorpo específico do antígeno alvo é adsorvido na placa antes da incubação com a amostras, e o antígeno ligado à enzima (antígeno marcado) também é adicionado, sendo que ele só irá se ligar ao anticorpo caso o local de ligação não esteja ocupado pelo antígeno da amostra. Ambos os antígenos não ligados são lavados e o substrato é adicionado, e o sinal produzindo é inversamente proporcional

à concentração de antígeno na amostra, já que quanto maior essa concentração na amostra, menos antígenos marcados se ligam ao anticorpo e assim mais fraco é o sinal emitido (KOHL; ASCOLI, 2017).

2.7 ECLIA

O teste de eletroquimioluminescência se baseia na utilização de um complexo de rutênio e tripropilamina (TPA), o rutênio é oxidado em um eletrodo e reduzido sem inverter a polaridade do eletrodo por meio da adição da TPA na mistura da reação. A oxidação eletroquímica da amina ocorre junto com a oxidação do rutênio, e o cátion radical resultante sofre desprotonação para formar um radical livre amina, ela é um forte agente redutor e transfere um elétron de volta para o rutênio, esse processo é suficientemente exotérmico para deixar o rutênio em um estado eletronicamente excitado que posteriormente emite um fóton. (WILD, 2013)

Para realizar os imunoenaios, o marcador de rutênio é ligado a anticorpos em grânulos suspensos. Dependendo se o ensaio é competitivo ou sanduíche, um análogo do analito ou um segundo anticorpo é marcado, esses grânulos servem para reduzir a acessibilidade do rutênio ao eletrodo. No ensaio competitivo, há a inibição da ligação do antígeno marcado com os grânulos, de forma que o sinal aumenta com o aumento da concentração de antígeno. No ensaio de sanduíche, o anticorpo marcado se liga aos grânulos em resposta ao aumento da concentração de antígeno, fazendo com que o sinal diminua. (WILD, 2013)

2.8 Teste rápido

Em janeiro de 2021, a ANVISA divulgou a nota técnica N°7/2021 com orientações para a realização de testes rápidos, do tipo ensaios imunocromatográficos, explicitando a necessidade da adoção de ações ágeis e efetivas no atual cenário da pandemia. Também foi publicada a Resolução-RDC nº 377, de 28 de abril de 2020, que autorizou em caráter temporário e excepcional, a realização dos testes rápidos em farmácias, ampliando a oferta para testes rápidos no país. Até o período de realização desse estudo, segundo dados do Ministério da Saúde, o Brasil já realizou mais de 9.500.000 de testes rápidos, representando 33,4% das testagens realizadas no país.

Os testes rápidos imunocromatográficos registrados até o momento pela Anvisa são para pesquisa de anticorpos (ou sorológicos), que identifica anticorpos produzidos a partir do contato com o vírus em amostra de sangue total, soro e plasma, pesquisa de anticorpo total e pesquisa de anticorpo específico e devem ser realizados com, no mínimo 8 dias dos sintomas. Também são registrados os testes para pesquisa de antígeno, que identificam fragmentos de proteínas do vírus em amostras coletadas do trato respiratório superior, como as realizadas por meio de

swab, detectando a infecção ativa e podem ser realizados em pacientes já no início dos primeiros sintomas.

2.8.1 Teste de detecção de anticorpo

Os testes rápidos que detectam os anticorpos IgM e IgG utilizando uma amostra de sangue obtida por um furo no dedo, são ensaios imunocromatográficos de fluxo lateral, onde uma tira de membrana é revestida com duas linhas, uma com um conjugado de nanopartícula de ouro-anticorpo e outra com anticorpos. A amostra de sangue é colocada na membrana, e as proteínas são carregadas através da tira por capilaridade, ao passar na primeira linha o antígeno se liga ao complexo de nanopartícula-anticorpo, e o complexo flui através da membrana (LA MARCA et al., 2020).

Os testes rápidos costumam apresentar baixo desempenho diagnóstico em relação a outras metodologias de testes, um dos fatores é a provável baixa concentrações de anticorpos, o que contribui para resultados falso-negativos (LA MARCA et al., 2020).

2.8.2 Teste de detecção de antígeno

Os testes rápidos de detecção de antígenos (Ag-TDRs) para SARS-CoV-2 tem como a principal vantagem a detecção rápida de proteínas virais (antígenos). Apesar dos testes de antígeno serem muito específicos para o vírus, eles podem não detectar todas as infecções ativas e, portanto, tem maiores chances de resultados falso-negativos do que o RT-PCR (CHAU; STROPE; FIGG, 2020). Recomendações atuais da OMS afirmam que os Ag-TDRs precisam identificar corretamente mais casos do que perderiam (sensibilidade $\geq 80\%$) e ter uma especificidade muito alta ($\geq 97-100\%$).

A maioria dos Ag-TDRs para COVID-19 tem como método a imunodetecção de fluxo lateral do tipo sanduíche. Ag-TDRs são geralmente compostos por um cassete de plástico com poços para inserir a amostra e o tampão, uma tira de matriz de nitrocelulose, com uma linha de teste com anticorpo ligado específico para complexos de antígeno-anticorpo conjugado e uma linha de controle com anticorpo específico para anticorpo conjugado. O analito alvo na maioria dos Ag-TDRs são as proteínas do nucleocapsídeo do vírus, já que são o alvo relativamente mais abundante. Comumente, os materiais necessários para a realização do teste se encontram presentes no kit comercial, desde os materiais para coleta até o tampão a ser utilizado e os resultados podem ser lidos entre 10 a 30 minutos (WHO, 2021)

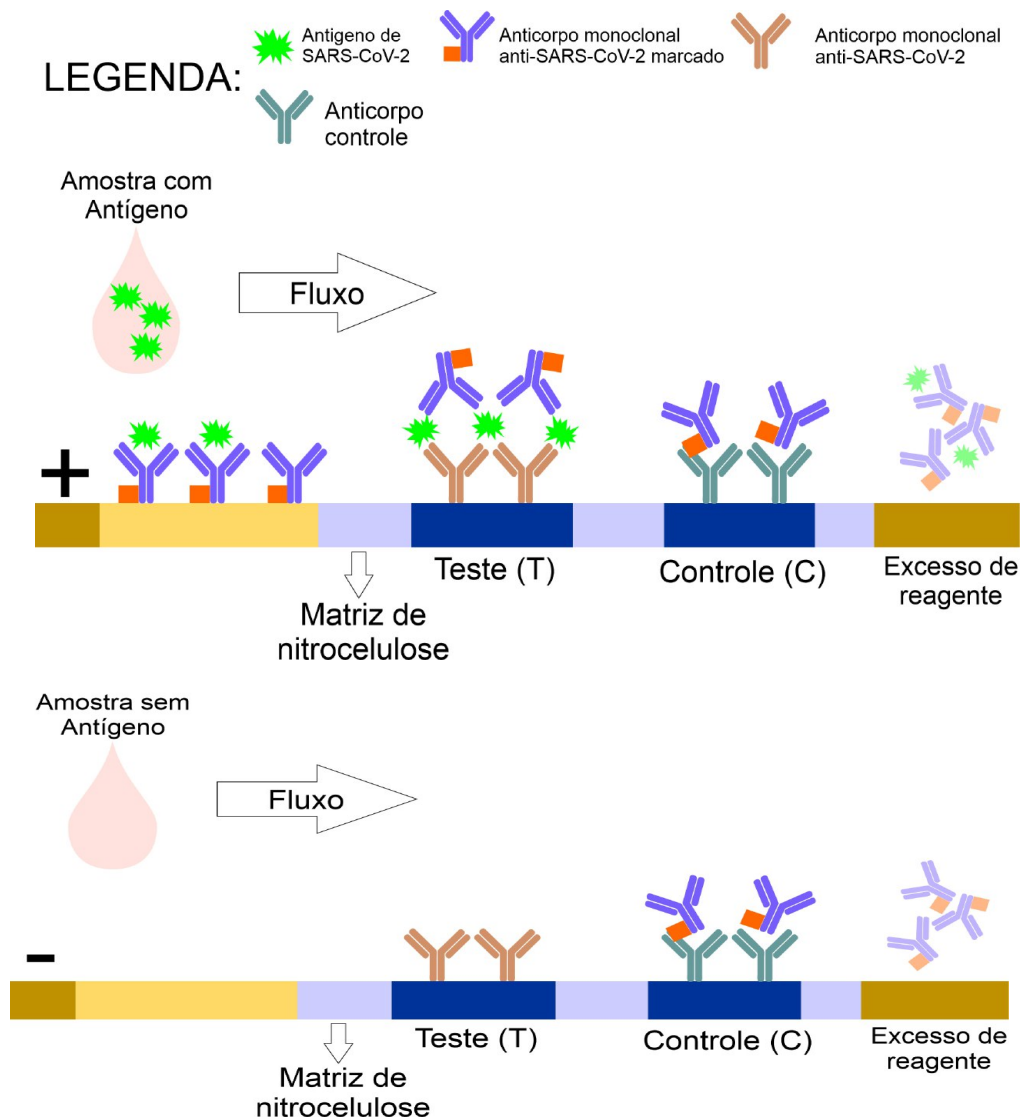


Figura 2 - Imunocromatografia de fluxo lateral. Fonte: Próprio autor.

2.9 Parâmetros analíticos

Para avaliar o desempenho de um teste para diagnóstico existem parâmetros que devem ser levados em consideração. Ao se obter resultados numéricos da avaliação de um teste, é possível estudar sua performance, compreendendo suas qualidades e limitações e em que situações seu uso é indicado.

2.9.1 Sensibilidade e especificidade

A sensibilidade e especificidade são um dos parâmetros utilizados para avaliar o desempenho de um teste. A sensibilidade indica a probabilidade de se ter um resultado positivo em um paciente que possui a doença (verdadeiro positivo), a especificidade é a probabilidade de se ter um resultado negativo em um paciente que não possui a doença (verdadeiro negativo). Portanto, para identificar os pacientes verdadeiramente doentes ou não doentes, os testes analisados nesse estudo devem realizar a comparação com testes diagnóstico confirmatório (o padrão ouro, PCR), para confirmarem sua sensibilidade e especificidade. (MOREIRA, 2011)

2.9.2 Valor preditivo positivo e negativo.

Valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) variam e são dependentes da prevalência da doença de acordo com a população examinada, possuindo maior utilidade clínica. Eles indicam a proporção de doentes entre os resultados positivos de um teste (VPP) e a proporção de sadios (sem a doença) entre os resultados negativos de um teste (VPN). Por se tratar de valores que dependem da prevalência da doença, não podem ser generalizados para outro tipo de estudo com populações e doenças com perfil diferente do analisado, nem realizar comparações entre diferentes testes (MOREIRA, 2011).

3 – OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Essa revisão tem como objetivo reunir dados e informar sobre a performance dos testes rápidos de detecção de antígeno para diagnosticar a COVID-19.

3.2 Objetivos específicos

- Reunir e avaliar as informações dos Ag-TDRs disponíveis, explicitando seu desempenho em diversas situações no enfrentamento da pandemia.
- Coletar dados sobre a sensibilidade e especificidade e assim informar sobre a performance e qualidade dos testes rápidos utilizados na detecção do antígeno.

4 – METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão integrativa baseada em uma metodologia predefinida e devidamente protocolada. Os critérios definidos para realização da busca dos artigos foram a definição dos termos de pesquisa, utilizando o acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparação e *Outcomes*/desfecho) para definir a questão principal da pesquisa; a definição das bases de dados que serão utilizadas e a estratégia de busca; avaliação dos artigos encontrado; realizando uma triagem e seleção dos artigos; extração de dados encontrados e a síntese.

As bases de dados utilizadas foram Biblioteca virtual em saúde (BVS), Periódicos Capes e Pubmed. Foi definido um filtro de artigos publicados entre 2019 e 2021, sem restrição de linguagem. O período de busca teve início em setembro de 2020 e seguiu até abril de 2021. A estratégia de busca foi feita de forma que os termos de busca contemplassem o foco principal do trabalho de mostrar o desempenho dos Ag-TDRs, que responde a seguinte pergunta estruturada utilizando o acrônimo PICO: Qual o desempenho dos testes rápidos no auxílio do diagnóstico da COVID-19?

P: População geral, com ou sem COVID-19 (com ou sem sintomas?)

I: Testes rápido de detecção de antígeno

C: RT-PCR

O: Sensibilidade e especificidade

Os termos criados foram combinados utilizando o operador booleano AND, garantindo que os resultados encontrados possuam os termos relacionados entre si. O termo de busca definido foi (sars-cov-2 antigen test) AND (ag test covid-19) AND (specificity and sensitivity) e foi utilizado nas três bases de dados selecionadas.

Para a avaliação dos artigos encontrados foi realizada uma etapa inicial de triagem que consiste na leitura do título e resumo do estudo. O critério utilizado nessa etapa foi definido de forma que o teste utilizado esteja no título e no resumo do artigo, sendo descartados aqueles que não se enquadram nesse critério. Após essa etapa, para avaliar e confirmar a elegibilidade dos artigos, foram definidos os critérios de inclusão e exclusão e então se deu a leitura completa dos textos para selecionar os artigos elegíveis e descartar os que não se enquadram nos critérios definidos.

Para o processo de avaliação dos resultados, os seguintes passos foram realizados: os artigos encontrados no PubMed e BVS foram salvos em formato CSV (comma-separated

values), exportados para o Excel, em planilhas separadas, e organizados deixando apenas o título de cada artigo, os resultados do Portal Capes foram adicionados manualmente na planilha do Excel. Para assegurar uma avaliação cuidadosa, a etapa de triagem foi realizada separadamente em cada base de dados. Ao fim da triagem, foram colocados os resultados em uma única planilha e os títulos organizados em ordem alfabética, assim, um dos critérios de exclusão foi aplicado, removendo os artigos duplicados. Após essa etapa, foi feita a leitura completa dos textos seguindo os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão

- Ter o teste utilizado no título, resumo e metodologia do trabalho;
- Conter dados suficientes sobre o desempenho dos testes em estudo;
- Ser um artigo original;
- Publicados entre 2019 a 2021.

Critérios de exclusão

- Estudo de meta-análise ou revisão sistemática;
- Artigos que não abrangem o tipo de teste em estudo;
- Estudos com outros tipos de vírus;
- Artigos duplicados;
- Publicados antes de 2019.

Para a leitura completa dos artigos foram definidas as informações de maior relevância que deveriam ser extraídas após a seleção dos estudos, garantindo que os artigos selecionados possuam os dados necessários para um resultado completo. As informações que devem ser coletadas durante a extração de dados e inclusão na síntese do trabalho se encontram no quadro 1.

Quadro 1. Extração de dados para testes de antígeno

Título
Referência (ano/autor/país)
Tipo de estudo
Objetivo do estudo
População
Amostra utilizada
Teste rápido utilizado
Alvo detectado

Teste utilizado para confirmação
Número de pacientes/amostras
Dia da realização do teste em relação aos sintomas
Sensibilidade
Especificidade

Fonte: Próprio autor

5 – RESULTADOS

Seleção de artigos

Com a realização das buscas nas bases de dados estabelecidas utilizando os termos de busca (sars-cov-2 antigen test) AND (ag test covid-19) AND (specificity and sensitivity) foram obtidos 92 artigos, sendo 46 no BVS, 10 no Portal Capes e 36 no PubMed. Ao realizar a triagem dos artigos aplicando os critérios de exclusão descritos na metodologia, foram excluídos 61 artigos, dos quais 16 não atendiam o objetivo do trabalho, 1 era artigo de revisão e 44 estavam duplicados, como mostrado na figura 3.

Para a extração de dados dos artigos selecionados, foi utilizado as informações do quadro 1, que são título; referência (ano/autor/país); tipo de estudo; objetivo do estudo; população; amostra utilizada; teste rápido utilizado; alvo detectado; teste utilizado para confirmação; número de pacientes/amostras; dia da realização do teste em relação aos sintomas; sensibilidade e especificidade.

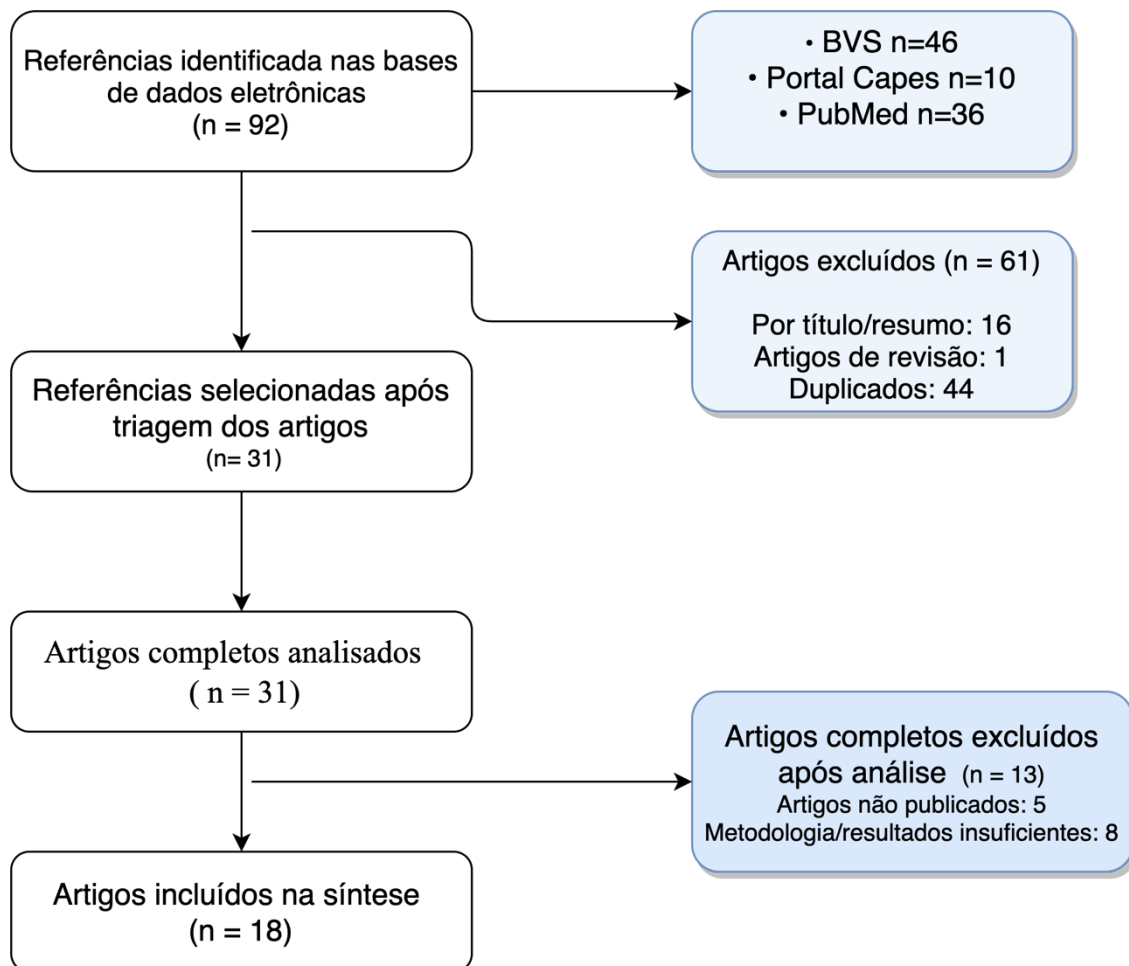


Figura 3- Fluxograma de estratégia de busca. Fonte: Próprio autor.

Após análise completa dos artigos, foram incluídos na síntese 18 estudos que possuíam informações completas e de interesse para este trabalho. Dos 18 artigos, foram estudadas 7 diferentes marcas, mostradas na figura 4, e 5 deles são aprovados pela ANVISA, como mostrado na tabela 1. A população em estudo variou entre 12 diferentes países, com metodologias variadas, sendo 12 estudos prospectivos, 3 retrospectivos e 3 não foram informados, e cada estudo definiu seu método de coleta e análise de amostras, bem como a seleção do grupo a ser estudado. Os dados dos 18 artigos encontrados se encontram resumidos na tabela 2.

Dos artigos selecionados, 7 analisaram diretamente o desempenho dos testes em relação aos dias do início dos sintomas. Isso incluiu 3 diferentes marcas de testes e esses dados se encontram na tabela 3. Os artigos que usaram as variáveis VPP e VPN para confirmar o desempenho do teste analisado se encontram na tabela 4.

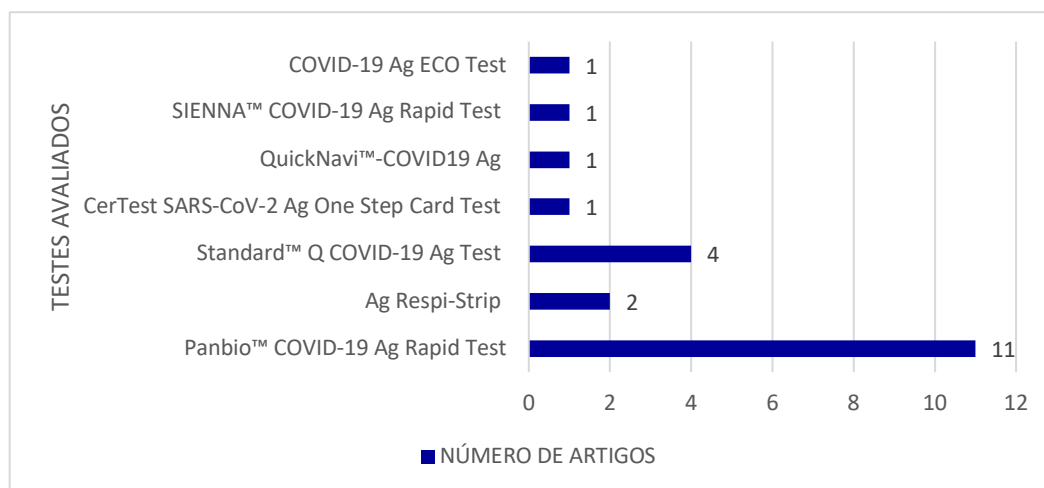


Figura 4 – Quantidade de testes avaliados. Fonte: Próprio autor

Tabela 1 – Testes rápidos de detecção de antígeno aprovados pela ANVISA.

TESTE	APROVADO
Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics)	SIM
SIENNA™ COVID-19 Ag Rapid Test (Salofa Oy)	NÃO
Standard™ Q COVID-19 Ag Test (SD Biosensor)	SIM
CerTest SARS-CoV-2 Ag One Step Card Test (Certest Biotec S.L.)	SIM
COVID-19 Ag ECO Test (ECO Diagnóstica)	SIM
Ag Respi-Strip (Coris BioConcept)	SIM
QuickNavi™-COVID19 Ag (Denka Co., Ltd.)	NÃO

Fonte: Próprio autor

Tabela 2 – Dados de identificação dos artigos selecionados

Título	Referência	País	Tipo de estudo	Marca de Ag-TDR estudado
Analytical and Clinical Performance of the Panbio COVID-19 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Test	(ALEMANY et al., 2020)	-	Retrospectivo	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics, EUA)
Analytical performances of the point-of-care SIENNA™ COVID-19 Antigen Rapid Test for the detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in nasopharyngeal swabs: A prospective evaluation during the	(MBOUMBA BOUASSA et al., 2021)	França	Retrospectivo	SIENNA™ COVID-19 Ag Rapid Test

COVID-19 second wave in France				
Diagnostic accuracy of two commercial SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests at the point of care in community-based testing centers	(BERGER et al., 2021)	Suíça	Prospectivo	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test e Standard™ Q COVID-19 Ag Test (SD Biosensor)
Diagnostic performance of CerTest and Panbio antigen rapid diagnostic tests to diagnose SARS-CoV-2 infection	(PÉREZ-GARCÍA et al., 2021)	Espanha	Retrospectivo	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test e CerTest SARS-CoV-2 Ag One Step Card Test
Evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag rapid test device) for SARS-CoV-2 detection in asymptomatic close contacts of COVID-19 patients	(TORRES et al., 2021)	Espanha	Prospectivo	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics, EUA)
Evaluation of rapid antigen detection kit from the WHO Emergency Use List for detecting SARS-CoV-2	(MAK et al., 2021)	Hong Kong	-	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics, EUA)
Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio COVID-19 Ag Rapid Test Device) for the diagnosis of COVID-19 in primary healthcare centers	(ALBERT et al., 2021)	Espanha	Prospectivo	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics, EUA)
Field evaluation of COVID-19 antigen tests versus RNA based detection: Potential lower sensitivity compensated by immediate results, technical simplicity and low cost	(MATSUDA et al., 2021)	Brasil	Prospectivo	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device e COVID-19 Ag ECO Test ECO Diagnóstica
Field evaluation of the performance of a SARS-CoV-2 antigen rapid diagnostic test in Uganda using nasopharyngeal samples	(NALUMANS I et al., 2021)	Uganda	Prospectivo	Standard™ Q COVID-19 Ag Test (SD Biosensor)
Implementation of rapid SARS-CoV-2 antigenic testing in a laboratory without access to	(BLAIRON et al., 2020)	Bélgica	Prospectivo	Ag Respi-Strip (Coris BioConcept)

molecular methods: Experiences of a general hospital				
Multicenter evaluation of the Panbio COVID-19 Rapid Antigen-Detection Test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection	(MERINO et al., 2021)	Espanha	Prospectivo	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics, EUA)
Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms	(LINARES et al., 2020)	Espanha	-	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics, EUA)
Panbio™ rapid antigen test for SARS-CoV-2 has acceptable accuracy in symptomatic patients in primary health care	(BULILETE et al., 2021)	Espanha	Prospectivo	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics, EUA)
Performance evaluation of a lateral flow assay for nasopharyngeal antigen detection for SARS-CoV-2 diagnosis	(PEÑA-RODRÍGUEZ et al., 2021)	México	Prospectivo	Standard™ Q COVID-19 Ag Test (SD Biosensor)
Performance of a rapid antigen test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection	(CIOTTI et al., 2021)	Itália	-	Ag Respi-Strip (Coris BioConcept)
Real-life validation of the Panbio COVID-19 Antigen Rapid Test (Abbott) in community-dwelling subjects with symptoms of potential SARS-CoV-2 infection	(GREMMELS et al., 2021)	Holanda	Prospectivo	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics, EUA)
The evaluation of a newly developed antigen test (QuickNavi™-COVID19 Ag) for SARS-CoV-2: A prospective observational study in Japan	(TAKEUCHI et al., 2021)	Japão	Prospectivo	QuickNavi™-COVID19 Ag
Validation of the STANDARD Q COVID-19 antigen test in Vojvodina, Serbia	(RISTIĆ et al., 2021)	Sérvia	Prospectivo	Standard™ Q COVID-19 Ag Test (SD Biosensor)

Fonte: Próprio autor

Tabela 3 – Desempenho dos testes em relação ao início dos sintomas

Título	Teste utilizado	Desempenho em relação ao início dos sintomas
Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio COVID-19 Ag Rapid Test Device) for the diagnosis of COVID-19 in primary healthcare centers	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics)	A sensibilidade foi levemente maior em pacientes testados com tempo entre o início dos sintomas menor que 5 dias (80,4%).
Multicenter evaluation of the Panbio COVID-19 Rapid Antigen-Detection Test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics)	A sensibilidade foi maior em pacientes com 5 dias ou menos de evolução clínica da doença (91,8%) do que 6 a 7 dias de evolução clínica (80,9%). 23,5% dos resultados falso-negativos encontrados foram testados entre 6 e 7 dias desde o início dos sintomas.
Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics)	A sensibilidade foi de 85,3% em pacientes testados com menos que 5 dias de início dos sintomas, com menos que 7 dias do início a sensibilidade foi de 86,5% e com 7 ou mais dias a sensibilidade foi de 53,8%.
Diagnostic performance of CerTest and Panbio antigen rapid diagnostic tests to diagnose SARS-CoV-2 infection	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics)	A sensibilidade foi alta em pacientes testados nos primeiros 5 dias desde o início dos sintomas, sendo de 91,3%, e diminuiu significativamente a partir do sexto dia desde o início dos sintomas, atingindo 58,2% entre 6 e 10 dias, e 25,9% a partir de 10 dias.
Diagnostic performance of CerTest and Panbio antigen rapid diagnostic tests to	CerTest SARS-CoV-2 Ag One Step Card Test	A sensibilidade em pacientes testados nos primeiros 5 dias desde o início dos sintomas foi de 84,8%, e diminuiu significativamente a partir do sexto dia desde o início dos sintomas, atingindo 49,1% entre 6 e 10 dias, e 18,5% a partir de 10 dias.

diagnose SARS-CoV-2 infection		
Validation of the STANDARD Q COVID-19 antigen test in Vojvodina, Serbia	Standard™ Q COVID-19 Ag Test (SD Biosensor)	<p>A sensibilidade teve valores máximos nos primeiros 5 dias de início dos sintomas (100% com 1 dia, 83,3% com 2 dias, 66,7% com 3 dias, 71,4% com 4 dias e 100% com 5 dias de sintomas).</p> <p>No período entre 6 e 10 dias a sensibilidade foi de 55,6%, no período de 11 a 15 dias foi de 50% e com mais de 16 dias após o início dos sintomas foi de 0%.</p>

Fonte: Próprio autor.

Tabela 4 – Valor preditivo positivo e negativo encontrado nos estudos

Referência	Teste utilizado	Prevalência	VPP e VPN	SE	ES
(ALEMANY et al., 2020)	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device	*Probabilidade pré-teste de 5%	VPN foi de 99,6% e aumentou conforme a probabilidade pré-teste diminuiu, o VPP com probabilidade pré-teste de 5% foi de 81,5% e diminuiu conforme a probabilidade pré-teste diminuiu	-	-
(TORRES et al., 2021)	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device	12,4%	VPN foi de 93,1,5%, não sendo informado o VPP	-	-
(ALBERT et al., 2021)	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device	*5%	VPN de 99%	-	-
		*10%	VPN de 100%		
(MERINO et al., 2021)	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device	37,5%	VPP de 97,8% e VPN de 94,6%		
		*10%	VPP de 89,3% e VPN de 98,9%,	-	-

		*5%	VPP de 79,8% e VPN 99,5%		
		Geral: 10,2%	VPP de 98,0% e VPN de 96,8%	71,4%	99,8%
(BULILETE et al., 2021)	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device	Sintomas de COVID-10: 10,9%	VPP de 100% e VPN de 97,6%	80.0%	100%
		Contato próximo: 10,2%	VPP de 96,3% e VPN de 96,6%	69.7%	99,7%
		Motivo desconhecido: 7,8%	VPP de 100% e VPN de 94,6%	33.3%	100%
(MATSUDA et al., 2021)	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device	10%	VPP de 64.7% e VPN de 100%		
		20%	VPP de 80.5% e VPN de 100%		
		30%	VPP de 87.6% e VPN de 100%	-	-
		50%	VPP de 94.3% e VPN de 100%		
		70%	VPP de 97.5% e VPN de 100%		
(MATSUDA et al., 2021)	COVID-19 Ag ECO Test	10%	VPP de 80% e VPN de 98%		
		20%	VPP de 90% e VPN de 95,6%		
		30%	VPP de 93,3% e VPN de 92,6%		
		50%	VPP de 97,3% e VPN de 84,6%	-	-
		70%	VPP de 98,8% e VPN de 69,7%		
(BERGER et al., 2021)	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test	23,2%	VPP de 99,4% e VPN 94,1%	89%	99,7%
(BERGER et al., 2021)	Standard™ Q COVID-19 Ag Test	36,1%	VPP de 100% e VPN 95,8%	85,5%	100%

(PEÑA-RODRÍGUEZ et al., 2021)	Standard™ Q COVID-19 Ag Test	28,2%	VPP de 100% e VPN de 91%	75,9%	100%
(BLAIRON et al., 2020)	COVID-19 Ag Respi-Strip assay (Coris Bioconcept)	-	VPP de 100%	30%	100%
(CIOTTI et al., 2021)	COVID-19 Ag Respi-Strip assay (Coris Bioconcept)	20%	VPP de 100% e VPN de 85.25%	30%	100%
TAKEUCHI et al., 2021)	QuickNavi™- COVID19 Ag	-	VPP de 100% e o VPN de 98,7% em geral	86,7%	100%
		-	VPP de 100% e VPN de 99,1% em pacientes sintomáticos	91,7%	100%
		-	VPP de 100% e VPN de 92,0% em pacientes assintomáticos	75,8%	100%

Legenda: VPP – Valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo; SE – sensibilidade; ES - especificidade. *Valor de prevalência estimado pelo estudo.

Fonte: Próprio autor

Com a grande variedade de metodologias e grupos de estudo, não foi viável realizar a comparação das variáveis como sensibilidade, especificidade, VPP e VPN entre diferentes testes e marcas. Para compilar os resultados de forma que as informações principais de cada artigo sejam bem elucidadas e discutidas, serão apresentados os tópicos com os estudos em cada marca do Ag-TDR utilizado. Variáveis como idade, sexo, sintomas, tempo em relação ao início dos sintomas, entre outras, serão explicitadas apenas nos estudos que utilizam a variável no resultado e desfecho do trabalho.

- **Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics, EUA)**

Este é um ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral que tem como alvo a proteína N do nucleocapsídeo do SARS-Cov-2 em amostras de nasofaringe. Segundo as informações do fabricante, o kit Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device contém uma tira de membrana pré-revestida com anticorpo antiSARS-CoV-2 imobilizado na linha de teste e na linha de controle revestida por IgY monoclonal de camundongo antigalinha. Dois tipos de conjugados (IgG humana específica para conjugado de ouro SARS-CoV-2 Ag e conjugado de ouro IgY de galinha) movem-se em direção a membrana, reagindo com o anticorpo antiSARS-CoV-2 e com IgY monoclonal de camundongo antigalinha pré-revestido. Para um resultado positivo, a IgG humana específica para o conjugado de ouro SARS-CoV-2 Ag e o anticorpo antiSARS-CoV-2 formarão uma linha de teste na linha de resultados. Uma linha de controle visível é necessária para indicar que um resultado de teste é válido.

Para avaliar o desempenho desse teste, ALEMANY e colaboradores (2020) analisou, de forma retrospectiva, amostras em swabs congelados de 1406 indivíduos (média de 40 anos) com resultado de RT-PCR conhecido. Os grupos de pacientes estudados foram 446 (31,7%) indivíduos sintomáticos, 473 (33,6%) indivíduos que tiveram contato com casos sintomáticos, ambos com amostra de swabs nasofaríngeos, e 487 (34,6%) indivíduos assintomáticos com amostras de swabs de concha média nasal coletados em campanhas de triagem. O Ag-TDR identificou o vírus em 872 de 951 amostras positivas para PCR (sensibilidade 91,7%; IC de 95% 89,8-93,4) e negativou em 450 de 455 amostras negativas para PCR (especificidade 98,9%; 97,5–99,6).

O estudo mostrou que a sensibilidade aumenta quando os valores de ciclo limiar (Ct, do inglês *Cycle Threshold*) são mais baixos. Um baixo valor de Ct significa que há uma maior carga viral na amostra, já que menos ciclos foram necessários para identificar o material genético do vírus, o contrário também se aplica, já que uma baixa carga viral requer maior número de ciclos. Com isso, o Ag-TDR é mais sensível para detectar amostras com alta carga viral.

Também foi registrada sensibilidade maior entre as amostras para identificação de caso (92,6%) e rastreamento de contato (94,2%) do que a triagem assintomática (79,5%), na qual teve um aumento quando considerado valores menores de Ct, chegando a 100% em Ct menor que 25. Como o estudo é retrospectivo e não realizou a amostragem com conhecimento do ambiente e contexto, não foi possível fazer estimativas diretas do VPP e VPN, então foi feita uma probabilidade pré-teste de 5%, consistente com a prevalência observada em campanhas de triagem assintomática em ambientes de alto risco e o VPN foi de 99,6% (99,5–99,7) e aumentou conforme a probabilidade pré-teste diminuiu, o VPP com probabilidade pré-teste de 5% foi de 81,5% (65,0-93,2) e diminuiu conforme a probabilidade pré-teste diminuiu.

No estudo de TORRES e colaboradores (2021), foram analisados 634 indivíduos assintomáticos, no período de 16 de outubro e 20 de novembro de 2020, sendo 338 que tiveram contato familiar próximo e 296 que tiveram contato próximo não-familiar com pacientes com COVID-19, e as amostras foram coletadas com SNF. O Ag-TDR foi feito no momento da coleta e uma amostra enviada para o laboratório para realização da RT-PCR. De 79 (12,4%) testes positivados pela RT-PCR, 38 (48,1%) tiveram resultado positivo no teste rápido, e não houve casos de teste rápido positivos para RT-PCR negativos, tendo uma sensibilidade geral de 48,1% e a especificidade geral de 100%. Com a prevalência de 12,4% o VPN do teste foi de 93,1,5%, não sendo informado o VPP.

Como esperado, a carga viral nas amostras foi significativamente maior em teste rápido positivos do que nas amostras negativadas pelo teste rápido, e chegando a uma sensibilidade de 96,8% quando as amostras com $Ct \leq 20$ foram analisadas separadamente.

Os indivíduos com contato familiar foram testados em média de 2 dias (1 a 7 dias) após o diagnóstico do caso inicial, e 33 testes rápidos positivaram sendo que 65 tiveram resultados positivos no RT-PCR, e segundo as análises estatísticas dos autores, a probabilidade do Ag-TDR ser positivo ou negativo não estava relacionada ao tempo decorrido desde o diagnóstico do caso inicial. Para indivíduos com contato não familiar, foram testados em uma média de 6 dias (1 a 7 dias) após a exposição auto relatada, 5 indivíduos apresentaram resultados positivos para ambos os testes e 9 tiveram resultados positivos na RT-PCR e negativos para o teste rápido, e, também segundo a análise estatística, o tempo médio desde a exposição até a testagem foi semelhante entre os indivíduos com o teste rápido positivo ou negativo.

Os dados encontrados pelas análises estatísticas definidas por TORRES e colaboradores (2021), mostra que o nível de concordância entre os resultados da RT-PCR e do Ag-TDR foi significativamente maior para contato familiar próximo, mas para contato não domiciliar a concordância foi menor, e a sensibilidade do teste rápido foi significativamente maior no primeiro

caso e significativamente menor no segundo caso. Clinicamente, indivíduos com Ag-TDR positivo eram mais propensos a se tornar moderadamente sintomáticos do que os que testaram negativo, o que pode mostrar uma ligação patogênica entre a carga de RNA do SARS-CoV-2 e o aparecimento dos sintomas da COVID-19 (TORRES et al., 2021).

Esse trabalho mostra que há uma baixa sensibilidade geral em indivíduos assintomáticos que tiveram contato com pacientes com COVID-19, mas pode identificar pessoas com alta carga viral, que são possivelmente mais contagiosos. Uma das limitações desse estudo é o número relativamente baixo de casos e a possibilidade de que as amostras tenham sido coletadas muito cedo após a exposição, principalmente onde a sensibilidade foi menor (contatos não domiciliar) (TORRES et al., 2021).

MAK e colaboradores (2021) fizeram uma avaliação do teste Panbio™, comparando-o com o estudo posterior que avaliava outra marca de teste rápido. No período de 3 de abril de 2020 a 20 de outubro de 2020, 105 amostras com resultado de RT-PCR conhecido foram testadas pelo teste rápido, sendo coletados swabs nasofaríngeos (SNF), swabs da garganta e saliva de garganta. As amostras foram colocadas em meio de transporte viral ou solução salina tamponada com fosfato, uma quantidade fixa foi misturada com o tampão de extração antes de seguir a metodologia com as instruções do fabricante.

Nesse estudo também foi avaliado a reatividade cruzada do kit do Ag-TDR, testando 13 isolados de vírus respiratórios, sendo eles de influenza A (H1pdm09), influenza A (H3), influenza B, adenovírus, coronavírus tipo OC43, coronavírus tipo 229E, vírus parainfluenza tipo 1, vírus parainfluenza tipo 2, vírus parainfluenza tipo 3, vírus parainfluenza tipo 4, vírus sincicial respiratório, rinovírus e enterovírus. Todos tiveram resultado.

Das 105 amostras testadas, o kit Panbio™ mostrou alta sensibilidade para amostras de carga viral alta (100%) e carga viral normal (88,9% em NF e 83,3% em saliva e swab de garganta) e baixa sensibilidade para amostras de carga viral baixa (0% em SNF e 11,1% em saliva e swab de garganta). A sensibilidade geral do teste variou de 73,3% a 75,5%.

Para avaliar o desempenho do kit Panbio™, ALBERT e colaboradores (2021) avaliaram 412 pacientes (327 adultos e 85 crianças até 16 anos) com suspeita clínica de COVID-19 atendidas em centros de atenção primária com sinais ou sintomas compatíveis que apareceram na semana anterior ao teste, no período de 2 de setembro e 7 de outubro de 2020. O teste rápido foi realizado imediatamente após a amostragem, seguindo as instruções do fabricante e as RT-PCRs foram realizados dentro de 24 horas após a coleta, ambos com amostras de SNF.

Dos 412 pacientes, 43 (10,4%) foram positivos para RT-PCR e para o teste rápido e 358 (86,9%) foram negativos em ambos os testes. De 54 amostras positivas para RT-PCR, 11 pacientes (2,7%) tiveram resultado negativo no teste rápido. Seguindo as análises estatísticas estabelecidas por ALBERT e colaboradores (2021), os dois métodos apresentam uma boa concordância.

Com esses resultados a sensibilidade geral do Ag-TDR foi de 79,6% (IC 95% 67,0–88,8%) e a especificidade geral foi de 100% (IC 95% 98,7–100%). A sensibilidade aumentou levemente em pacientes com tempo entre o início dos sintomas e a realização do teste em menos que 5 dias (80,4%, IC 95% 66,8–89,3%), e também foi obtida uma sensibilidade maior em adultos (82,6%, IC 95% 69,3–90,9%) do que em pacientes pediátricos (62,5%, IC 95% 30,6–86,3%). Para o VPN geral foi estimada uma prevalência de 5% e 10% (que condiz com a incidência de COVID-19 durante o período do estudo no departamento de saúde onde foi feito a pesquisa) foi de 99% (IC de 95% 97,4–99,6%) e 97,9% (IC de 95% 95,9–98,9), respectivamente.

O tempo desde o início dos sintomas até a realização do teste não diferiu entre os pacientes que positivaram ambos os testes (mediana de 3 dias, intervalo de 1-7 dias) e pacientes que tiveram resultados discordantes de RT-PCR positivos e Ag-TDR negativos (mediana de 2 dias, intervalo de 1-6 dias). Todas as 11 amostras que tiveram resultados discordantes (RT-PCR + e Ag-TDR -) tiveram resultados negativos na cultura (realizadas para confirmar ou negar a presença de SARS-CoV-2 na amostra).

No estudo de MERINO e colaboradores (2021) foi analisado um grupo de indivíduos (958) com sintomas clínicos (830) ou assintomáticos que tiveram contatos próximos com pacientes diagnosticados com COVID-19 (128), no período de setembro e outubro de 2020, recrutados em 10 hospitais diferentes entre Madri e País Basco. Foram incluídos apenas indivíduos com 7 ou mais dias do início dos sintomas ou da exposição a um caso confirmado e a idade média dos participantes era de 40 anos, sendo que 58 casos eram pacientes pediátricos (≤ 14 anos).

Duas amostras foram coletadas por paciente, sendo uma com o swab fornecido pelo kit Panbio™ e a outra com um swab adequado para colher amostra de vírus, incluindo o meio de transporte universal para RT-PCR. O teste rápido foi realizado no momento da coleta e as amostras para RT-PCR foram levadas para os laboratórios (cada hospital realizou sua própria metodologia usual para a PCR).

Dos 958 pacientes, 359 (37,5%) testaram positivo pela RT-PCR e 599 (62,5%) testaram negativo também no teste molecular. Já o teste rápido foi positivo em 332 (34,7%) casos e negativo em 626 (65,3%), e, segundo a análise estatística de MERINO e colaboradores (2021),

a concordância entre os dois métodos foi de 95,7%. A sensibilidade geral do Ag-TDR estudado foi de 90,5% (IC de 95% 87,5-93,6) e a especificidade geral de 98,8% (IC de 95% 98-99,7).

Os resultados diferiram entre os testes em 41 pacientes, sendo que 34 deles foram positivos na RT-PCR, mas negativos Ag-TDR, o que dá 3,5% do total de casos sendo falso-negativos, e os outros 7 resultados foram falso-positivos (RT-PCR-/ Ag-TDR +). Todos os 34 falsos-negativos foram em participantes sintomáticos, sendo que 33 deles (97,1%) tinham valores de Ct maior ou igual a 25 ciclos na RT-PCR (indicando baixa carga viral), e 8 deles (23,5%) foram testados entre 6 e 7 dias desde o início dos sintomas. Os sete falsos-positivos também ocorreram em pacientes sintomáticos testados entre 1 e 7 dias desde o início dos sintomas.

A sensibilidade também variou entre os hospitais de 67% a 100%, sendo maior que 80% em 9 dos 10 hospitais participantes. O hospital com sensibilidade de 67% teve apenas seis casos positivos por RT-PCR, onde três deles tinham valores de Ct maior ou igual a 25 ciclos e 2 deles foram negativos pelo teste rápido. A sensibilidade foi maior em pacientes que tiveram um valor menor de Ct (<25) (99,5%; IC 95% 98,4–100) do que valores maiores de Ct (≥ 25) (70,3%; IC 95% 61,7–78,7). A sensibilidade também foi maior em pacientes com 5 dias ou menos de evolução clínica da doença (91,8%; IC 95% 88,8–94,8) do que 6 a 7 dias de evolução clínica (80,9%; IC 95% 0,69–0,93). Entre os 128 participantes assintomáticos que tiveram contato próximo houve concordância total nos 31 pacientes que foram positivados por RT-PCR e nos 97 que foram negativos. Seis (10,3%) dos 58 pacientes pediátricos incluídos no estudo foram positivos pela RT-PCR e pelo Ag-TDR.

Com uma alta prevalência de 37,5%, os valores de VPN foram 94,6% e VPP de 97,8%. MERINO e colaboradores (2021) também estimaram cenários com prevalências mais baixas de 5% e 10%, obtendo assim um VPP de 79,8% e 89,3%, respectivamente, e um VPN de 99,5% e 98,9%, respectivamente,

Para a avaliação do desempenho do teste Panbio™, LINARES e colaboradores (2020) realizaram, no período de 10 de setembro de 2020 e 15 de setembro de 2020, um estudo com pacientes atendidos no pronto-socorro, sendo 135 sintomáticos com suspeita clínica de COVID-19 e 17 pacientes assintomáticos com histórico de contato com outro paciente diagnosticado com COVID-19, e pacientes de atenção primária à saúde, sendo 50 sintomáticos e 55 assintomáticos.

Foram coletados um swab para cada teste, e foram testados 255 SNF de pacientes sintomáticos e assintomáticos, onde 60 (23,5%) foram positivas para RT-PCR e 44 (17,2%) foram detectadas pelo Ag-TDR, obtendo uma sensibilidade geral de 73,3% (IC 95%: 62,2–83,8). Ao

considerar apenas os pacientes sintomáticos com menos que 5 dias de início dos sintomas, a sensibilidade foi de 85,3% (IC 95%: 73,4–97,2), com menos que 7 dias do início dos sintomas a sensibilidade foi 86,5% (IC 95%: 75,5–97,5) e 7 ou mais a sensibilidade foi de 53,8% (IC 95%: 26,7–80,9), e independente do grupo analisado, de acordo com LINARES e colaboradores (2020), esses valores foram considerados estatisticamente significativos. A especificidade foi sempre 1,0%. Para pacientes assintomáticos com contato próximo, a sensibilidade geral foi de 54,5% (IC 95%: 0,25-0,84), porém, em pacientes assintomáticos com menos de sete dias de exposição confirmado, foi de 1,0%, embora apenas três amostras positivas de RT-PCR tenham sido incluídas.

No estudo de BULILETE e colaboradores (2021), o desempenho do teste Panbio™ em centros de atenção primária à saúde (APS), no período de 2 a 25 de outubro de 2020, com pacientes que apresentaram sintomas sugestivos de COVID-19 ou teve contato próximo com outro paciente diagnosticado com a infecção. Foram coletadas amostras com dois SNF, um para RT-PCR, que foi levado em até 24h para análise e o outro para o Ag-TDR, que foi realizado logo após a coleta seguindo as instruções do fabricante.

Foram selecionados 1369 participantes, 750 (54,8%) pacientes tiveram contato próximo com um indivíduo com COVID-19, 503 (36,7%) pacientes apresentavam sintomas sugestivos para a infecção e outros 116 (8,5%) indivíduos foram encaminhados pelos profissionais da APS sem declarar o motivo. A prevalência geral de COVID-19 foi de 10,2%, e 7 resultados de RT-PCR foram excluídas da análise (3 devido à rotulagem incorreta e 4 devido a resultados inconclusivos).

Nesse estudo, BULILETE e colaboradores (2021) mostraram que os sintomas mais frequentemente relatados foram dor de cabeça (24,9%), dor de garganta (22,6%), tosse (18,4%) e cansaço (18,3%). A maioria dos pacientes (963) realizaram o teste dentro de 5 dias desde o início dos sintomas ou desde a exposição ao contato próximo, e sensibilidade geral para esses pacientes foi de apenas 77,2% (IC 95%: 67,6%, 84,7%).

Nesse estudo o teste obteve uma sensibilidade de 71,4% (IC 95%: 63,1%, 78,7%) e uma especificidade de 99,8% (IC 95%: 99,4%, 99,9%), e levando a prevalência obtida se teve um VPP de 98,0% (IC 95%: 93,0%, 99,7%) VPN de 96,8% (IC 95%: 95,7%, 97,7%). Comparando os grupos de sintomáticos e de contato próximo, a sensibilidade e especificidade foi maior no primeiro grupo, e para indivíduos com motivos desconhecidas a sensibilidade do teste foi particularmente baixa (33,3%, IC 95%). A especificidade do teste foi superior a 99,6% em todos os grupos analisados. A sensibilidade geral do teste para pacientes com altas cargas virais (134) foi de 87,7% (IC de 95%: 79,5%, 93,5%), e analisando grupos separados de pacientes com altas

cargas virais a sensibilidade do teste estava acima de 80%, mesmo em pacientes assintomáticos (86,2%, IC 95%: 68,3%, 96,1%). A sensibilidade diminuiu consideravelmente para pacientes com cargas virais mais baixas, ou seja, valores de Ct mais altos.

Resultados falso-negativos do Ag-TDR aconteceram em 40 dos 140 pacientes que tiveram resultados de RT-PCR positivos, sendo a maioria entre 21 e 40 anos e metade eram mulheres. Também foi relatado um resultado falso-positivos em 2 dos 1.222 pacientes (0,1%) que tiveram resultados de RT-PCR negativos, sendo ambas as pacientes mulheres, com 41 e 50 anos de idade e foram testados devido ao contato próximo com um paciente diagnosticado com COVID-19 e apresentaram sintomas (dor de cabeça, cansaço e/ou tosse) por 5 dias antes do teste.

Já no estudo de GREMMELS e colaboradores (2021), realizado no período de 22 de setembro a 9 de outubro de 2020, o teste foi avaliado em indivíduos levemente sintomáticos que visitaram os centros de testes comunitários para COVID-19 em Utrecht e Aruba. Foram coletados swabs combinados de garganta/nasofaríngeo. Para o Ag-TDR o swab foi transferido para tubos para coleta de amostra contendo um tampão de amostragem e transportados para o laboratório e foram analisadas em no máximo 2 horas após a coleta durante o qual as amostras foram mantidas em temperatura ambiente, o que, segundo os autores, deve ter muito pouco efeito sobre proteínas virais estáveis.

Para o estudo em Utrecht, 1369 indivíduos foram incluídos, dos quais 139 foram positivos por RT-qPCR (prevalência de 10,2%) e no estudo em Aruba, 208 indivíduos foram incluídos, dos quais 63 foram positivos para SARS-CoV-2 (prevalência de 30,3%). Entre os indivíduos de Utrecht, grande parte tinha entre 20 e 50 anos de idade e 61,7% eram do sexo feminino. Quase todos os indivíduos relataram sintomas (97,3%), com maior frequência coriza (69,0%), dor de garganta (66,3%) e tosse (57,1%). A duração dos sintomas foi de 1 a 3 dias em 387 indivíduos (33,2%), de 4 a 7 dias em 560 indivíduos (48,0%) e mais de uma semana em 191 indivíduos (16,4%). De todos os indivíduos, 17% relataram contato prévio com um indivíduo diagnosticado com COVID-19.

Ainda no estudo de Utrecht, 101 indivíduos testaram positivo por Ag-TDR, resultando em uma sensibilidade geral de 72,6% (IC: 95%, 64,5 - 79,9%) e não foram observados resultados falso-positivos, tendo uma especificidade de 100% (IC 95%: 99,7 - 100%). Resultados semelhantes foram obtidos no local de estudo em Aruba, com uma sensibilidade geral de 81,0% (IC de 95%: 69,0 - 89,8%) e especificidade de 100% (IC de 95%: 97,5 - 100%). Resultados falso-negativos foram observados principalmente em indivíduos com altos valores de Ct (carga viral baixa na amostra).

Com base na análise estatística feita por GREMMELS e colaboradores (2021), a duração dos sintomas não foi associada aos valores de Ct ou à resultados falsos negativos do Ag-TDR, e ao incluir apenas os sintomas associados positivamente com COVID-19 (febre, calafrios, perda de paladar/olfato, dores musculares ou articulares), a duração dos sintomas também não foi associada aos resultados de Ag-TDR, e fracamente associada com os valores de Ct. Analisar apenas indivíduos com sintomas por menos de 7 dias também não alterou a sensibilidade do teste rápido. Resultados falso-negativos foram observados apenas em valores altos de Ct, e isso pode ocorrer no início da infecção (estágio pré-sintomático), antes dos picos de replicação viral, ou em um estágio final da infecção, quando a replicação diminuiu (GREMMELS et al., 2021)

O desempenho do kit do teste Panbio™ foi avaliado no estudo de PÉREZ-GARCÍA e colaboradores (2021), juntamente com o kit CerTest SARS-CoV-2 Ag *One Step Card Test* (Teste de Cartão Em Um Passo), sendo que os dados sobre o desempenho do segundo será citado posteriormente neste trabalho. O estudo foi realizado no período de 8 e 20 de outubro de 2020, com amostras de SNF de 320 pacientes com suspeita de COVID-19 atendidos em hospital e centros de saúde primários, sendo 150 pacientes negativos para PCR, para avaliar a especificidade dos Ag-TDRs, e 170 pacientes positivos para PCR, para avaliar a sensibilidade dos testes rápidos. As amostras foram processadas para PCR na chegada ao laboratório e posteriormente criopreservadas a -20°C até realizar o teste rápido. A leitura dos resultados do CerTest foi feita sem conhecer o resultado do Panbio™ para cada amostra e vice-versa.

Dos 170 pacientes com resultado positivo, 134 (78,8%) apresentavam sintomas de infecção por SARS-CoV-2, 26 (15,3%) eram pacientes assintomáticos com contato prévio com caso confirmado de COVID-19 e para outros 10 pacientes esse dado não foi recuperado. Das amostras foram obtidas, 85 (50,0%) foram entregues nas unidades básicas de saúde, 34 (20,0%) foram de pacientes hospitalizados, 36 (21,2%) vieram do pronto-socorro e 15 amostras (8,8%) departamento de saúde ocupacional do hospital.

O teste rápido Panbio™ teve uma especificidade de 100% (IC 95%: 97,6–100,0) e uma sensibilidade geral de 60,0% (52,2–67,4), e, segundo a análise estatística de PÉREZ-GARCÍA e colaboradores (2021), tendo uma diferença estatisticamente significativa em relação ao outro teste em estudo (sensibilidade de 53,5% (45,7–61,2) para o CerTest). A sensibilidade aumentou em amostras com altas cargas virais (Ct menor ou igual a 25 ciclos) sendo de 96,4% (89,9–99,3), nesse caso não apresentando diferença significativa em relação ao outro teste rápido (de 94,0% (86,7–98,0) para CerTest). Já para amostras com cargas virais mais baixas (Ct > 25) a sensibilidade foi insatisfatória sendo de 24,4% (15,8-34,9) (com diferença significativa em relação ao CerTest, que foi de 14,0%).

Em relação ao tempo desde o início dos sintomas e desempenho do diagnóstico o Ag-TDR mostrou alta sensibilidade em amostras colhidas nos primeiros 5 dias desde o início dos sintomas, sendo de 91,3% (79,2–97,6), e a sensibilidade diminuiu significativamente a partir do sexto dia desde o início dos sintomas, atingindo 58,2% (44,1–71,3) entre 6 e 10 dias, e 25,9% (11,1–46,3) a partir de 10 dias.

Segundo a análise estatística realizada pelos autores, a concordância entre os dois testes rápidos foi excelente para sensibilidade geral (96,7%) e amostras com alta carga viral (99,2%). Já a concordância do kit Panbio™ com a PCR foi moderada em amostras gerais e quase perfeita em amostras com alta carga viral (98,8%).

O único estudo brasileiro encontrado neste trabalho foi de MATSUDA e colaboradores (2021), que avalia o desempenho dos kits Panbio™ e ECO Test, ambos os testes validados pela ANVISA, e foi realizado com pacientes que estavam com suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2 com até 10 dias de sintomas, no período de 06 de agosto a 14 de dezembro de 2020. Foram coletadas amostras de 112 pacientes, 70% de serviços públicos (36 em ambulatório e 43 pacientes internados no hospital municipal) e 33 (30%) de hospital privado.

Dos 112 pacientes, 108 amostras foram testadas concomitantemente pelo teste de PCR e pelos Ag-TDRs, sendo 44 pelo kit de teste rápido Panbio™, apenas um ensaio desse Ag-TDR apresentou resultado inválido e foi repetido, dando resultado positivo. MATSUDA e colaboradores (2021) informam os resultados de forma geral para os dois testes rápidos utilizados, que apresentam uma taxa de detecção do vírus SARS-CoV-2 de 28% (31/112) pelos Ag-TDRs.

Em sete casos, os resultados do Ag-TRD e RT-PCR foram divergentes, em três casos (2 para o ECO e 1 para Panbio™) o teste rápido foi reativo com resultado de PCR negativo, em dois desses três casos, a intensidade da banda de teste Ag foi tênue (Panbio™ e ECO) e o terceiro caso com intensidade de banda maior que o controle (Panbio™) apresentava quadro compatível com linfangite carcinomatosa decorrente de neoplasia de esôfago com achado tomográfico inespecífico de pulmão.

Entre os 108 testes pareados, os resultados foram concordantes em 96,4% (101/108), a sensibilidade geral foi de 87% (IC 95%: 70–96) e a especificidade foi de 96% (IC 95%: 89–99). O VPP e VPN dos testes rápidos foram avaliados em cinco taxas de prevalência hipotéticas, para prevalências menores, como 10%, os testes apresentam um VPP abaixo de 80%, mas em cenários de prevalências mais altas, como acima de 50%, os valores de VPP são acima de 94%, as demais prevalências se encontram na tabela 3.

No estudo de BERGER e colaboradores (2021), o desempenho do Panbio™ foi avaliado juntamente do teste Standard™ Q, e foram analisados no período de 09 a 23 de outubro de 2020, em pacientes com suspeita de infecção por SARS-CoV-2, incluindo sintomas sugestivos de COVID-19 e/ou exposição recente a uma pessoa positiva para SARS-CoV-2, foram incluídos indivíduos assintomáticos que tiveram contato com um caso confirmado. Os SNF foram coletados para cada teste, sendo um armazenado para posterior análise de PCR e os Ag-TRD foram realizados no local da coleta de acordo com o fabricante. 1064 participantes foram incluídos na análise. 535 participantes foram testados com o Panbio™ no período de 09 a 16 de outubro e os outros 529 participantes foram testados com o outro kit em estudo.

Dos 535 pacientes testados com o teste Panbio™, 411 tiveram resultados negativos e 124 positivos por RT-PCR e a taxa de positividade do RT-PCR foi de 23,2% para população testada com Panbio™ e 36,1% para a população testada com Standard™ Q, o que correspondendo a um aumento na taxa de positividade geral da PCR e refletindo o rápido aumento da incidência local durante o período do estudo. O número médio de dias após o início dos sintomas até a realização do teste foi de 2,6 (SD ± 2 dias) e o desempenho geral desse teste foi uma sensibilidade de 85,5%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 95,8%. No estudo com o teste Panbio™ foram encontrados 18 resultados discordantes entre RT-PCR e o teste rápido, sendo 18 falso negativos (RT-PCR+/Ag-TRD-) e nenhum falso-positivo foi detectado.

O estudo analisou a sensibilidade combinada dos dois testes em estudo de acordo com sintomas específicos, portanto, esses resultados também se aplicam ao teste Standard™ Q. A sensibilidade mais alta foi de 93,8%, observada para pacientes que apresentavam febre/calafrios e tosse no momento do teste, seguido por pacientes que apresentavam anosmia/ageusia ou tosse e febre/calafrios, com sensibilidade de 93,7% (95 % IC: 87,4–97,4), mas apenas 73,8% (95% IC: 58,0–86,1) em pacientes que apresentam sinais inespecíficos. Nenhuma diferença na sensibilidade foi observada entre os pacientes com ou sem comorbidades. A sensibilidade mais alta foi observado em pacientes com febre/calafrios e que se apresentavam entre 1 e 5 dias após início dos sintomas, sendo de 95,7% (IC 95%: 91,0–98,4).

- **COVID-19 Ag ECO Test**

Como consta na bula do teste COVID-19 Ag ECO, o imunoensaio de fluxo lateral qualitativo detecta o antígeno N do SARS-CoV-2 em amostras de nasofaringe. A membrana é pré-revestida com anticorpos monoclonais contra antígenos SARS-CoV-2 na região da linha de teste. Durante o teste, a amostra reage com a partícula revestida com anticorpos anti-SARS-CoV-2 que foi colocada na tira de teste e a mistura se move na membrana por ação capilar. Em caso de resultado positivo, os anticorpos específicos na membrana irão reagir com o conjugado

da mistura e gerar uma linha colorida. Uma linha de cor verde sempre aparece na linha de controle e serve como verificação do volume e do fluxo adequado.

Como citado anteriormente, o único estudo brasileiro encontrado, de MATSUDA e colaboradores (2021), avalia o desempenho dos kits Panbio™ e ECO Test, ambos os testes validados pela ANVISA, e foi realizado com pacientes que estavam com suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2 com até 10 dias de sintomas. A metodologia foi descrita no tópico do teste Panbio™.

Os resultados de forma geral para os dois testes rápidos utilizados, apresentam uma taxa de detecção do vírus SARS-CoV-2 de 28% (31/112). Como relatado anteriormente, em sete casos, os resultados do Ag-TRD e RT-PCR foram divergentes, 5 deles com o teste ECO, e em três casos (2 para o ECO e 1 para Panbio™) o teste rápido foi reativo com resultado de PCR negativo, em dois desses três casos, a intensidade da banda de teste Ag foi tênue (Panbio™ e ECO).

MATSUDA e colaboradores (2021) informam os resultados de forma geral para os dois testes rápidos utilizados, que apresentam uma taxa de detecção do vírus SARS-CoV-2 de 28% (31/112) pelos Ag-TDRs. Entre os 108 testes pareados, os resultados foram concordantes em 96,4% (101/108), a sensibilidade geral foi de 87% (IC 95%: 70–96) e a especificidade foi de 96% (IC 95%: 89–99). A sensibilidade do teste ECO foi de 82% e especificidade de 98%. O VPP e VPN dos testes rápidos foram avaliados em cinco taxas de prevalência hipotéticas, para prevalências menores, como 10%, os testes apresentam um VPP abaixo de 80%, mas em cenários de prevalências mais altas, como acima de 50%, os valores de VPP são acima de 94%, as demais prevalências se encontram na tabela 3.

- **CerTest SARS-CoV-2 Ag One Step Card Test**

O desempenho do kit CerTest SARS-CoV-2 Ag *One Step Card Test* (Teste de Cartão Em Um Passo) foi avaliado junto do teste Panbio™ no estudo já citado anteriormente de PÉREZ-GARCÍA e colaboradores (2021). As informações e metodologia do estudo se encontram no tópico do teste Panbio™.

O teste rápido CerTest teve uma sensibilidade geral de 53,5% (45,7–61,2). A sensibilidade aumentou em amostras com altas cargas virais (Ct menor ou igual a 25 ciclos) sendo de 94,0% (86,7–98,0). Já para amostras com cargas virais mais baixas (Ct > 25) a sensibilidade foi insatisfatória sendo de 14,0%. Em relação ao tempo desde o início dos sintomas e desempenho do diagnóstico o Ag-TDR mostrou alta sensibilidade em amostras colhidas nos primeiros 5 dias desde o início dos sintomas, sendo de 84,8% (71,1–93,7), e a sensibilidade diminuiu

significativamente a partir do sexto dia desde o início dos sintomas, atingindo 49.1% (35.4–62.9) entre 6 e 10 dias, e 18,5% (6,3–38,1) a partir de 10 dias.

Segundo a análise estatística realizada pelos autores, a concordância entre os dois testes rápidos foi excelente para sensibilidade geral (76,4%) e amostras com alta carga viral (99,2%). Já a concordância do kit CerTest com a PCR foi moderada em amostras gerais e quase perfeita em amostras com alta carga viral (98,0%).

- **SIENNA™ COVID-19 Ag Rapid Test**

Este é um ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral que tem como alvo a proteína N do nucleocapsídeo do SARS-Cov-2 em amostras de nasofaringe por meio de anticorpos monoclonais. Quando as secreções nasofaríngeas cruzam a tira, a difusão passiva permite que o conjugado solubilizado migre com a amostra e reaja com os anticorpos anti-SARS-CoV-2 imobilizados na membrana. Uma linha de controle permite a migração correta da amostra e a confiabilidade do teste a ser avaliado. De acordo com as “Instruções de uso” do fabricante, a interpretação visual dos resultados começa de 10 minutos a 20 minutos após a deposição. As amostras identificadas como positivas na linha de controle e na linha de teste são consideradas positivas para o antígeno SARS-CoV-2 e as amostras que possuem apenas a linha de controle são consideradas negativas para o antígeno SARS-CoV-2. Todos os reagentes necessários para realizar o ensaio são fornecidos pelo fabricante e nenhum equipamento específico do ensaio é necessário (MBOUMBA BOUASSA et al., 2021)

Para avaliar o desempenho do teste rápido SIENNA™, MBOUMBA BOUASSA e colaboradores (2021) realizaram o estudo em pacientes hospitalizados com suspeita de infecção por SARS-CoV-2 durante a segunda onda da epidemia de COVID-19 em Paris. O Ag-TDR foi avaliado em uma coleção biológica de SNF congelados a -80°C , incluindo 100 swabs positivos e 50 negativos em RT-PCR e todos os ensaios foram usados de acordo com as recomendações dos fabricantes e a interpretação visual do resultado do Ag-TDR foi realizada após 15 minutos, a grande maioria dos resultados positivos apareceu nos primeiros cinco minutos, e frequentemente dentro de um minuto.

No geral o teste rápido mostrou alta sensibilidade (90,0%), especificidade (100,0%), VPP (100,0%) e VPN (98,1%), bem como concordância alta ou quase perfeita (93,3%) para detectar SARS-CoV-2. Em amostras com cargas virais altas ou muito altas em RT-PCR ($\text{Ct} \leq 33$), o teste rápido mostrou alta sensibilidade, entre 97,9% e 100,0%, e alta especificidade, entre 99,9% e 100,0%, sendo que nenhum resultado falso-positivo foi observado, VPP entre 99,9% e 100,0% e VPN entre 96,1% e 100,0%. Em amostras com cargas virais baixas ou muito baixas ($\text{Ct} > 33$),

o teste mostrou uma sensibilidade reduzida de 69,6%, mas a especificidade permaneceu alta (> 99,0%).

Os autores afirmam que, em conjunto, esses resultados demonstram que o teste rápido de detecção de antígeno SIENNA™ teve excelentes desempenhos analíticos, o que o torna adequado para ser usado como ponto de atendimento em vários ambientes hospitalares e não hospitalares onde o diagnóstico rápido de COVID-19 é necessário. Os resultados do estudo de MBOUMBA BOUASSA e colaboradores (2021), mostram que o desempenho analítico do teste foi muito melhor no caso de carga viral elevada, ou seja, no caso de excreção viral significativa, o que demonstra um possível estudo para seu uso como um “*rule in*” teste (um teste confirmatório de uma doença, devendo ser um teste muito específico) para COVID-19 com amostras de alta carga viral em pacientes sintomáticos, mas sugere cautela para seu uso sozinho como “*rule out*” teste (um teste que exclui a possível presença da doença, devendo ser um teste muito sensível), especialmente em amostras com cargas virais mais baixas. O uso do Ag-TDR tem uma aptidão limitada em determinar o estado de infecção por COVID-19, onde não seria detectada em pacientes na fase inicial ou tardia da infecção, que são associadas a uma carga viral baixa (MBOUMBA BOUASSA et al., 2021).

As limitações do estudo relatada pelos autores foram o desconhecimento da data de início dos sintomas, incluiu apenas pacientes sintomáticos com suspeita de infecção por SARS-CoV-2 então pacientes assintomáticos (carga viral teoricamente mais baixa) não foram avaliados e deve-se levar em consideração que foi um estudo retrospectivo e conduzido em amostras congeladas, o que pode levar a um viés de seleção e qualidade da amostra, como integridade inadequada da amostra de alvos de vírus devido a várias etapas de congelamento-descongelamento de processamento de amostra, o que torna a interpretação dos resultados muito menos confiável com essas cargas virais baixa (MBOUMBA BOUASSA et al., 2021).

- **Standard™ Q COVID-19 Ag Test (SD Biosensor)**

O kit Standard™ Q COVID-19 Ag Test detecta o antígeno nucleocapsídeo (N) do SARS-CoV em amostras de swab de nasofaringe e lido em 15 minutos. Segundo as informações do fabricante, o teste possui uma membrana de nitrocelulose com duas linhas pré-revestidas, a linha teste é pré-revestida com anticorpos monoclonais de camundongo anti-SARS-CoV-2 e a linha controle é pré-revestida com anticorpos monoclonais de camundongo IgY anti-galinha. Anticorpos monoclonais de camundongo anti-SARS-CoV-2 conjugados com partículas coloridas são utilizados como detectores para o antígeno de SARS-CoV-2, que, durante o teste, esses antígenos presentes na amostra reagem com os anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 conjugados com as partículas coloridas, formando um complexo antígeno-anticorpo com

partícula colorida, que irá migrar pela membrana por ação capilar até a linha teste, onde será capturado pelos anticorpos monoclonais de camundongo anti-SARS-CoV-2. Uma linha colorida será visível se antígenos de SARS-CoV-2 estiverem presentes na amostra, mas se não estiverem presentes, nenhuma cor aparecerá na linha teste. A linha controle deve sempre aparecer se o procedimento de teste for realizado corretamente e se os reagentes de teste da linha de controle estiverem funcionando.

No estudo de BERGER e colaboradores (2021) o desempenho do teste Standard™ Q COVID-19 Ag Test foi analisado juntamente com o kit Panbio™ já citado anteriormente, portanto, sua metodologia se encontra no tópico do teste Panbio™. O kit Standard™ foi utilizado em 529 participantes no período de outubro 19 a 23 de outubro de 2020. O número médio de dias após o início dos sintomas até a realização do teste foi de 2.9 dias, e tiveram 338 resultados negativos e 191 positivos por RT-PCR. O desempenho geral desse teste foi uma sensibilidade de 89,0%, especificidade de 99,7%, VPP de 99,4% e VPN de 94,1%. No estudo com o teste Standard™ Q foram encontrados 22 resultados discordantes entre RT-PCR e o teste rápido, sendo 21 falso negativos (RT-PCR+/Ag-TRD-) e 1 falso-positivo (RT-PCR-/Ag-TDR+).

Outro estudo para avaliar o kit Standard™ foi realizado por NALUMANSI e colaboradores (2021), com 263 participantes, sendo pacientes recrutados nos hospitais regionais de referência e voluntários sem a doença para controle, recrutados no quartel militar Kasenyi e na clínica do Instituto de Pesquisa de Vírus de Uganda. Dois SNF foram coletados, onde um foi testado imediatamente pelo teste rápido analisado, seguindo as orientações do fabricante, e o outro foi preservado em meio de transporte de amostra e transportado para o laboratório para realização da RT-PCR.

Dos 262 indivíduos incluídos nesta avaliação, 90 eram casos de COVID-19 e 172 controles. No geral, 76 (29,0%) amostras foram positivas e 186 (71%) amostras foram negativas no teste rápido, levando a uma sensibilidade de 70% (IC de 95%: 60–79%) e especificidade de 92% (IC de 95%: 87–96%). NALUMANSI e colaboradores (2021), determinaram a precisão do teste como 84%, após combinar as amostras positivas e negativas. A taxa de falsos positivos foi de 8% (IC de 95%: 4–13%) e a taxa de falsos negativos foi de 30% (IC de 95%: 21–40%) e, segundo os autores, nenhum fator como idade ou local de coleta foi associado a falsos positivos. Quando comparado com valores de Ct, o teste rápido foi mais propenso a ser positivo em amostras com alta carga viral e apenas 50% das amostras categorizadas como moderadamente e fracamente positivas por qRT-PCR foram positivas com o Ag-TDR.

NALUMANSI e colaboradores (2021) relatam que em seu estudo a sensibilidade foi inferior à relatada pelo fabricante (84,38%) e a especificidade menor do que a relatada pelo

fabricante (100%), ambos estatisticamente significativas e que essas discrepâncias podem ser devido às limitações do estudo, como a avaliação das bandas fracas do Ag-TDR pois os avaliadores já conheciam os participantes que estavam possivelmente infectados, diferentes equipes coletando as amostras em cada unidade de saúde e tinha treinamento mínimo, podendo variar no conteúdo ou no rendimento do material, a data de exposição não era conhecida nos participantes e apenas 13 tinham uma data de início dos sintomas, já que a maioria eram assintomáticos.

PEÑA-RODRÍGUEZ e colaboradores (2021) avaliaram o teste Standard™ em 369 pessoas, sendo pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada e indivíduos em contato com esses pacientes nos últimos 3-5 dias, com ou sem sintomas, no período de outubro a novembro de 2020. Os pacientes manifestaram sintomas como cefaleia, febre, fadiga, outros sinais respiratórios ou sintomas gastrointestinais sugestivos de COVID-19. Foram coletadas duas amostras de SNF, as amostras para RT-PCR foram enviadas imediatamente ao laboratório e o Ag-TRD foi realizada no local.

Dos 104 (28,2%) pacientes com teste RT-PCR positivo, 79 (21,4%) testaram positivo no Ag-TDR (verdadeiro-positivo) e dos 265 testes negativos por RT-PCR, todos foram negativados por Ag-TDR, sem nenhum falso-positivos. Apenas 25 testes positivados pelo RT-PCR apresentaram resultado negativo no Ag-TDR (6,8% de falso-negativos). O teste rápido apresentou desempenho com sensibilidade de 75,9% e especificidade de 100%, o VPP foi de 100% e o VPN de 91%, para a prevalência do estudo de 28,2%.

Levando em consideração a carga viral baseada em valores de Ct, amostras com alta carga viral ($Ct < 25$) tiveram aumento na sensibilidade para 88%, porém, 10,30% população analisada tinha uma carga viral média-baixa ($Ct > 25$), afetando significativamente o ensaio. Em relação aos sintomas, a anosmia foi a mais frequente nos indivíduos com diagnóstico positivo em ambos os testes, seguido de fadiga e tosse, sintomas como diarreia e artralgia (dor nas articulações) não foram associados ao diagnóstico viral positivo.

O desempenho do Standard™ foi avaliado por RISTIĆ e colaboradores (2021) foi avaliado no período de 21 de agosto a 1 de setembro de 2020, em grupo de pacientes sintomáticos com suspeita de infecções por SARS-CoV-2, apresentando um ou mais sinais/sintomas como febre, mal-estar, tosse, dor de garganta, mialgia, artralgia, dor de cabeça, coriza, diarreia, náusea, anosmia ou ageusia e vômitos, cadastrados a partir do ambulatório de cuidados primários e terciários, pacientes assintomáticos foram excluídos da análise. Os SNF com amostras foram testados no Ag-TRD no momento da coleta e as amostras a serem testadas por RT-PCR foram armazenadas para a testagem em até 12 horas.

Um total de 120 participantes foram incluídos no estudo, o sinal/sintoma mais comum (103 de 120, 85,8%) entre todos os participantes foi febre (não medida no local), enquanto o menos frequente (8 de 120, 6,7%) foi vômito, a idade média dos pacientes foi de 49 anos, com o participante mais jovem tendo 14 e o mais velho 91 anos de idade. O período médio entre o início dos sinais/sintomas e a coleta da amostra foi de 9,4 dias (variando entre 1 e 45 dias), e de todos os participantes, 52,5% (63/120) casos foram testados nos primeiros cinco dias após o início dos sintomas.

Das 43 amostras positivas por RT-PCR, 25 positivaram o Ag-TDR, sendo que 18 apresentaram resultado falso-negativo. O estudo de RISTIĆ e colaboradores (2021) avaliaram o desempenho em relação a características de sexo, faixa etária e dias de início dos sinais/sintomas comparados com os resultados de RT-PCR. Os valores de acurácia, segundo as análises estatísticas realizadas pelos autores, foram ligeiramente maiores nas mulheres do que nos homens, bem como nos participantes com idade entre 14 a 30 anos, em comparação com as outras duas faixas etárias, de 31 a 64 anos e o grupo de ≥ 65 anos. Em relação ao período de tempo entre o início da doença e a coleta, foram registrados os valores máximos de desempenho para o Ag-TDR entre o primeiro e o quinto dia após o início dos sintomas.

A sensibilidade geral para o teste Standard™ Q foi de 58,1% (IC 95% 42,1-73,0), aumentando durante os primeiros cinco dias após o início dos sinais/sintomas, sendo de 100% com 1 dia, 83,3% com 2 dias, 66,7% com 3 dias, 71,4% com 4 dias e 100% com 5 dias de sintomas. Nos dias posteriores a sensibilidade foi de 55,6% para o período entre 6 e 10 dias e de 50% para o período de 11-15 dias e 0% por mais de 16 dias após o início dos sinais/sintomas. A especificidade em todos os casos foi de 100% (RISTIĆ et al., 2021).

- **QuickNavi™-COVID19 Ag**

Para avaliar o desempenho do teste QuickNavi™ COVID19 Ag, um teste de antígeno recentemente desenvolvido no Japão que emprega um método de imunocromatografia em sanduíche com anticorpos monoclonais de camundongo contra SARS-CoV-2, o estudo de TAKEUCHI e colaboradores (2021) foi o único trabalho encontrado.

A pesquisa foi realizada no período de 7 de outubro e 5 de dezembro de 2020, em um centro de PCR que realiza a coleta de amostras para com um método do tipo drive-through. Para esse estudo, amostras adicionais para teste de antígeno foram coletadas de pacientes encaminhados de um centro de saúde público local e 89 unidades de atenção primária e de profissionais de saúde. O Ag-TDR foi realizado imediatamente após a coleta de acordo com as instruções do fabricante, e os resultados foram obtidos pela interpretação visual de cada examinador, e a outra amostra foi transferida para o laboratório dentro de uma hora após a coleta.

A maioria das amostras foi obtida no centro de PCR drive-through e apenas 15 foram obtidas após a internação. Dos 1186 indivíduos, 105 (8,9%) foram positivos na RT-PCR e desses 105 indivíduos, 72 (68,6%) eram sintomáticos e 33 (31,4%) eram assintomáticos (foram examinados para fins de rastreamento de contato para COVID-19), e o teste do antígeno também foi positivo em 91 desses casos. A taxa de concordância identificada pelos autores entre os dois testes foi de 98,8%. A sensibilidade foi de 86,7% (IC 95%) a especificidade foi de 100% (IC 95%), o VPP foi de 100% (IC 95%) e o VPN foi de 98,7% (IC 95%).

Dos 72 casos sintomáticos positivos em RT-PCR, o Ag-TDR foi positivo em 66, tendo uma sensibilidade de 91,7% (IC 95%), especificidade de 100% (IC 95%), VPP de 100% (IC 95%) e VPN de 99,1% (IC 95%). Já em pacientes assintomáticos a sensibilidade foi de 75,8% (IC 95%) especificidade de 100% (IC 95%) VPP de 100% (IC 95%) e VPN de 92,0%. TAKEUCHI e colaboradores (2021) também avaliaram a sensibilidade em comparação com os valores de Ct, sendo que para Ct < 20 a sensibilidade foi de 100%, para Ct 20 - 24 foi de 96,7%, para Ct 25 – 29 foi 100%, já em valores de Ct ≥ 30 ciclos a sensibilidade diminui de forma considerável, sendo de 18,8%, todas com intervalo de confiança de 95%. O teste não teve resultados falso-positivos na população de estudo e tiveram 14 resultados falsos-negativos, dos quais mais da metade eram assintomáticos e possuíam carga viral baixa (TAKEUCHI et al., 2021).

- **COVID-19 Ag Respi-Strip (Coris BioConcept)**

Este teste usa tecnologia de membrana baseada em nanopartículas de ouro coloidal e anticorpos monoclonais dirigidos contra um antígeno altamente conservado da nucleoproteína de SARS-CoV e SARS-CoV-2, e outro anticorpo monoclonal é conjugado a nanopartículas de ouro coloidal. Os anticorpos monoclonais são imobilizados na membrana de nitrocelulose, a amostra é misturada com o tampão de lise dentro de um tubo e, em seguida, a tira é adicionada. A amostra se difunde com o conjugado solubilizado e entra em contato com o anticorpo anti-SARS adsorvido na tira. Se tiver a presença do antígeno na amostra, o complexo permanece ligado ao anticorpo anti-SARS-CoV-2 imobilizado na membrana de nitrocelulose, e uma linha vermelha se desenvolverá seguida por uma segunda linha vermelha de controle em 15 minutos (CIOTTI et al., 2021)

Para avaliar o desempenho do COVID-19 Ag Respi-Strip, CIOTTI e colaboradores (2021) utilizaram amostras de SNF colhidas nos serviços de emergência ou enfermaria de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Tor Vergata, entre maio e setembro de 2020, e enviadas para a realização da PCR e do teste rápido em laboratório.

Os SNF de 50 pacientes com suspeita de infecção por SARS-CoV-2 foram testados por RT-PCR em tempo real e pelo Ag-TDR. Onze amostras foram negativas por ambos os métodos,

27 foram positivas por PCR, mas negativas pelo teste rápido e 12 foram positivas por ambos os métodos. Nos 12 SNF positivos por ambos os métodos, o Ct médio foi de 17,37.

A sensibilidade do teste rápido foi de 30,77% e a especificidade de 100%. Os autores estimaram uma prevalência de 20% com base na detecção de SARS-CoV-2 nos pacientes internados no hospital, o VPP foi de 100%, e VPN foi de 85,25%, e segundo análises estatísticas dos autores, o nível de concordância entre os dois testes foi baixo.

A sensibilidade encontrada por CIOTTI e colaboradores (2021) nesse estudo é muito menor do que a alegada pelo fabricante, isso pode ser explicado pelas amostras positivas estarem dentro de uma ampla faixa de valor de Ct, enquanto o fabricante determinou a sensibilidade em amostras detectadas dentro de um Ct menor que 25, que contêm uma concentração maior de antígeno alvo, obtendo uma maior sensibilidade.

No estudo de BLAIRON e colaboradores (2020), realizado no período de 5 de abril de 2020 e 4 de maio de 2020, em um único hospital, os SNF coletados utilizados para realização do teste rápido de acordo com as instruções do fabricante e outro foi enviado ao laboratório.

O estudo apresenta de forma rápida que o teste obteve uma sensibilidade de 30% E especificidade de 100% e valor preditivo positivo de 100%. Durante o período de investigação, foram realizados 912 testes, alguns pacientes foram testados mais de uma vez para acompanhamento de acordo com a decisão do médico responsável. Ao final, 60 de 774 tiras antigênicas foram positivas e o número total de amostras de PCR positivas foi 159. A concordância percentual positiva durante as 4 semanas variou de 14,3% a 34,7%.

BLAIRON e colaboradores (2020) concluem que a principal limitação do estudo foi a incapacidade de comparar os resultados com o Ct do teste molecular, já que foi terceirizado, e indica que os concordância entre os testes antigênicos e moleculares é justa e que este ensaio rápido não reduz os custos por paciente. Os autores também relatam que uma validação completa em populações e configurações apropriadas deve ter sido realizada pelo fabricante antes de uma implementação em larga escala.

6 – DISCUSSÃO

Até o momento desse estudo, não foi encontrada outra revisão sobre o desempenho dos testes rápidos de detecção de antígeno. Apesar de uma comparação direta entre os estudos ser inviabilizada devido as diferenças marcantes como nas populações de estudo, dados clínicos, a metodologia utilizada para teste, entre outros, foi observado pontos em comuns entre todos os Ag-TDR encontrados, sendo o principal ponto de concordância que o desempenho está diretamente ligado a quantidade de carga viral na amostra analisada. Também é mostrado que

há uma relação entre os dias desde o início dos sintomas e um desempenho maior do teste, bem como a diferença entre pacientes sintomáticos e assintomáticos.

Entre os artigos que estudaram o teste Panbio™, aprovado pela ANVISA e disponível no Brasil, foi notado que apresenta um desempenho clínico muito bom, principalmente em pacientes nos primeiros dias de sintomas e maior carga viral, o que vai ao encontro com o relatado pelo fabricante, onde sua sensibilidade (91,4%) aumenta em pacientes testados de 0-3 dias (94,9%) e em valores de Ct \leq 33 (94,1%).

Como indicado pela OMS, contexto epidemiológico deve ser levado em consideração, especialmente na hora de sugerir ou não a troca do método PCR pelo Ag-TDR. Dos testes realizados com o teste Panbio™, 6 foram realizados em diferentes locais da Espanha, e seus dados afirmam que uso desse teste rápido é promissor para reduzir a carga de testagem nos laboratórios de microbiologia. Os resultados mostrados por MERINO e colaboradores (2021) e ALBERT e colaboradores (2021) apontam que seu uso pode ser útil em centros de saúde, obtendo resultados rápidos para identificar pacientes que chegam com a doença.

O uso do teste na atenção primária é discutido por LINARES e colaboradores (2020), que afirma o uso do teste substituindo a PCR em casos de pacientes infectados com alta carga viral, e BULILETE e colaboradores (2021), que teve uma boa sensibilidade em pacientes sintomáticos com alta carga viral, apoiam o uso do teste Panbio™ nesses locais visando identificar de forma rápida os pacientes com infecção, onde um resultado positivo pode ser validado, o que leva a um maior controle da epidemia ao identificar de forma rápida pacientes disseminadores do vírus. Corroborando, PERÉZ-GARCÍA e colaboradores (2021), mostraram excelente desempenho em pacientes sintomáticos nos primeiros dias de infecção, sendo útil na triagem de pacientes. Em todos os casos foi explicitado a necessidade de levar em consideração o contexto epidemiológico, já que em populações com alta incidência de COVID-19, um resultado negativo requer testes confirmatórios.

Por outro lado, TORRE e colaboradores (2021) não obtiveram bons valores de sensibilidade em pacientes assintomáticos quando analisado um contato com pacientes infectados. TAKEUCHI e colaboradores (2021) (que analisa o teste QuickNavi™ COVID19 Ag) e BULILETE e colaboradores (2021) também apresentaram resultados menores se analisado esse corte, o que indica a necessidade de maior cautela no uso dos Ag-TRD nesses casos, principalmente em descartar resultados negativos.

Apesar dos diferentes locais e contextos, os estudos também entram em acordo com o uso da marca Panbio™ com bons resultados em identificar pacientes com alta carga viral. Os resultados de MAK e colaboradores (2021) confirmam isso com sensibilidade de 100% até em

diferentes sítios de local das amostras coletadas, mesmo não sendo a recomendação do fabricante. Os resultados de ALEMANY e colaboradores (2020) também indicam que esses testes podem ser úteis para indivíduos assintomáticos com altas cargas virais, sendo particularmente úteis em situações de alta prevalência da doença. Apesar de resultados negativos não descartarem a presença do vírus, esses resultados contribuem para indicar o uso deste teste em situações em que o teste molecular não está disponível ou não se tem tempo hábil para a testagem em laboratório.

O teste Standard™ Q COVID-19 Ag Test também é aprovado pela ANVISA e disponível no Brasil, porém, nenhum estudo realizado no Brasil foi encontrado. Os estudos mostraram que esse teste tem um bom desempenho, principalmente nos casos mais citados anteriormente. NALUMANSI e colaboradores (2021), PEÑA-RODRÍGUEZ e colaboradores (2021), e RISTIĆ e colaboradores (2021) mostraram uma sensibilidade geral abaixo do que a indicada pelo fabricante, sensibilidade geral indicada pelo fabricante de 84.38% e especificidade de 100%, o que pode ser explicado pelas diferenças já citadas anteriormente em relação a população estudada.

Apesar do baixo desempenho geral mostrado nos estudos, os resultados indicam que o uso desse teste pode ser recomendado em situações de triagem de pacientes com alta carga viral a fim de conter a transmissão do vírus. Essa recomendação é baseada em cortes feitos em relação ao início dos sintomas, podendo ser usado em pacientes que buscam centro de saúde (RISTIĆ et al., 2021)(BERGER et al., 2021) e para o rastreamento de pacientes que tiveram contato com infectado, também podendo quebrar uma cadeia de transmissão (NALUMANSI et al., 2021).

O teste SIENNA™ não se encontra na lista dos testes aprovados pela ANVISA, portanto, não está disponível no Brasil. Como nenhum outro estudo realizou a avaliação deste teste, pode-se inferir pelo resultado encontrado que o SIENNA™ teve excelente desempenho nas condições estudadas, principalmente em pacientes com alta carga viral. Outros estudos de testes que obtiveram desempenho elevado em pacientes com alta carga viral mostram que esse resultado é importante para identificação dos pacientes com maior capacidade de transmissão do vírus (PÉREZ-GARCÍA et al., 2021).

O autor do estudo afirma que o teste pode ser utilizado em ambientes que necessitam de diagnóstico rápido, porém, como o estudo não identificou a data de início dos sintomas, se são assintomáticos e se o paciente tem chances ou não de ter sido exposto ao vírus, esse uso pode apresentar taxas de falso-negativos se levar em conta que não se sabe o estado do paciente, podendo apresentar baixas cargas virais a depender do estágio da infecção, como apresentado

no estudo de GREMMELS e colaboradores (2021). Mais estudos devem ser feitos para avaliar o desempenho do teste SIENNA™, adicionando mais variáveis ao estudo para que sua performance seja testada em diferentes situações, e, dessa forma, poder indicar seu uso da melhor maneira, seja na triagem de pacientes ou para confirmação de casos.

O teste QuickNavi™ COVID19 Ag não está entre os testes aprovados pela ANVISA, não estando disponível no Brasil. O estudo de TAKEUCHI e colaboradores (2021) foi o único encontrado para o teste QuickNavi™ COVID19 Ag, mas seus resultados foram semelhantes aos encontrados nos demais Ag-TDRs, onde o desempenho é maior em amostras com alta carga viral e em pacientes sintomáticos. Para pacientes assintomáticos o desempenho diminuiu, sendo a maior faixa de falso-negativos, como ocorre nos estudos de GREMMELS (2021), MERINO e colaboradores (2021), onde apresentam baixa carga viral, e, apesar desse estudo não utilizar os dias em relação aos sintomas, o estudo de MERINO e colaboradores (2021) também relata a maior parte dos falso-negativos em valores maior de Ct, e em pacientes testados após 6 dias em relação aos sintomas.

O teste apresenta um desempenho bom ao identificar a infecção em pacientes sintomático, atingindo os valores recomendados pela OMS, porém, mais estudos em relação ao seu desempenho devem ser realizados, a fim de elucidar suas opções e locais de uso quando necessário, como por exemplo para confirmar a infecção em pacientes sintomáticos.

O teste COVID-19 Ag ECO Test é aprovado pela ANVISA e está disponível no Brasil. O único estudo encontrado neste trabalho tem resultados superiores ao relatado pelo fabricante (MATSUDA et al., 2021). Apesar do seu desempenho ser menor quando comparado ao teste Panbio™, quando analisados em prevalência altas, como é o caso atual do Brasil, seu desempenho em identificar pacientes infectados também aumenta, o que pode indicar seu uso para a identificação rápida e de menor custo desses pacientes, interrompendo de forma mais rápida a cadeia de transmissão.

O teste Ag Respi-Strip é aprovado pela ANVISA e disponível no Brasil. Observando os resultados de CIOTTI e colaboradores (2021), é possível comprovar que o desempenho desse teste se dá em amostras com altas cargas virais, como relata o fabricante (80% em amostras com Ct < 25), mas, em amostras gerais a sensibilidade tem valores muito baixos, como também relatado pelo fabricante (60,2%).

Embora os resultados obtidos para o desempenho geral do teste serem muito baixos, como é visto no estudo de BLAIRON e colaboradores (2020), seu uso pode ser justificado quando analisadas a prevalência da doença na população do local, como no estudo de CIOTTI e colaboradores (2021), que obteve um VPP de 85,25% e VPN de 100%. Com os resultados

obtidos é possível afirmar que seu uso não pode substituir o teste confirmatório de PCR, especialmente em casos negativos. Mais estudos devem ser feitos para avaliar seu desempenho em diferentes retratos, como início dos sintomas.

O teste rápido CerTest SARS-CoV-2 Ag One Step Card Test também é aprovado pela ANVISA e está disponível no Brasil. Os resultados encontrados mostram que seu desempenho é favorecido em pacientes com alta carga viral, como visto nos demais Ag-TDRs estudados, e também apresenta alta sensibilidade em pacientes testados nos 5 primeiros dias de sintomas, como foi observado também nos testes Panbio™ e Standard™, por PÉREZ-GARCÍA E colaboradores (2021), RISTIĆ e colaboradores (2021) e LINARES e colaboradores (2020). O uso desse teste, portanto, pode ser recomendado na identificação rápida de pacientes com alta carga viral e no início dos sintomas, o que interromperia a cadeia de transmissão, mas seu uso em condições gerais além das discutidas deve ser feito com mais estudos.

8 – CONCLUSÃO

Para conter a disseminação do vírus SARS-CoV-2 e assim chegar ao fim da pandemia de COVID-19, detectar os indivíduos infectados para isolar e interromper a cadeia de transmissão é de extrema importância. O acesso rápido, de menor custo, e de forma simples possibilitado pelos Ag-TDR contribui para um maior número de testagens sem sobrecarregar os laboratórios.

Essa revisão mostrou que os Ag-TDRs possuem alta sensibilidade em amostras com alta carga viral e em pacientes testados com até 5 dias do início dos sintomas, o que indica seu uso na identificação de indivíduos mais infecciosos, podendo ser útil na triagem e isolamento pessoas com COVID-19, mesmo que assintomáticas que possuem alta carga viral, interrompendo a cadeia de transmissão de forma precoce. No geral, os Ag-TDRs não devem substituir o diagnóstico molecular, principalmente para descartar resultados negativos.

9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERT, E. et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio[®]; COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 3, p. 472.e7-472.e10, 1 mar. 2021.
- ALEMANY, A. et al. Analytical and Clinical Performance of the Panbio COVID-19 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Test. **medRxiv**, p. 2020.10.30.20223198, 1 jan. 2020.
- BACHMAN, J. Reverse-transcription PCR (RT-PCR). **Methods in enzymology**, v. 530, p. 67–74, 2013.
- BERGER, A. et al. Diagnostic accuracy of two commercial SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests at the point of care in community-based testing centers. **PloS one**, v. 16, n. 3, p. e0248921, 2021.
- BLAIRON, L. et al. Implementation of rapid SARS-CoV-2 antigenic testing in a laboratory without access to molecular methods: Experiences of a general hospital. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 129, p. 104472, ago. 2020.
- BULILETE, O. et al. Panbio[™] rapid antigen test for SARS-CoV-2 has acceptable accuracy in symptomatic patients in primary health care. **The Journal of infection**, v. 82, n. 3, p. 391–398, mar. 2021.
- CHAU, C. H.; STROPE, J. D.; FIGG, W. D. COVID-19 Clinical Diagnostics and Testing Technology. **Pharmacotherapy**, v. 40, n. 8, p. 857–868, ago. 2020.
- CIOTTI, M. et al. Performance of a rapid antigen test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 5, p. 2988–2991, maio 2021.
- DE WIT, E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nature reviews. Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523–534, ago. 2016.
- GREMMELS, H. et al. Real-life validation of the Panbio[™] COVID-19 antigen rapid test (Abbott) in community-dwelling subjects with symptoms of potential SARS-CoV-2 infection. **EClinicalMedicine**, v. 31, p. 100677, jan. 2021.
- HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature reviews. Microbiology**, p. 1–14, out. 2020.
- KFOURI, R.; COHEN, R. V. Testes sorológicos para COVID-19 : Interpretação e aplicações práticas. n. June, 2020.
- KOHL, T. O.; ASCOLI, C. A. Direct Competitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). **Cold Spring Harbor protocols**, v. 2017, n. 7, p. pdb.prot093740, jul. 2017.
- LA MARCA, A. et al. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 41, n. 3, p. 483–499, 2020.

LAUER, S. A. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Annals of internal medicine**, v. 172, n. 9, p. 577–582, maio 2020.

LEQUIN, R. M. Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Clinical chemistry**, v. 51, n. 12, p. 2415–2418, dez. 2005.

LI, G. et al. Coronavirus infections and immune responses. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 424–432, abr. 2020.

LIN, Q. et al. **Duration of serum neutralizing antibodies for SARS-CoV-2: Lessons from SARS-CoV infection.** **Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi**, out. 2020.

LINARES, M. et al. Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 133, p. 104659, dez. 2020.

LONG, Q.-X. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. **Nature medicine**, v. 26, n. 6, p. 845–848, jun. 2020.

MAK, G. C. K. et al. Evaluation of rapid antigen detection kit from the WHO Emergency Use List for detecting SARS-CoV-2. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 134, p. 104712, jan. 2021.

MATSUDA, E. M. et al. Field evaluation of COVID-19 antigen tests versus RNA based detection: Potential lower sensitivity compensated by immediate results, technical simplicity, and low cost. **Journal of medical virology**, mar. 2021.

MBOUMBA BOUASSA, R.-S. et al. Analytical performances of the point-of-care **SIENNA COVID-19 Antigen Rapid Test** for the detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in nasopharyngeal swabs: A prospective evaluation during the COVID-19 second wave in France. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 106, p. 8–12, 1 maio 2021.

MERINO, P. et al. Multicenter evaluation of the Panbio™ COVID-19 rapid antigen-detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, fev. 2021.

NALUMANSI, A. et al. Field evaluation of the performance of a SARS-CoV-2 antigen rapid diagnostic test in Uganda using nasopharyngeal samples. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 104, p. 282–286, mar. 2021.

PASCARELLA, G. et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review.

Journal of internal medicine, v. 288, n. 2, p. 192–206, ago. 2020.

PEÑA-RODRÍGUEZ, M. et al. Performance evaluation of a lateral flow assay for nasopharyngeal antigen detection for SARS-CoV-2 diagnosis. **Journal of clinical laboratory analysis**, p. e23745, mar. 2021.

PÉREZ-GARCÍA, F. et al. Diagnostic performance of CerTest and Panbio antigen rapid diagnostic tests to diagnose SARS-CoV-2 infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 137, p. 104781, 2021.

PINTO, B. G. G. et al. ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. **The Journal of infectious diseases**, v. 222, n. 4, p. 556–563, jul. 2020.

RISTIĆ, M. et al. Validation of the STANDARD Q COVID-19 antigen test in Vojvodina, Serbia. **PloS one**, v. 16, n. 2, p. e0247606, 2021.

ROTA, P. A. et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. **Science (New York, N.Y.)**, v. 300, n. 5624, p. 1394–1399, maio 2003.

SOFI, M. S.; HAMID, A.; BHAT, S. U. Coronavirus COVID- 19: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. **Biosafety and health**, nov. 2020.

STADLER, K. et al. SARS--beginning to understand a new virus. **Nature reviews. Microbiology**, v. 1, n. 3, p. 209–218, dez. 2003.

SU, S. et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. **Trends in microbiology**, v. 24, n. 6, p. 490–502, jun. 2016.

TAKEUCHI, Y. et al. The evaluation of a newly developed antigen test (QuickNavi™-COVID19 Ag) for SARS-CoV-2: A prospective observational study in Japan. **Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy**, v. 27, n. 6, p. 890–894, jun. 2021.

TORRES, I. et al. Evaluation of a rapid antigen test (Panbio® COVID-19 Ag rapid test device) for SARS-CoV-2 detection in asymptomatic close contacts of COVID-19 patients. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 4, p. 636.e1-636.e4, 1 abr. 2021.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 7 abr. 2020.

YANG, Y. et al. Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis induced by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors. **The Biochemical journal**, v. 392, n. Pt 1, p. 135–143, nov. 2005.

ZHANG, W. et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 386–

389, 2020.

ZHENG, M.; SONG, L. **Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV.** Cellular & molecular immunology, maio 2020.